



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MILENA PONTES PORTELA BESERRA

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR SONDA DE
ALIMENTAÇÃO: DESENVOLVIMENTO, VALIDAÇÃO E ANÁLISE DA
SEGURANÇA E EFETIVIDADE

FORTALEZA

2016

MILENA PONTES PORTELA BESERRA

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR SONDA DE
ALIMENTAÇÃO: DESENVOLVIMENTO, VALIDAÇÃO E ANÁLISE DA
SEGURANÇA E EFETIVIDADE

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Orientadora: Prof^a Dr^a Marta Maria de França Fonteles

Coorientadora: Prof^a Dr^a Cristiani Lopes C. G. de Oliveira

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B465m Beserra, Milena Pontes Portela.
MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR Sonda DE ALIMENTAÇÃO:
DESENVOLVIMENTO, VALIDAÇÃO E ANÁLISE DA SEGURANÇA E EFETIVIDADE / Milena Pontes
Portela Beserra. – 2016.
126 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e
Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2016.
Orientação: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles .
Coorientação: Profa. Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira .

1. Nutrição Enteral . 2. Vias de Administração de Medicamentos. 3. Avaliação de Eficácia-Efetividade de
Intervenções . 4. Varfarina . 5. Segurança do Paciente. I. Título.

CDD 615

MILENA PONTES PORTELA BESERRA

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR SONDA DE
ALIMENTAÇÃO: DESENVOLVIMENTO, VALIDAÇÃO E ANÁLISE DA
SEGURANÇA E EFETIVIDADE

Documento apresentado ao Curso de
Doutorado em Ciências Farmacêuticas
do Departamento de Farmácia da
Universidade Federal do Ceará, como
parte dos requisitos para obtenção do
título de Doutor em Ciências
Farmacêuticas. Área de concentração:
Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Aprovada em: 16/12/2016

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Marta Maria de França Fonteles (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profª Drª Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira (Coorientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof Dr Arnaldo Aires Peixoto Júnior
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profª Drª Carla Monique Lopes Mourão
Centro Universitário Christus

Prof Dr José Milton de Castro Lima
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus, pela fé que me mantém viva e
fiel à vida honesta de trabalho e estudo;
Ao meu marido por entender a minha
ausência e me apoiar nos meus
momentos de ansiedade;
Aos meus filhos por todo incentivo
inocente que sempre me deram com seus
olhares de aprovação.

AGRADECIMENTOS

- A Deus por me amparar nos momentos difíceis, pela força interior para superar as dificuldades, serenidade nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.
- Ao meu marido e meus filhos por toda cumplicidade e amor que foram destinados a mim de forma incondicional.
- Aos meus pais e minhas irmãs, os quais amo muito, pelo carinho, paciência, colaboração e incentivo.
- Às minhas orientadoras Professoras Marta Maria Fonteles e Cristiani Oliveira, por acreditarem em mim, pela disponibilidade, compreensão, paciência e por serem exemplos de profissionais.
- Ao Professor Marcos Venícios pela preciosa colaboração nas análises estatísticas.
- Ao Hospital Geral Dr Waldemar de Alcântara (HGWA) por toda credibilidade que sempre foi dada às minhas ideias, por abraçar este projeto como algo realmente nosso.
- Às amigas Juliana Costa, Alene Barros e Rosemeire Gomes que ajudaram muito na elaboração e lapidação deste projeto, além das doces palavras de incentivo e confiança.
- Aos estudantes que colaboraram na execução da pesquisa Ivo e Renan, muito obrigada pelo compromisso, qualidade e agilidade na coleta dos dados.
- Às amigas que, mesmo ouvindo minhas angústias e apreensões, sempre acreditaram que tudo ia dar certo e que tinham palavras e abraços confortantes, sempre me ajudando e incentivando (Michelle, Emanuelle, Joseana, Alexsandra, Marjorie, Taiana, Gabriela, Cléa e Renata).
- Aos amigos farmacêuticos, médicos, técnicos de enfermagem e enfermeiros do HGWA pela colaboração em todas as fases do estudo.
- A todos os colegas e professores da Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, pelo convívio e aprendizado.
- Ao Hospital Universitário Walter Cantídio, pela colaboração na flexibilização das escalas para que fosse possível eu concluir a redação da tese.
- Aos pacientes, pois sem eles nada disso seria possível e nem necessário.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.” (Arthur Schopenhauer)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A administração de medicamentos via sonda de nutrição enteral (SNE) ainda está cercada por muitas dúvidas quanto à efetividade e segurança, além da falta de sistematização do método de prescrição e administração destes medicamentos. Muitas vezes a equipe interdisciplinar precisa se responsabilizar pela tomada de decisão na farmacoterapia de pacientes sondados mesmo sem respaldo na literatura científica.

OBJETIVOS: Estudar desde o desenvolvimento até a aplicação, um método específico de administração de medicamentos por SNE, exemplificado, particularmente, pela dispersão dos comprimidos de varfarina. **MÉTODO:** O estudo foi dividido em cinco fases, a saber: a) a primeira consistiu em avaliar a dispersão de 108 formas farmacêuticas sólidas (FFS) em água dentro de um dosador; b) a segunda fase foi o doseamento do princípio ativo dos comprimidos de varfarina, através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE); c) a terceira fase foi a realização do acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes sondados em uso de varfarina; d) a quarta fase foi comparar os resultados das fases dois e três para análise final da efetividade da administração de varfarina por sonda, e e) a quinta fase que se referiu a avaliação da segurança na administração de medicamentos por sonda através da técnica proposta com o uso dos dosadores, onde foi avaliada a conectividade dos dosadores com os dispositivos intravenosos. **RESULTADOS:** Das 108 FFS estudadas 75,9% (n=82) dispersaram em menos de 20 minutos, sendo consideradas aptas à utilização da técnica proposta. A varfarina apresentou degradação ácida, oxidativa e térmica, sendo estes os pontos principais a serem trabalhados na manipulação deste medicamento. Não apresentou degradação básica ou fotolítica. Foram identificados 733 problemas relacionados a medicamentos nos 20 pacientes que participaram do acompanhamento farmacoterapêutico, sendo 43% (n = 315) relacionados ao uso de varfarina. Não houve diferença quanto às técnicas aplicadas para o preparo da varfarina no dosador. O custo do dosador foi maior que o custo da seringa, mas o uso deste mostrou-se mais seguro, uma vez que não há conexão dele com as vias de acesso intravenoso devido ao seu diâmetro 50% maior que o da seringa. **CONCLUSÃO:** A técnica proposta para administração de medicamentos através de SNE é viável quanto ao tempo de execução, segurança e a variedade de FFS que são passíveis de dispersão.

PALAVRAS-CHAVE: Nutrição Enteral, Vias de Administração de Medicamentos, Avaliação de Eficácia-Efetividade de Intervenções, Varfarina, Segurança do Paciente.

ABSTRACT

BACKGROUND: The administration of medication via enteral nutrition tube (NGT) is still surrounded by many doubts about the effectiveness and safety, as well as lack of systematization of prescription method and administration of these drugs. Often interdisciplinary team must be responsible for taking decisions in the pharmacotherapy of patients even probed without support in the scientific literature. **OBJECTIVES:** To study from development to implementation, a specific method of drug delivery by SNE, particularly referring to the dispersion of warfarin tablets. **Method:** The study was divided into five stages, where the first was to evaluate the dispersion of 108 solid dosage forms (FFS) in water in a dispenser, the second stage was the assay of the active principle of warfarin tablets, by chromatography high performance liquid (HPLC), the third phase was the realization of pharmacotherapeutic monitoring probed patients using warfarin. The fourth phase was to compare the results of two three phases to final analysis of the effectiveness of a probe warfarin administration, then in the fifth stage was safety assessed in medication administration by tube through the proposed technique with the use of the feed bins, where he was assessed the connectivity of dosing with intravenous devices. **RESULTS:** From the 108 studied FFS 75.9% (n = 82) dispersed in less than 20 minutes were considered suitable to use the proposed technique. Warfarin presented acid degradation, oxidative and thermal, which are the main points to be worked in handling this medicine. No known basic or photolytic degradation. PRM 733 have been identified in 20 patients who participated in the pharmacotherapeutic follow-up, 43% (n = 315) related to the use of warfarin, there was no difference in the techniques applied to the preparation of warfarin in dosing. The cost of the dispenser is slightly greater than the cost of the syringe, but the use of this was shown to be safer, since there is not his connection with intravenous access roads due to its diameter 50% larger than the syringe. **CONCLUSION:** The proposed technique for administering drugs through SNE is feasible as the runtime, security and the variety of FFS are subject to dispersion.

KEY WORDS: Enteral Nutrition, Drug Administration Routes, Evaluation of the Efficacy-Efectiveness of Interventions, Warfarin, Patient Safety.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura de apresentação da Tese	21
Figura 2 - Execução da primeira fase do teste.....	28
Figura 3 – Ilustração das formas farmacêuticas sólidas que dispersaram em até 10 mL de água.....	31
Figura 4 - Comprimido de COXIP-4® (isoniazida + pirazinamida + etambutol + rifampicina), ilustração para exemplificação do tamanho do comprimido.	32
Figura 5 – Cápsula de calcitriol no dosador com água.....	33
Figura 6 – Dosadores contendo de bisacodil (a) e glicazida (b) após 24 horas no dosador.	33
Figura 7 – Pellets de omeprazol no dosador com água.	34
Figura 8 – Estrutura química da varfarina sódica (CAS 129-06-6).....	48
Figura 9 - Cromatograma da varfarina-SQR, seguindo a metodologia da USP. Condições de análise: C ₁₈ , 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (45:55:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50 µg/mL.....	56
Figura 10 - Cromatograma da varfarina-SQR, seguindo a metodologia ajustada. Condições de análise: C ₁₈ , 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50 µg/mL.....	57
Figura 11- Representação gráfica da curva analítica das soluções de varfarina-SQR em concentrações de 30,0 até 70,0 µg/mL por cromatografia líquida de alta eficiência.	59
Figura 12 - Cromatograma da degradação ácida da varfarina-SQR (em azul) com sobreposição do cromatograma da varfarina-SQR (em preto). Condições de análise: C ₁₈ , 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50µg/mL.	60
Figura 13 - Cromatograma da degradação alcalina da varfarina-SQR (em azul) com sobreposição do cromatograma da varfarina-SQR (em preto). Condições de análise: C ₁₈ ,	

5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50µg/mL.	61
Figura 14 - Cromatograma da degradação oxidativa da varfarina-SQR (em azul) com sobreposição do cromatograma da varfarina-SQR (em preto). Condições de análise: C ₁₈ , 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50 µg/mL.	62
Figura 15 - Cromatograma da degradação fotolítica da varfarina-SQR (em azul) com sobreposição do cromatograma da varfarina-SQR (em preto). Condições de análise: C ₁₈ , 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50 µg/mL.	63
Figura 16 - Cromatograma da degradação térmica da varfarina-SQR (em azul) com sobreposição do cromatograma da varfarina-SQR (em preto). Condições de análise: C ₁₈ , 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50µg/mL.	64
Figura 17 - Ilustração da variação de peso dos vinte comprimidos de varfarina.	67
Figura 18 - Cromatograma da solução de varfarina-SQR, seguindo a metodologia ajustada. Condições de análise: C ₁₈ , 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel água acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução amostra de 50 µg/mL.	68
Figura 19 - Média de PRM relacionados à varfarina de acordo com a via de administração (pacientes dos grupos retrospectivo e prospectivo).	86
Figura 20 - Média de RNM relacionados à varfarina de acordo com a via de administração (pacientes dos grupos retrospectivo e prospectivo).	86
Figura 21- Dosador não encaixa na entrada do extensor do equipo de 20 cm	104
Figura 22 - Diferença entre o perfeito encaixe da seringa 10 mL com bico <i>luer lock</i> na torneirinha (dânula) (a) e da impossibilidade de encaixe do dosador com bico <i>luer slip</i> na torneirinha (dânula) (b).....	104
Figura 23 – Notícia de administração inadvertida de sopa por via intravenosa.....	106

Figura 24 - Notícia de administração inadvertida de café com leite por via intravenosa.
..... 107

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Medicamentos contraindicados para uso via SNE	34
Quadro 2 - Passos para preparação para administração via SNE de medicamentos sólidos orais que não dispersaram no dosador em até 20 minutos e que necessitarão de trituração prévia.....	35
Quadro 3 - Medicamentos que necessitaram de prévia trituração em gal e pistilo para administração por sonda	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tempo de dissolução das formas farmacêuticas sólidas testadas.....	37
Tabela 2 - Áreas absolutas obtidas para construção da curva analítica de varfarina-SQR por CLAE.	58
Tabela 3- Relação do peso individual de 20 comprimidos de varfarina, peso médio e desvio padrão relativo.....	66
Tabela 4 - Valores experimentais obtidos para determinação de teor de comprimidos de varfarina em amostras comerciais através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência e a avaliação da precisão dos métodos	69
Tabela 5 - Valores experimentais obtidos após a preparação do comprimido de varfarina para a administração por sonda enteral, com tempo de repouso de 10 minutos.	71
Tabela 6 - Perfil de comorbidades dos pacientes que utilizaram varfarina através de sondas de nutrição enteral.	80
Tabela 7 – Comparação entre as características clínicas e sociodemográficas dos pacientes em acompanhamento farmacoterapêutico nos grupos prospectivo e retrospectivo.	83
Tabela 8 - Distribuição dos problemas relacionados com medicamentos (PRM) de acordo com tipo e subtipo classificados conforme o Terceiro Consenso de Granada. ..	84
Tabela 9 - Classes farmacológicas envolvidas com os resultados negativos relacionados a medicamentos (RNM) identificados nos pacientes em acompanhamento farmacoterapêutico pelo uso de varfarina através de sondas de nutrição enteral.....	85
Tabela 10 - Resultados negativos associados à varfarina, por paciente, de acordo com via de administração.	87
Tabela 11 - Distribuição dos desfechos clínicos associados à varfarina de acordo com a via de administração	88
Tabela 12 - Resultados dos testes de encaixe da seringa 10 mL e do dosador de 10 mL com os dispositivos de infusão endovenosa e sondas de alimentação	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
FA	Fibrilação Atrial
FFS	Forma Farmacêutica Sólida
HGWA	Hospital Geral Dr Waldemar Alcântara
HPLC	High-performance Liquid Chromatography
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMA	Interação Medicamento-Alimento
IMM	Interação Medicamento-Medicamento
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ONA	Organização Nacional de Acreditação
PRM	Problemas Relacionados aos Medicamentos
RNM	Resultados Negativos Associados a Medicamentos
SNE	Sonda de Nutrição Enteral
TEV	Tromboembolismo Venoso
TGI	Trato Gastrointestinal
TVP	Trombose Venosa Profunda
TNE	Terapia Nutricional Enteral
UCE	Unidade de Cuidados Especiais

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	10
LISTA DE QUADROS	13
LISTA DE TABELAS	14
INTRODUÇÃO	19
ESTRUTURA DA TESE	21
OBJETIVOS	22
Objetivo geral.....	22
Objetivos específicos	22
CAPÍTULO 1- Validação do método de transformação de formas farmacêuticas sólidas	23
REFERENCIAL TEÓRICO	24
Sondas de Nutrição Enteral (SNE).....	24
Principais complicações do uso de SNE.....	24
Uso da SNE para administração de medicamentos	25
A escolha das formas farmacêuticas.....	26
MÉTODO	28
Seleção dos medicamentos	28
Materiais utilizados	28
Execução do teste	28
RESULTADOS	31
DISCUSSÃO	40
CAPÍTULO 2 - Doseamento do princípio ativo de varfarina após dispersão nos dosadores	45
APRESENTAÇÃO	46
REFERENCIAL TEÓRICO	47
Varfarina.....	47
Administração de varfarina por sonda.....	47
Características físico-químicas da varfarina.....	48
Estudo de estabilidade	48
MATERIAIS E MÉTODOS	51

Delineamento e local da pesquisa.....	51
Equipamentos	51
Solventes e reagentes.....	51
Obtenção das amostras	51
Substância química de referência (SQR).....	52
Técnicas utilizadas.....	52
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	55
Adequação do sistema	55
Linearidade e curva analítica.....	58
Especificidade.....	59
Peso médio e precisão	65
Avaliação da estabilidade por sonda	70
CAPÍTULO 3- Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de	
varfarina por SNE	72
REFERENCIAL TEÓRICO	73
METODOLOGIA.....	75
Local de estudo.....	75
Tipo de estudo	75
Desenho do estudo.....	76
Amostra	77
Critérios de inclusão	77
Critérios de exclusão	77
Período e locais de coleta	78
Coleta de dados.....	78
Análise dos dados.....	79
Aspectos éticos	79
RESULTADOS	80
DISCUSSÃO.....	89
CAPÍTULO 4 - Análise da efetividade da administração de varfarina através de	
SNE	94
APRESENTAÇÃO	95
RESULTADOS	96
DISCUSSÃO.....	97
CAPÍTULO 5- Avaliação da segurança quanto à conectividade.....	98
REFERENCIAL TEÓRICO	99

MATERIAIS E MÉTODOS	101
Desenho do estudo.....	101
Materiais utilizados	101
Análise do custo	101
Análise da segurança	101
Tipo de estudo	102
Técnicas de coleta e análise dos dados	102
RESULTADOS	103
DISCUSSÃO.....	105
CONCLUSÕES.....	108
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	109
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110
APÊNDICE E ANEXO	119

INTRODUÇÃO

A administração de medicamentos em pacientes com sonda enteral aborda várias questões que desafiam a equipe assistencial, considerando segurança e eficácia do tratamento. A falta de informações sobre a melhor forma de administração das formas farmacêuticas sólidas (FFS) via sonda enteral, a indisponibilidade de formas alternativas no mercado e a insegurança e inconveniência de outras vias de administração levam ao uso não sistematizado de FFS via sondas de nutrição enteral (BOURDENET *et al.*, 2015).

Os cuidados ao paciente que usa sonda de nutrição enteral (SNE) devem ser prestados por uma equipe interprofissional. Todos os membros da equipe estão envolvidos no processo de administração de medicamentos por sondas, seja o médico que, no ato de prescrever, precisa ter o conhecimento de quais os medicamentos viáveis para esta via, seja a equipe de enfermagem que, por muitas vezes, enxergam-se desafiados a executar a prescrição médica sem uma técnica formalizada para administração do item prescrito. Para os nutricionistas fica a responsabilidade de recalcular a oferta energética ao analisar as possibilidades de pausa nas dietas, que deveriam ser contínuas, para administração de medicamentos, a fim de minimizar as interações entre fármacos e nutrientes. Outro importante membro da equipe é o fonoaudiólogo que deve acompanhar o paciente na tentativa de reestabelecer a via oral o mais breve possível (HOEFLER; VIDAL, 2009).

O farmacêutico tem um importante papel na avaliação da viabilidade do medicamento prescrito para a via, onde precisa analisar os excipientes, a forma farmacêutica, o tipo de revestimento e, quando necessário, fazer as recomendações cabíveis junto à equipe no sentido de sugerir alguma alternativa terapêutica mais segura e com eficácia estabelecida (DASHTI-KHAVIDAKI *et al.*, 2012). Porém a clínica do paciente sempre será soberana, mesmo se o fármaco não tiver recomendação de uso por sonda ele poderá ser utilizado na prática clínica, pois entre utilizar de forma não regulamentada ou deixar o paciente descoberto de determinado tratamento existe a necessidade de tomada de decisão e responsabilidade por parte da equipe interprofissional (MORIEL *et al.*, 2012).

Esta responsabilidade não é, na maioria das vezes, compartilhada pela indústria farmacêutica, uma vez que muitas bulas de medicamentos não trazem as recomendações ou as contraindicações do uso do medicamento via SNE. Ao entrar em contato nos serviços de atendimento ao consumidor as informações obtidas são evasivas e dizem apenas que não tem informações e/ou testes conclusivos quanto ao uso dos medicamentos por SNE (MORIEL *et al.*, 2012). São repetidas sistematicamente as frases “*não quebrar o comprimido*”, “*não partir o comprimido*”, “*não triturar o comprimido*” e “*os comprimidos devem ser administrados inteiros com um copo com água*”. Estas informações em nada contribuem para a avaliação clínica de uma prescrição por SNE, uma vez que nenhuma destas recomendações pode ser seguida.

Alguns medicamentos ainda tem o agravante de serem pouco lucrativos, assim, mesmo sendo muito utilizados não geram interesse em novas formulações para administração por sonda. Neste estudo a varfarina foi eleita para uma análise mais aprofundada para sua administração por sonda, pois além de apresentar estreito índice terapêutico, é possível sua monitorização clínica através de exames laboratoriais (CAMPANILI; AYOUB, 2008).

Os riscos envolvidos na administração de medicamentos por SNE não estão relacionados apenas aos pacientes, os profissionais de enfermagem que manipulam estes comprimidos para administrar por sonda são, na maioria das vezes, expostos a aerossóis ao triturar as FFS (SALMON *et al.*, 2013). Outro importante problema de insegurança relacionada a administração de medicamentos por SNE é o risco de administração de formulações enterais em dispositivos intravenosos, o que motivou, no presente estudo, a análise da segurança do uso de dosadores para o preparo e administração de medicamentos via SNE (PÉLISSIER-DELOUR *et al.*, 2007).

De acordo com as publicações dos últimos dez anos a realidade nos hospitais brasileiros não difere muito do restante do mundo (BOULLATA, 2010; BOURDENET *et al.*, 2015). Neste sentido, a necessidade de maior subsídio científico na execução da administração de medicamentos por SNE motivou a realização deste trabalho, onde o foco é a validação de um método seguro e efetivo para administração de medicamentos por SNE.

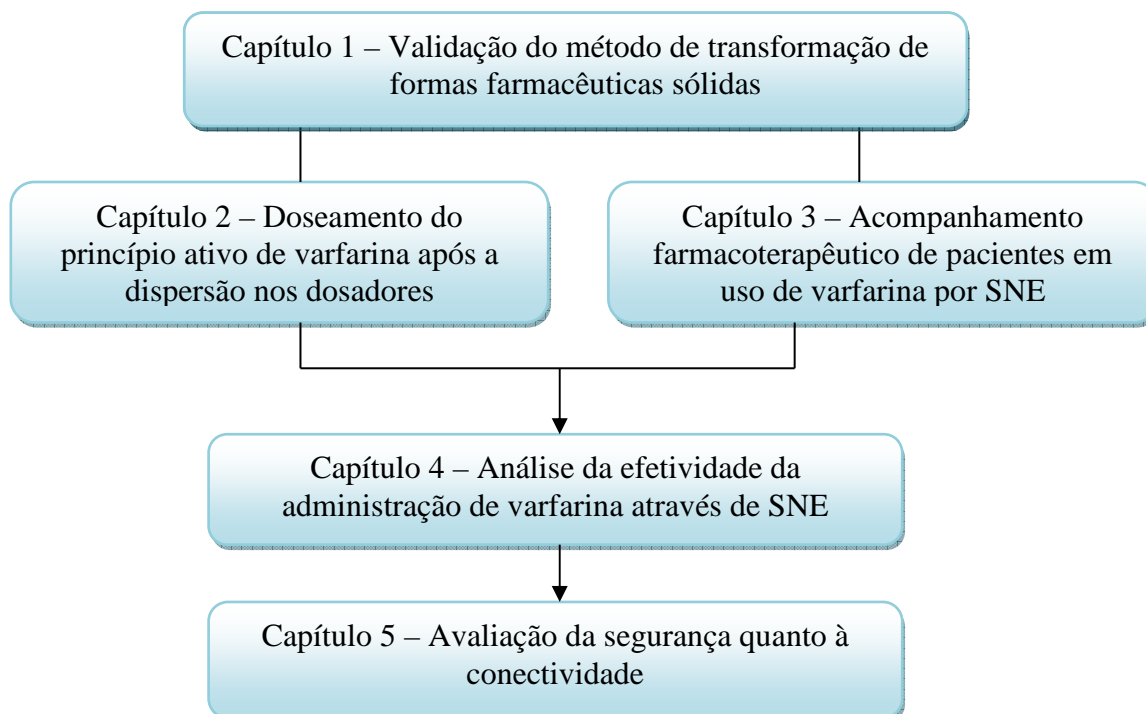
ESTRUTURA DA TESE

A Tese será apresentada em cinco capítulos, onde o primeiro trata da proposta e validação do método de transformação de formas farmacêuticas sólidas por sondas de nutrição enteral. O segundo capítulo traz o doseamento do princípio ativo de varfarina após a dispersão dos comprimidos em água de acordo com a técnica proposta no capítulo 1.

O capítulo 3 apresenta os resultados do acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina por sondas de nutrição enteral, enquanto o capítulo 4 faz a comparação dos resultados entre os capítulos 2 e 3, onde é avaliado o comportamento da varfarina em testes laboratoriais e sua efetividade nos pacientes que fizeram uso através de sondas de nutrição enteral.

O capítulo 5 é a avaliação da segurança do método proposto, que foi executado testando a conectividade dos dosadores aos dispositivos de acesso intravenoso e as sondas de nutrição enteral (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura de apresentação da Tese



OBJETIVOS

Objetivo geral

- Estudar desde o desenvolvimento até a aplicação, um método específico de administração de medicamentos por sonda, particularmente referindo-se à dispersão em dosadores dos comprimidos de varfarina.

Objetivos específicos

- Desenvolver e validar de um método de transformação das formas farmacêuticas sólidas estudadas para administração destas por sonda;
- Avaliar o teor de princípio ativo do comprimido de varfarina disperso em água;
- Avaliar, através de acompanhamento farmacoterapêutico, os indicadores clínicos para análise da efetividade dos comprimidos de varfarina administrados aos pacientes sondados conforme método proposto;
- Comparar a efetividade do teste *in vitro* do teor de varfarina no dosador e os efeitos observados no paciente que fez uso de varfarina por SNE;
- Testar a conectividade dos dosadores com os dispositivos de acesso intravenoso e as sondas de nutrição enteral, verificando os aspectos relacionados a segurança da administração.

***CAPÍTULO 1- Validação do método
de transformação de formas
farmacêuticas sólidas***

REFERENCIAL TEÓRICO

Sondas de Nutrição Enteral (SNE)

Para a escolha da SNE como via de acesso são consideradas uma série de variáveis, como: incapacidade de utilização exclusiva da via oral, estado nutricional, doenças e condições clínicas do paciente, alterações do processo digestivo, tipo de dieta a ser utilizada, período em que o paciente se submeterá à terapia de nutrição enteral (TNE), risco de broncoaspiração, limitações estruturais do trato digestivo, disponibilidade de acesso cirúrgico ou endoscópico para a sonda em questão, complicações e cuidados com o paciente incluindo aspectos psicológicos e éticos (GILBAR, 1999; TAYLOR, 2013).

Um estudo publicado por Kazuya e colaboradores (2015) identificou uma prevalência de alimentação através de sondas de nutrição em 4,4% da população idosa estudada, onde identificou, também, uma relação positiva entre o uso de sonda e o aumento da hospitalização e da mortalidade por pneumonia (KAZUYA et al., 2015).

As SNE causam uma série de complicações, dentre as quais se destacam o grande desconforto para o paciente, a ulceração da asa do nariz e da mucosa nasal, a incidência de faringite, otite, esofagite, rupturas de varizes esofágicas, retenção de secreções brônquicas, com conseqüente infecção pulmonar (SOSCIA; FRIEDMAN, 2011).

As sondas nasogástricas convencionais, feitas de polietileno ou polivinil (tipo Levin), utilizadas frequentemente para decompressão gástrica, através da aspiração de líquidos e gases, são inadequadas para a nutrição enteral e devem ser evitadas para essa finalidade (LONGO, 2012).

As sondas de gastrostomia e jejunostomia são as mais usadas para pacientes que vão permanecer com elas por um longo período, são utilizadas para a nutrição, hidratação e administração de medicamentos para pacientes que não possuem a via oral disponível (SOSCIA; FRIEDMAN, 2011).

Principais complicações do uso de SNE

A aspiração é considerada a complicação de maior gravidade na nutrição enteral, pode ter como causas: velocidade excessiva na administração da dieta, estase gástrica

detectada pela presença de distensão epigástrica ou grande volume de resíduo gástrico (WILLIAMS; LESLIE, 2005; PHILLIPS; NAY, 2008).

Para evitar a broncoaspiração alguns cuidados precisam ser tomados para prevenção: avaliar estase gástrica, avaliar íleo paralítico, avaliar presença de resíduo gástrico (> 200ml), em adultos, manter a cabeceira da cama elevada em torno de 30°, promover o uso de medicamentos que aumentam o esvaziamento gástrico (pró-cinéticos). Para execução de procedimentos que envolvam a mudança de posição do paciente como fisioterapia, banho no leito, exames de posição horizontal (ultrasonografia, ecocardiografia, tomografia) a dieta deverá ser pausada, se possível, 30 minutos antes do procedimento (PHILLIPS; NAY, 2008; LONGO, 2012).

Para o paciente com tubo traqueal ou traqueostomia deve-se observar: mudança súbita na quantidade ou na coloração da secreção traqueal, ocorrência de mudança nos parâmetros do respirador, aparecimento de tosse concomitante com o início da administração da dieta (TALAVERA *et al.*, 2012).

As principais complicações mecânicas relacionadas com a SNE variam quanto ao tipo e posicionamento da sonda. A mais comum é obstrução da sonda, onde as principais causas são: administração de medicamentos de pouca solubilidade em água e a lavagem inadequada da sonda após a administração da dieta. A lavagem da sonda é de fundamental importância e deve ser feita em intervalos regulares, após a administração de qualquer medicamento e antes de fechar a sonda (BOWMAN, 2007; COOK, 2007; MANRIQUE *et al.*, 2014).

Outra complicação é a saída ou migração da sonda, muitas vezes ocasionadas por mobilização inadequada do paciente ou por falta de contenção em pacientes agitados, onde o próprio paciente pode puxá-la (PHILLIPS; NAY, 2008). Ainda, pacientes recebendo Terapia de Nutrição Enteral (TNE) podem apresentar uma série de sintomas indesejáveis, como diarreia, cólicas, distensão abdominal, náusea, vômito e obstipação intestinal. É importante saber que, na maioria das vezes, tais intercorrências são atribuídas à nutrição enteral (NE), mas devem-se muito mais à condição clínica do paciente ou ao tratamento que lhe é instituído (LONGO, 2012).

Uso da SNE para administração de medicamentos

Os acessos através de dispositivos gástricos estão sendo cada vez mais utilizados na prática clínica para fornecer a terapia de suporte nutricional a curto ou longo prazo. Cada vez mais estes dispositivos estão sendo utilizados para ajudar a fornecer

medicamentos, uma vez que estes pacientes têm a deglutição prejudicada (COOK, 2007; TRIKI *et al.*, 2012; MATYSIAK-LUŚNIA; ŁYSENKO, 2014).

Esta administração concomitante de medicamentos e fórmulas enterais poderia trazer benefícios potenciais em relação ao tempo e ao custo. No entanto, existe incerteza sobre possíveis interações entre os medicamentos e os nutrientes e a influência que isso pode ter sobre a segurança e a eficácia do tratamento (O'HAGAN; WALLACE, 1994; LOURENÇO, 2001).

A administração de medicamentos via SNE pode ser realizada com segurança, porém deve ser feita uma consideração cuidadosa a respeito do potencial de interações entre os medicamentos e os nutrientes ofertados na mesma via. Para a melhoria desta prática é necessário um aprimoramento de uma base de evidências para comprovar a segurança na administração de medicamentos através de SNE e melhoria na educação dos profissionais de saúde sobre os problemas potenciais (KURIEN; PENNY; SANDERS, 2015).

A escolha das formas farmacêuticas

Ao selecionar um medicamento para ser administrado através de sondas de nutrição enteral, a formulação líquida é preferida, de modo a evitar obstruções que podem ocorrer a partir da dispersão incompleta de uma forma farmacêutica sólida (CAUSSIN *et al.*, 2012). Medicamentos líquidos podem apresentar problemas de intolerância e de compatibilidade quando administrado através de SNE. Um preditor de intolerância é a osmolaridade do líquido, dependendo da dose, a carga osmótica de um medicamento líquido pode provocar dores abdominais e diarreia (SOARES BARBOSA *et al.*, 2012; KLANG; MCLYMONT; NG, 2013).

O valor de pH está relacionado a possíveis interações com a fórmula de nutrição. Muitos medicamentos são bases fracas e requerem veículos ácidos para a estabilidade ideal. Os ácidos líquidos são especialmente reativos com fórmulas entéricas que contêm proteínas intactas. O resultado desta interação pode resultar em uma oclusão da sonda de nutrição através da formação de uma massa sólida decorrente desta interação (KLANG; MCLYMONT; NG, 2013).

O médico deverá estar ciente do impacto potencial de sua escolha na formulação do medicamento e da dieta, tanto em termos de tolerância gastrointestinal e potencial de

interação quando co-administrados (LOURENÇO, 2001; MASCITELLI; CARDIOLOGIA; TOLMEZZO, 2009; KLANG; MCLYMONT; NG, 2013; SALMON *et al.*, 2013). No entanto, na ausência de forma líquida adequada, os comprimidos podem ser triturados e suspensos num veículo antes da administração. A administração de medicamentos através de SNE é, normalmente, realizada pela equipe de enfermagem (EISENBERG; METHENY; MCSWEENEY, 1989; WILLIAMS, 2008; HEINECK; BUENO; HEYDRICH, 2009; BOULLATA, 2010; CHAUD *et al.*, 2010; MERCOVICH; KYLE; NAUNTON, 2013; SALMON *et al.*, 2013).

Salmon e colaboradores (2013) testaram diversas formas de manipular comprimidos para administração por SNE, onde todos os protocolos testados exibiram eficiência comparável quanto a trituração e propriedades de suspensão, mas significativamente maior aerossolização de partículas do comprimido foi observada nos sistemas abertos de trituração.

MÉTODO

Seleção dos medicamentos

Os medicamentos foram selecionados, para análise da dispersão em água, de acordo com os seguintes critérios:

- Apresentar-se na forma farmacêutica sólida (FFS);
- Não possuir forma farmacêutica líquida alternativa padronizada;
- Constar na lista de padronização do Hospital Geral Dr Waldemar de Alcântara (HGWA).

Materiais utilizados

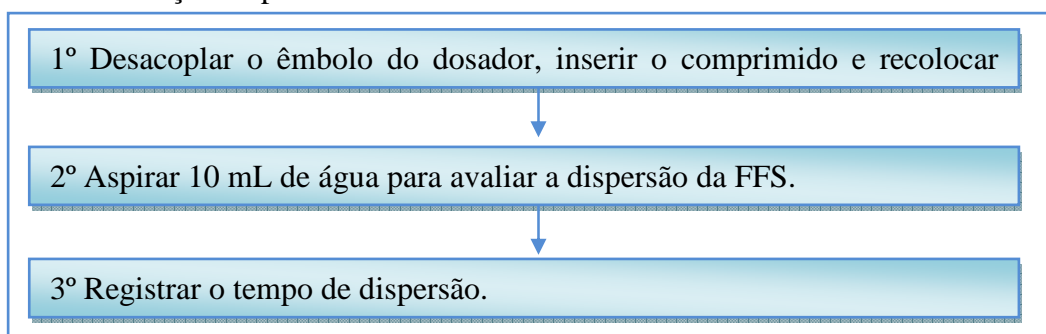
Para realização do teste de dispersão dos comprimidos foram utilizados os seguintes materiais:

- Medicamentos: foi utilizada uma amostra de cada comprimido selecionado dentro dos critérios descritos acima para a primeira fase do teste, sendo utilizada uma segunda amostra, caso fosse necessário triturar. Inicialmente foi testada a dispersão do comprimido em 10 mL de água, para comprimidos muito pequenos foi refeito o teste com 5 mL e para comprimidos muito grandes o teste foi refeito com 20 mL;
- Dosadores: foi utilizado um dosador para cada comprimido na primeira fase, sendo utilizado mais um para cada comprimido que foi necessário triturar ou repetir o teste com outro volume;
- Água: foi utilizada água mineral disponível para administração de medicamentos via oral.

Execução do teste

O teste foi executado através da inserção da FFS no dosador e avaliação do tempo de dispersão desta em água (Figura 2).

Figura 2 - Execução da primeira fase do teste.



Após a mistura do medicamento com a água foi cronometrado o tempo de dispersão do medicamento de forma que possibilitasse a administração deste por sonda. Foi registrado em uma planilha o tempo (em minutos) que o medicamento levou para estar completamente disperso.

Foi registrada, também, uma avaliação visual com 10 e 20 minutos, foi considerado um tempo “satisfatório” quando a FFS dispersou em até 20 minutos. Considerando a prática da equipe de enfermagem que foi consultada para definição desse ponto de corte. Nessa avaliação visual observou-se: a dispersão completa do comprimido, alteração de cor ou odor, formação de massas de precipitado para avaliar o risco de obstrução da sonda.

Para as cápsulas gelatinosas duras foi necessário abri-las e avaliar a dispersão do conteúdo (pó) interno da cápsula na água.

Após a análise e registro dos resultados de dispersão das 108 FFS, padronizadas no HGWA, foi alimentado um banco de dados em uma planilha de Excel para análise dos resultados.

Para os medicamentos que tiveram um tempo de dispersão maior que 20 minutos, que foi o ponto de corte definido junto a equipe de enfermagem, foi padronizado o uso do gral e pistilo para pulverização do comprimido e posterior dispersão.

Foi elaborado um passo a passo seguido no estudo e, posteriormente padronizado para a equipe de enfermagem através de treinamento, onde o farmacêutico foi na unidade clínica e treinou todas as equipes. Este treinamento foi promovido durante duas semanas de forma a cobrir os três turnos de trabalho (manhã, tarde e noite) e todos os rodízios de equipe.

O documento (informativo) foi disponibilizado na intranet do hospital, foi inserido no plano medicamentoso da instituição e uma cópia impressa foi entregue a cada equipe na ocasião do treinamento. Nesse informativo divulgado à equipe de enfermagem também constavam outros cuidados com a administração de medicamentos por sonda. São eles:

- Se houver mais de um medicamento a ser administrado, lave a sonda com

5mL de água entre uma administração e outra.

- Alguns comprimidos utilizados não poderão ser triturados. Eles receberão uma etiqueta que identifique que é proibido triturar.
- Em caso de dúvidas, entre em contato com um farmacêutico.
- No caso de obstrução da sonda, injete água sob pressão com seringa.
- É desaconselhável a utilização do fio-guia para desobstrução de sondas.

RESULTADOS

Das 108 FFS sólidas analisadas, verificou-se que 75,9% (n=82) dessas formas farmacêuticas dispersaram no dosador sem necessidade de outra intervenção, enquanto 14,8% (n=16) precisaram de prévia trituração e 9,2% (n=10) não puderam ser administradas por sonda (Quadro 1). Assim, 82 FFS (75,9%) analisadas para administração por SNE possuíam um tempo de dispersão “satisfatório”, onde satisfatório correspondeu aos 20 minutos definidos pela equipe de enfermagem do HGWA ao considerar a dinâmica de execução das atividades de assistência ao paciente.

Quanto ao volume utilizado para a dispersão considerando as 98 FFS que podem ser administradas por sonda através do dosador (82 diretamente e 16 após trituração), apenas uma precisou de um volume superior a 10 mL para sua dispersão, assim o volume de até 10 mL foi suficiente em 98,9% dos casos (n=97) (Figura 3).

Figura 3 – Ilustração das formas farmacêuticas sólidas que dispersaram em até 10 mL de água.



Fonte: Acervo pessoal.

O único comprimido que necessitou de 20 mL, mesmo após a trituração, foi o COXIP-4® (Figura 4) que é um comprimido composto por quatro medicamentos utilizados para o tratamento da tuberculose. É de distribuição, exclusivamente, gratuita pelo governo federal e é composto por isoniazida + pirazinamida + etambutol + rifampicina.

Figura 4 - Comprimido de COXIP-4® (isoniazida + pirazinamida + etambutol + rifampicina), ilustração para exemplificação do tamanho do comprimido.



Fonte: Secretaria de Saúde do Mato Grosso do Sul, disponível em:

http://www.saude.ms.gov.br/index.php?templat=vis&site=116&id_comp=544&id_reg=96765&voltar=home&site_reg=116&id_comp_orig=544

Quanto ao tempo que a FFS levou para dispersar, considerando que 100% corresponde às 82 FFS que dispersaram, os resultados obtidos foram: a dispersão foi imediata ou menor que um minuto para 27 itens testados (32,9%), levou de 2 a 5 minutos para 23 itens (28,0%), de 6 a 10 minutos foram 16 itens (19,5%) e outros 16 itens (19,5%) levaram de 11 a 20 minutos, assim estes 82 itens dos medicamentos analisados estão aptos a serem dispersos em água no dosador para posterior administração por sonda (Tabela 1). O tempo de dispersão foi superior a 20 minutos para 26 medicamentos (24,0%), destes 16 puderam ser administrados por sonda após o processo de trituração.

Foi observado que os comprimidos sem revestimento dispersam mais facilmente, ou seja, em menor tempo que os revestidos. A visualização da dispersão foi melhor nos comprimidos brancos, pois não houve interferência na coloração da água. Observou-se, também, que comprimidos de menor diâmetro tenderam a dispersar mais rápido que os maiores (Tabela 1).

Os medicamentos na forma farmacêutica de comprimido, que não possuíram dispersão satisfatória quanto à qualidade ou o tempo de dispersão, tiveram como recomendação, no processo de preparo, a pulverização através da trituração, preconizando o uso do gral e pistilo.

Capítulo 1 – Validação do método de transformação de formas farmacêuticas sólidas

Depois de pulverizados, esses medicamentos foram colocados no dosador com água mineral, para avaliação da dispersão. Um total de 9,2% (n=10) dos itens testados não dispersou mesmo após a trituração. Estes foram então classificados como contraindicados para administração via SNE (Quadro 1), tendo em vista que estes medicamentos poderiam causar obstruções ou bloqueios na sonda podendo gerar inefetividade do medicamento.

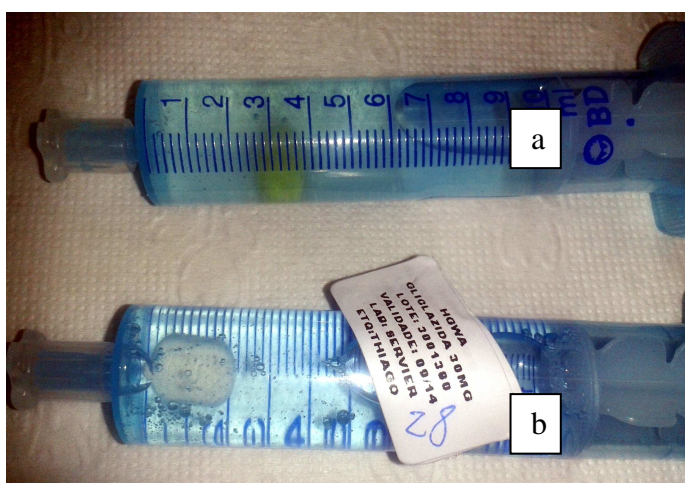
A cápsula de calcitriol possui um conteúdo graxo no seu interior, assim não foi possível dispersar em água (Figura 5). Os comprimidos de bisacodil (Figura 6a), carbonato de cálcio, doxiciclina, pentoxifilina e sulfassalazina levaram mais de 24 horas para iniciar o processo de dispersão devido ao grau de dureza destes comprimidos. O diltiazem e a glicazida (Figura 6b) também não dispersaram após 24 horas e, ainda, não devem ser triturados por se tratarem de medicamentos de liberação prolongada.

Figura 5 – Cápsula de calcitriol no dosador com água.



Fonte: Acervo pessoal.

Figura 6 – Dosadores contendo de bisacodil (a) e glicazida (b) após 24 horas no dosador.



Fonte: Acervo pessoal.

Capítulo 1 – Validação do método de transformação de formas farmacêuticas sólidas

A racecadotril tem o conteúdo imiscível com a água, formando um sobrenadante, enquanto o omeprazol apresenta *pellets* em seu conteúdo (Figura 7).

Figura 7 – Pellets de omeprazol no dosador com água.



Fonte: Acervo pessoal.

Quadro 1 - Medicamentos contraindicados para uso via SNE

Medicamentos	Concentração	Forma Farmacêutica
Bisacodil	5 mg	Comprimido
Calcitriol	0,25 mcg	Cápsula
Carbonato de Cálcio	500 mg	Comprimido
Diltiazem	30 mg	Comprimido de liberação prolongada
Doxiciclina	100 mg	Comprimido
Glicazida	30 mg	Comprimido de liberação prolongada
Omeprazol	20 mg	Cápsula
Pentoxifilina	400 mg	Comprimido
Racecadotril	100 mg	Cápsula
Sulfassalazina	500 mg	Comprimido

Capítulo 1 – Validação do método de transformação de formas farmacêuticas sólidas

Um total de 14,8% (n=16) dos itens testados teve sucesso na dispersão após a trituração, sendo preconizado para a forma de preparo para administração via SNE destes medicamentos, conforme os passos descritos no Quadro 2.

Quadro 2 - Passos para preparação para administração via SNE de medicamentos sólidos orais que não dispersaram no dosador em até 20 minutos e que necessitarão de trituração prévia.

- ▲ Lavar as mãos antes de iniciar a preparação do(s) medicamento(s).
- ▲ Separar, lavar e secar o material necessário.
- ▲ Retirar cada comprimido da sua embalagem somente no momento de ser triturado.
- ▲ Triturar bem o comprimido com o uso de gral e pistilo.
- ▲ Caso haja mais de um medicamento diferente a ser administrado, triturá-los separadamente.
- ▲ Acrescentar 10 mL de água ao triturador, lavando bem suas paredes, e mexer até dissolver o comprimido triturado.
- ▲ Antes de administrar o medicamento, lavar a sonda com 30mL de água.
- ▲ Administrar a mistura formada no triturador (comprimido triturado + 10 mL de água) com seringa dosadora de 20 mL empurrando seu êmbolo vagarosamente.
- ▲ Após o término da administração, lavar a sonda com 30 mL de água.

Fontes: GILBAR, 1999; WILLIAMS; LESLIE, 2005; PHILLIPS; NAY, 2008; TALAVERA *et al.*, 2012

A lista dos medicamentos que tiveram sucesso na dispersão após a trituração e que foi indicado o uso de gral e pistilo para esta pulverização é observada no Quadro 3.

Quadro 3 - Medicamentos que necessitaram de prévia trituração em gal e pistilo para administração por sonda

Medicamento	Concentração	Forma Farmacêutica
Aminofilina	100 mg	Comprimido
Bamifilina	300 mg	Comprimido
Carvedilol	6,25 mg	Comprimido
Clopidogrel	75 mg	Comprimido
Hidroxicloroquina	400 mg	Comprimido
Dinitrato de isossorbida	10 mg	Comprimido
Isoniazida+Rifampicina+ Pirazinamida+Etambutol	75 mg+150 mg+400 mg+275 mg	Comprimido
Losartana	50 mg	Comprimido
Metadona	50 mg	Comprimido
Metformina	500 mg	Comprimido
Metildopa	250 mg	Comprimido
Morfina	10 mg	Comprimido
Morfina	30 mg	Comprimido
Nimodipino	30 mg	Comprimido
Prometazina	25 mg	Comprimido
Tiamina	300 mg	Comprimido

Capítulo 1 – Validação do método de transformação de formas farmacêuticas sólidas

Tabela 1 - Tempo de dissolução das formas farmacêuticas sólidas testadas

<i>N</i>	<i>MEDICAMENTO</i>	<i>VOLUME (mL)</i>	<i>TEMPO DISSOLUÇÃO (minutos)</i>	<i>DISSOLU 10MIN</i>	<i>DISSOLU 20MIN</i>	<i>OBSERVAÇÕES</i>
1	Aciclovir 400 mg – comprimido	10	3	SIM	SIM	
2	Ácido acetilsalicílico 100 mg – comprimido	10	15	NÃO	SIM	
3	Ácido fólico 5 mg – comprimido	10	4	SIM	SIM	
4	Ácido fólico 15 mg – comprimido	10	15	NÃO	SIM	
5	Alopurinol 10 0mg – comprimido	10	1	SIM	SIM	
6	Alprazolam 1 mg – comprimido	10	1	SIM	SIM	
7	Aminofilina 100 mg – comprimido	10	36	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
8	Amiodarona 200 mg – comprimido	10	17	NÃO	SIM	
9	Amitriptilina 25 mg – comprimido	5	3	SIM	SIM	
10	Ampicilina 500 mg – comprimido	10	0	SIM	SIM	
11	Atenolol 25 mg – comprimido	10	12	NÃO	SIM	
12	Atenolol 50 mg – comprimido	10	5	SIM	SIM	
13	Azatioprina 50 mg – comprimido	10	3	SIM	SIM	
14	Azitromicina 500 mg – comprimido	10	4	SIM	SIM	
15	Baclofeno 10 mg – comprimido	10	0	SIM	SIM	
16	Bamifilina 300 mg – comprimido	10	45	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
17	Biperideno 2 mg – comprimido	5	1	SIM	SIM	
18	Bisacodil 5 mg – comprimido	10	-	NÃO	NÃO	Não dissolve
19	Calcitriol 0,25 mcg – cápsula	10	-	NÃO	NÃO	Não dissolve
20	Captopril 12,5 mg – comprimido	5	1	SIM	SIM	
21	Captopril 25 mg – comprimido	10	1	SIM	SIM	
22	Carbonato de Cálcio 500 mg – comprimido	10	-	NÃO	NÃO	Não dissolve
23	Carb de Cálcio 500 mg + Vit. D 200 UI – comprimido	10	5	SIM	SIM	
24	Carbonato de lítio 300 mg – comprimido	10	9	SIM	SIM	
25	Carvedilol 3,125 mg – comprimido	10	15	NÃO	SIM	
26	Carvedilol 6,25 mg – comprimido	10	36	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
27	Cetoconazol 200 mg – comprimido	10	9	SIM	SIM	
28	Cetoprofeno 50 mg – cápsula	5	0	SIM	SIM	
29	Ciclobenzaprina 5 mg – comprimido	10	1	SIM	SIM	
30	Cilostazol 100 mg – comprimido	10	2	SIM	SIM	
31	Cinarizina 25 mg – comprimido	10	3	SIM	SIM	
32	Ciprofibrato 100 mg – comprimido	10	15	NÃO	SIM	
33	Ciprofloxacina 500 mg – comprimido	10	3	SIM	SIM	
34	Claritromicina 500 mg – comprimido	10	4	SIM	SIM	
35	Clindamicina 300 mg – cápsula	10	0	SIM	SIM	Cápsula aberta
36	Clobazam 10 mg – comprimido	5	1	SIM	SIM	
37	Clonidina 0,1 mg – comprimido	10	7	SIM	SIM	

Capítulo 1 – Validação do método de transformação de formas farmacêuticas sólidas

38	Clopidogrel 75 mg – comprimido	10	22	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
39	Hidroxicloroquina 400 mg – comprimido	10	42	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
40	Colchicina 0,5 mg - comprimido	10	0	SIM	SIM	
41	Dexametasona 4 mg – comprimido	10	20	NÃO	SIM	
42	Dexclorfeniramina 2 mg – comprimido	10	2	SIM	SIM	
43	Diazepam 5 mg – comprimido	10	8	SIM	SIM	
44	Diltiazem 30 mg – comprimido	10	-	NÃO	NÃO	Não dissolve
45	Dinitrato de isossorbida 10 mg – comprimido	10	22	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
46	Dinitrato de isossorbida 5 mg – comprimido	5	0	SIM	SIM	Preferencial uso sublingual
47	Diosmina 450 mg + Hesperidina 50 mg – comprimido	10	7	SIM	SIM	
48	Doxazosina 2mg – comprimido	5	0	SIM	SIM	
49	Doxiciclina 100 mg – comprimido	10	-	NÃO	NÃO	Não dissolve
50	Enalapril 20 mg – comprimido	10	7	SIM	SIM	
51	Enalapril 5 mg – comprimido	10	2	SIM	SIM	
52	Espironolactona 100 mg – comprimido	10	8	SIM	SIM	
53	Espironolactona 25 mg – comprimido	10	4	SIM	SIM	
54	Fenitoína 100 mg – comprimido	10	8	SIM	SIM	
55	Fenobarbital 100 mg – comprimido	10	1	SIM	SIM	
56	Fluconazol 150 mg – cápsula	10	0	SIM	SIM	Cápsula aberta
57	Furosemida 40 mg – comprimido	10	3	SIM	SIM	
58	Glibenclamida 5 mg - comprimido	10	0	SIM	SIM	
59	Glicazida 30 mg – cp de liberação prolongada	10	-	NÃO	NÃO	Não dissolve
60	Hidralazina 25 mg – comprimido	10	11	NÃO	SIM	
61	Hidroclorotiazida 25 mg – comprimido	10	19	NÃO	SIM	
62	Indometacina 25 mg – cápsula	5	0	SIM	SIM	Cápsula aberta
63	Isoniazida 75 mg + Rifampicina 150 mg + Pirazinamida 400 mg + Etambutol 275 mg – comprimido (COXIP)	20	30	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
64	Ivermectina 6 mg – comprimido	10	4	SIM	SIM	
65	Levodopa 250 mg + benzerazida – comprimido	10	9	SIM	SIM	
66	Levofloxacino 500 mg – comprimido	10	6	SIM	SIM	
67	Levotiroxina 25 mcg – comprimido	10	6	SIM	SIM	
68	Levotiroxina 50mcg – comprimido	10	6	SIM	SIM	
69	Levotiroxina 100 mcg – comprimido	5	2	SIM	SIM	
70	Loperamida 2 mg – comprimido	10	2	SIM	SIM	
71	Lorazepam 1 mg – comprimido	5	1	SIM	SIM	
72	Lorazepam 2 mg – comprimido	5	0	SIM	SIM	
73	Losartana 50 mg – comprimido	10	25	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
74	Metadona 10 mg – comprimido	10	27	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
75	Metformina 500 mg – comprimido	10	40	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
76	Metildopa 250 mg – comprimido	10	30	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo

Capítulo 1 – Validação do método de transformação de formas farmacêuticas sólidas

77	Metoprolol (succinato) 25 mg – comprimido	10	10	SIM	SIM	Formação de precipitado
78	Midazolam 15 mg – comprimido	10	3	SIM	SIM	
79	Mononitrato de isossorbida 20 mg – comprimido	10	4	SIM	SIM	
80	Morfina 10 mg – comprimido	10	25	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
81	Morfina 30 mg – comprimido	10	24	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
82	Nifedipino 10 mg – comprimido	10	0	SIM	SIM	
83	Nimodipino 30 mg – comprimido	10	24	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
84	Nitrazepam 5 mg – comprimido	5	6	SIM	SIM	
85	Nitrofurantoína 100 mg – cápsula	10	13	NÃO	SIM	
86	Norfloxacino 400 mg – comprimido	10	1	SIM	SIM	
87	Omeprazol 20 mg – cápsula	10	-	NÃO	NÃO	<i>Pellets</i> de liberação lenta
88	Paracetamol 500 mg + Codeína 30 mg – comprimido	10	0	SIM	SIM	
89	Pentoxifilina 400 mg - comprimido	10	-	NÃO	NÃO	Não dissolve
90	Pirimetamina 25 mg – comprimido	5	0	SIM	SIM	
91	Prednisona 5 mg – comprimido	10	18	NÃO	SIM	
92	Prednisona 20 mg – comprimido	10	5	SIM	SIM	
93	Prometazina 25 mg – comprimido	10	27	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
94	Propatilnitrato 10 mg – comprimido	5	0	SIM	SIM	
95	Propiltiouracil 100 mg – comprimido	10	8	SIM	SIM	
96	Propranolol 10 mg – comprimido	5	0	SIM	SIM	
97	Propranolol 40 mg - comprimido	10	0	SIM	SIM	
98	Racecadotril 100 mg – cápsula	10	-	NÃO	NÃO	Sobrenadante
99	Secnidazol 1 g – comprimido	10	5	SIM	SIM	
100	Sinvastatina 20 mg – comprimido	10	15	NÃO	SIM	Revestimento *
101	Sinvastatina 40 mg – comprimido	10	15	NÃO	SIM	Revestimento *
102	Sulfadiazina 500 mg – comprimido	10	8	SIM	SIM	
103	Sulfassalazina 500mg – comprimido	10	-	NÃO	NÃO	Não dissolve
104	Tiamina 300 mg – comprimido	10	46	NÃO	NÃO	Usar gral e pistilo
105	Varfarina sódica 2,5 mg – comprimido	10	20	NÃO	SIM	
106	Varfarina sódica 5 mg – comprimido	10	9	SIM	SIM	
107	Verapamil 80 mg – comprimido	10	3	SIM	SIM	
108	Vigabatrina 500 mg – comprimido	10	18	NÃO	SIM	

*A presença do revestimento não impede a administração por sonda, porém exige maior cuidado para evitar a obstrução, assim deve-se evitar a inserção do revestimento na sonda, deixando que este permaneça no dosador.

**Foram testadas as marcas disponíveis no estoque do HGWA no dia 08/01/13, sendo possível alterações nos tempos de dissolução/dispersão dependendo do fabricante.

DISCUSSÃO

No procedimento de administração de medicamentos por sonda em pacientes internados, medicamentos de formas farmacêuticas sólidas: comprimidos, cápsulas e drágeas são utilizados. Há preponderância do uso de formas farmacêuticas sólidas em detrimento das líquidas. Este dado nos mostra que a prática clínica não é realizada de acordo com os dados disponíveis na literatura sobre a administração de medicamentos em pacientes com SNE, podendo causar transtornos tanto para o paciente quanto para os profissionais da saúde envolvidos com o tratamento (HEINECK; BUENO; HEYDRICH, 2009).

Foi observado que 83,3% (n=98) dos medicamentos sólidos orais analisados para administração por SNE possuíam um tempo de dispersão satisfatório ou podiam ser quebrados para posterior administração, podendo, assim, ser administrados por sonda, porém é necessário padronizar a técnica de administração (BOULLATA, 2010). Neste estudo foram analisados apenas medicamentos que não possuíam as formas orais líquidas alternativas, ou seja, aqueles onde não caberia intervenção farmacêutica sugerindo mudança de forma farmacêutica.

Segundo o trabalho de Heineck, Bueno e Heydrich (2009) noventa e cinco por cento dos medicamentos prescritos foram na forma farmacêutica sólida, sendo 71,9% comprimidos, 12,2% cápsulas, 9,5% comprimidos revestidos, 2,2% comprimidos solúveis, 0,2% grânulos e 0,8% em pó. Ainda neste mesmo estudo 23% dos medicamentos prescritos eram de forma farmacêutica sólida e possuíam a forma farmacêutica líquida alternativa. No entanto, constatou-se que apenas 5% dos medicamentos foram administrados nas suas formas líquidas.

Por sua vez Triki e colaboradores (2012) referiram que é possível reduzir o risco de erros de administração e facilitar a administração de medicamentos via SNE através da prescrição da forma farmacêutica oral líquida ou da forma farmacêutica oral sólida dispersível. Outra forma de colaborar para a administração mais segura é através da cooperação com o farmacêutico, a fim de se adaptar as formas farmacêuticas para administração de forma mais correta e reter o protocolo de administração (IDZINGA; DE JONG; VAN DEN BEMT, 2009).

O único comprimido que necessitou de 20mL foi o COXIP-4® que é um comprimido composto por quatro medicamentos utilizados para o tratamento da

tuberculose. É de distribuição, exclusivamente, gratuita pelo governo federal e é composto por isoniazida + pirazinamida + etambutol + rifampicina. O maior objetivo do uso do COXIP-4® é reduzir o abandono do tratamento, pois a administração desse combinado facilita o entendimento dos pacientes.

São muitas as dificuldades encontradas no uso do COXIP-4®, a primeira delas é a bula disponibilizada somente em língua inglesa e não há citação alguma sobre sua administração por SNE, o uso de quatro comprimidos uma vez ao dia também dificulta essa manipulação, uma vez que cada comprimido exige um volume de 20 mL para dispersar, assim um total de, pelo menos, 80 mL são necessários para administrar os 4 comprimidos. A cor do comprimido também dificulta a observação da sua dispersão, assim não foi possível avaliar se a dispersão foi completa e, por isso, ele foi eleito para a lista dos medicamentos que devem ser triturados antes da dispersão. Apesar de existirem formas farmacêuticas líquidas para tratamento da tuberculose, não é possível substituir igualmente o comprimido de COXIP-4®.

Os resultados deste estudo quanto ao tempo de dispersão mostraram que a técnica de dispersão no dosador é viável para 75,9% (n=82) dos medicamentos testados, tornando, assim, a técnica viável quanto à execução e à diversidade dos medicamentos padronizados. Quando somados as FFS sólidas que podem ser trituradas verificamos que cerca de 90% das FFS padronizadas no HGWA podem ser administrados por sonda.

A decisão do tempo de 20 minutos como ponto de corte foi decorrente das considerações da equipe de enfermagem quanto à adequação da técnica de dispersão do comprimido no dosador, porém fatores como o risco de degradação quando muito tempo exposto a luz e o risco de contaminação microbiana também foram considerados (SALMON *et al.*, 2013).

Quanto aos medicamentos inaptos a administração por SNE, as causas foram variadas. Por exemplo, a cápsula de calcitriol possui um conteúdo graxo no seu interior, assim não é possível dispersar em água, não há um substituto terapêutico equivalente, pois a única vitamina D ativa disponível é o calcitriol. Fica como alternativa o uso da vitamina D gotas, porém a equipe deve ser informada que não é exatamente a mesma efetividade.

Os comprimidos de bisacodil, carbonato de cálcio, doxiciclina, pentoxifilina e sulfassalazina levaram mais de 24 horas para iniciar o processo de dispersão devido ao grau de dureza destes comprimidos. Nenhum destes tem um equivalente disponível na forma farmacêutica líquida, assim os problemas de saúde tratados pelos medicamentos citados devem ser feitos com medicamentos de outras classes terapêuticas.

O diltiazem e a glicazida não devem ser triturados por se tratarem de medicamentos de liberação prolongada, podendo precipitar reações adversas e até intoxicações se administrados com absorção diferente da proposta. A racecadotril tem o conteúdo imiscível com água, formando um sobrenadante, para este caso há disponível no mercado os sachês com o conteúdo indicado para diluição em água, porém é dedicado a população pediátrica, assim o custo para a dose adulta é muito superior à cápsula, uma vez que para atingir a dose da cápsula são necessários três sachês.

O omeprazol apresenta *pellets* em seu conteúdo, o processo de peletização, utilizado para garantir que o fármaco chegue ao local de ação sem sofrer danos, consiste na aglomeração por via úmida de pós de uma substância ativa e excipientes sob a forma de unidades esféricas. Estas unidades esféricas diferem-se de grânulos obtidos pelo processo clássico de granulação no que respeita às características físicas conseguidas. Não diferente de outras formas farmacêuticas, os *pellets* devem possuir características físicas que suportem um subsequente processamento, manipulação, transporte e armazenamento. Neste caso o conteúdo não deve ser simplesmente dispersado em água para administração por SNE sob risco de perda da efetividade (SANTOS *et al.*, 2004).

Em um estudo de Heineck, Bueno e Heydrich (2009) o omeprazol foi um dos medicamentos mais utilizados pelos pacientes e este medicamento está disponível em cápsulas ou como comprimido solúvel. As cápsulas foram usadas em 69,5% dos pacientes e os comprimidos solúveis em 30,5%, apesar de os comprimidos solúveis serem mais apropriados para casos de sonda e estarem também disponíveis no hospital do estudo. Paracetamol tem também uma forma farmacêutica oral líquida alternativa, no entanto, a preparação de comprimidos foi usada em 96,4% dos pacientes. O mesmo foi observado com comprimidos de codeína e comprimidos revestidos de ranitidina, que foram prescritas para 97,1% dos pacientes, enquanto que as suas preparações líquidas foram utilizadas apenas em 2,9% dos casos.

É importante fazer criteriosa avaliação clínica quanto a administração dos itens contraindicados para administração via SNE. Tal como acontece com todas as intervenções em pacientes que têm sondas enterais não poderia ser feita sem levar em conta a história clínica única de cada paciente. Levando isto em consideração, no estudo de Nascimento e Ribeiro (2010), as intervenções só foram feitas após a avaliação de sua relevância clínica (30,2% das potenciais intervenções totais).

A forma farmacêutica e a concentração são dados peculiares a cada FFS, não podendo ser expandidos os resultados da dispersão para diferentes formas farmacêuticas, nem mesmo diferentes concentrações, já que estas diferenças podem alterar os resultados nos testes de dispersão. Um exemplo prático é o fato de, no nosso estudo, a Morfina 10mg e a Morfina de 30mg, ambas na forma farmacêutica de comprimidos, possuem necessidade da pulverização através da trituração com gral e pistilo para posterior dispersão com tempos praticamente iguais, enquanto a varfarina o comprimido de 2,5 mg levou 20 minutos para dispersar e o de 5 mg levou menos da metade do tempo (9 minutos), apesar de serem do mesmo laboratório.

O estudo de Dashti-Khavidaki e colaboradores (2012) mostrou que a capacitação de enfermeiros por farmacêuticos clínicos melhorou significativamente o conhecimento dos enfermeiros sobre a administração de medicamentos via SNE. Ainda Renovato, Carvalho e Rocha (2010), observaram que, entre os profissionais de enfermagem entrevistados, 86,9% não realizaram algum curso de atualização, referentes à farmacologia e administração de medicamentos. Tendo em vista este número, percebeu-se a necessidade de educação permanente referente a esse tema, a fim de reduzir os erros tanto no preparo como na administração, que podem comprometer tanto o suporte nutricional, quanto a eficácia da terapia medicamentosa.

No caso da administração de vários medicamentos em um mesmo horário, deve-se administrar um por vez e sempre lavar a sonda após cada administração. O não seguimento destas recomendações pode resultar em futuras complicações na SNE, já que a mistura de medicamentos, tanto em um copo descartável quanto na própria SNE, possibilita interações (NASCIMENTO; RIBEIRO, 2010; TRIKI *et al.*, 2012).

O estudo publicado por Lohmann e colaboradores (2015) traz o desenvolvimento e validação de um algoritmo para nortear a prescrição de

Capítulo 1 – Validação do método de transformação de formas farmacêuticas sólidas

medicamentos através de SNE. Esses autores encontraram, um percentual de 83,5% de adequação de uso de medicamentos por sonda, enquanto no nosso estudo foram identificadas de 90% de possibilidades de adequação de administração de sólidos orais por SNE. A realização de pesquisas com essa abordagem denota a preocupação quanto à qualidade da administração de medicamentos por SNE e a necessidade de atenção de todos os profissionais envolvidos no processo (LOHMANN et al., 2015).

***CAPÍTULO 2 - Doseamento do
princípio ativo de varfarina após
dispersão nos dosadores***

APRESENTAÇÃO

Este capítulo trata da avaliação da quantidade de princípio ativo no dosador após a dispersão do comprimido de varfarina. Conforme apresentado no Capítulo 1, o fato do comprimido dispersar em água e ser, fisicamente, capaz de ser administrado por sonda não quer dizer que as condições de eficácia e efetividade são mantidas.

Devido ao limitado tempo para apresentação dos resultados, não seria possível estudar o doseamento do princípio ativo para as 108 FFS estudadas no Capítulo 1, assim foi selecionada a varfarina como medicamento de estudo para apresentação dos dados neste trabalho.

A motivação da escolha da varfarina foi a dificuldade em estabelecer uma dose adequada para a anticoagulação com varfarina administrada através de SNE. Uma realidade nos hospitais é a dificuldade de atingir o INR (razão normalizada internacional) alvo e a variação de efeitos em diversas doses administradas até que se consiga a dose ideal. A facilidade de monitoramento da efetividade da anticoagulação através de exames, como o INR, favoreceu a eleição da varfarina para que a efetividade encontrada no acompanhamento farmacoterapêutico (Capítulo 4) possa ser comparada ao doseamento do princípio ativo no dosador.

REFERENCIAL TEÓRICO

Varfarina

A varfarina sódica é um fármaco do grupo dos anticoagulantes orais, cuja venda ocorre no Brasil, exclusivamente na forma farmacêutica de comprimidos, com o nome de Marevan®, pelo laboratório Farmoquímica S/A. Ela atua como antagonista da vitamina K, sendo indicada no tratamento prolongando e na prevenção de trombozes. Este medicamento possui uma estreita janela terapêutica, sendo necessário que o paciente realize testes de coagulação com frequência para o ajuste adequado da dose.

Por existir apenas os comprimidos para administração por via oral, pacientes que por algum motivo não possam, ou não consigam, deglutir os comprimidos, normalmente os solubilizam para conseguir fazer a administração. Em hospitais, solubiliza-se o fármaco em uma seringa para ser administrado por sonda enteral, porém há pouca informação sobre a estabilidade do medicamento após a manipulação de sua forma farmacêutica sólida para líquida, bem como sua administração por sonda enteral.

Ensaios de estabilidade são imprescindíveis para garantir que as características e propriedades do fármaco estejam dentro dos limites permitidos durante seu período de utilização. Devido aos diversos fatores que influenciam na estabilidade, os ensaios devem ser realizados de forma rigorosa para garantir que os resultados sejam os mais fidedignos possíveis (KLANG; MCLYMONT; NG, 2013).

Administração de varfarina por sonda

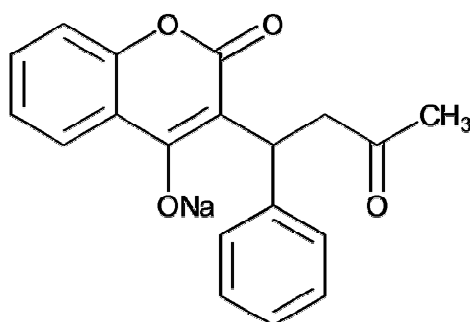
A administração de varfarina via sonda e seus problemas foram relatados no início dos anos 80, quando as dificuldades de atingir a anticoagulação ideal foram atribuídas ao conteúdo de vitamina K presente nas dietas. Porém em 2008 Dickerson publicou um artigo onde expõe que, mesmo depois da redução da vitamina K na dieta, a anticoagulação com a administração de varfarina por sonda continua sendo bastante complicada (DICKERSON, 2008).

Outra explicação plausível foi atribuir a dificuldade de anticoagulação ao forte potencial de interações entre a varfarina e outros medicamentos, e que estas interações seriam exacerbadas pela administração por sonda (MAGNUSON *et al.*, 2005; DICKERSON, 2008; GORZONI; DELLA TORRE; PIRES, 2010; RENOVATO; DE CARVALHO; ARAÚJO ROCHA, 2010).

Características físico-químicas da varfarina

Dos compostos 4-hidroxicumarínicos, a varfarina sódica (CAS 129-06-6) é o anticoagulante oral mais amplamente usado, devido ao seu início de ação previsível, duração da ação e excelente biodisponibilidade. O seu mecanismo de ação ocorre através da interferência na conversão da vitamina K oxidada para a forma reduzida (HARDMAN; LIMBIRD, 2006).

Figura 8 – Estrutura química da varfarina sódica (CAS 129-06-6)



Fonte: United States Pharmacopeia, 2013.

A varfarina é uma mistura racêmica de quantidades aproximadamente iguais de 2 isômeros opticamente ativos, as formas R e S, sendo que o isômero S possui atividade cinco vezes maior que R (ANSELL *et al.*, 2008).

A varfarina é metabolizada no fígado gerando metabólitos inativos que são excretados pela urina e pelas fezes. A meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$) da varfarina varia de 25 a 60 horas (média de 40 horas). A sua duração de ação, em condições normais, varia de 2 a 5 dias (HARDMAN; LIMBIRD, 2006).

Estudo de estabilidade

A estabilidade é definida como o tempo no qual um produto mantém, dentro dos limites especificados e em todo o seu período de utilização, as mesmas propriedades e características que possuía no momento em que foi obtido. A estabilidade depende de fatores relacionados ao próprio produto, chamados de fatores intrínsecos, como a composição da forma farmacêutica, as propriedades físico-químicas dos princípios ativos e excipientes, o pH, as impurezas presentes, o tipo e as propriedades dos materiais de embalagem e do processo empregado na sua obtenção. Dependendo da

Capítulo 2 – Doseamento do princípio ativo de varfarina após a dispersão nos dosadores

forma farmacêutica, influem também na estabilidade o tamanho e polaridade das partículas, especialmente nas emulsões e suspensões, a força iônica do sistema solvente nas soluções e ligações intermoleculares (ponte de hidrogênio, interação dipolo-dipolo, forças de van der Waals). A estabilidade também é influenciada por fatores relacionados ao ambiente, os fatores extrínsecos, como temperatura, umidade, gases (oxigênio, dióxido de carbono) e luz, entre outros. O impacto dos fatores extrínsecos na estabilidade pode ser minimizado com o uso de excipientes específicos, embalagens apropriadas e condições adequadas de armazenamento (BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012).

Os estudos de estabilidade de produtos cosméticos e farmacêuticos procuram fornecer informações que indiquem o grau de estabilidade relativa de um produto nas condições diversas de exposição a que possa estar sujeito, até o encerramento de seu prazo de validade. Geram subsídios para a orientação nos estudos de desenvolvimento, como: na escolha dos componentes da formulação e do material de acondicionamento adequado, forma de apresentação, materiais de acondicionamento e embalagens alternativas e a confirmação do prazo de validade estimado (RIBEIRO; KHURY; GOTTARDI, 1996).

Dependendo dos aspectos que estão sendo considerados, a estabilidade dos produtos farmacêuticos pode ser classificada em química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica. Qualquer alteração nessas características dos medicamentos que extrapolem os limites aceitáveis e pré-estabelecidos, coloca em risco a segurança e a eficácia dos produtos (BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012).

Para que um produto tenha estabilidade química, cada fármaco nele contido deve manter integridade química e potência declarada dentro dos limites especificados. A perda da estabilidade química pode ser determinada por fatores intrínsecos e extrínsecos e levar à alteração na concentração do princípio ativo, acarretando na diminuição da dose destinada ao paciente. Adicionalmente, produtos de decomposição podem apresentar alta toxicidade, trazendo riscos ao paciente (BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012).

A administração de FFS por SNE requer uma transformação no produto original, esta mudança, na maioria das vezes, é realizada de forma alheia às recomendações técnicas, assim o objetivo deste capítulo é avaliar o comportamento da varfarina após a

Capítulo 2 – Doseamento do princípio ativo de varfarina após a dispersão nos dosadores
dispersão do comprimido no dosador, assim como identificar as condições que podem interferir na qualidade do conteúdo deste dosador.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento e local da pesquisa

Trata-se de um estudo experimental, no qual foi avaliada a estabilidade da varfarina para administração via sonda enteral. O estudo foi realizado no Laboratório de Controle Físico-químico da Farmácia Escola (FE) e no laboratório de Análises Toxicológicas, no período de dezembro de 2014 a abril de 2015.

Equipamentos

- Cromatógrafo líquido de alta eficiência (Thermo Scientific Accela™, Thermo Fisher Scientific)
- Coluna C18, 150 x 4,6 mm, 5 µm
- Câmara com luz ultravioleta à 254 nm
- Balança analítica (CPA225D, Sartorius)
- Filtros de seringa Allcrom, membrana de nylon, 0,22 µm

Solventes e reagentes

- Água ultrapura – água Mili-Q
- Ácido acético glacial
- Acetonitrila grau HPLC
- Hidróxido de sódio 0,01M (NaOH)

Obtenção das amostras

Para a realização do estudo foram utilizados comprimidos de Marevan® 5 mg, medicamento de referência do laboratório FQM, sendo todos obtidos comercialmente, a fim de padronizar a avaliação. Lote: 140388; Fabricação 02/2014; Validade 02/2017.

Substância química de referência (SQR)

Foi utilizado padrão de referência USP Varfarina 200 mg, adquirido comercialmente. Pureza 100,0%; Lote: I1G072, lote vigente.

Técnicas utilizadas

Método farmacopêico

Foi realizado seguindo a metodologia da Farmacopéia Americana (USP 2013), utilizando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), coluna 10 cm x 4,6 mm preenchida com sílica gel octadecilsilano (C₁₈) 5µm à temperatura ambiente, fase móvel água:acetonitrila:ácido acético glacial (45:55:1 v/v/v) sendo a eluição isocrática, com fluxo de 2 mL por minuto, utilizando o comprimento de onda de 283 nm para a detecção.

Preparo da solução padrão

Pesado 10 mg de Varfarina SQR e diluído com solução de NaOH 0,01M em um balão volumétrico de 100 mL, depois transferiu-se uma alíquota de 5 mL dessa solução para um balão volumétrico de 10 mL, completando o volume com a fase móvel, perfazendo uma solução com concentração de 50 µg/mL.

Preparo da amostra para avaliação do teor de varfarina nos comprimidos

A partir do peso médio foi pesado o equivalente a 5 mg de varfarina sódica e transferido para balão volumétrico de 100 mL, adicionado 50 mL de hidróxido de sódio 0,01M, agitado por 15 minutos no ultrassom, completando o volume com 50 mL de ácido acético glacial em acetonitrila à 2% v/v.

Condições de análise e adequação do sistema

Faixa de comprimento de onda de 283 nm, coluna C₁₈ – 150 x 4,6 mm, temperatura da coluna à 25°C, fluxo de 1 mL/min. A fase móvel utilizada foi acetonitrila:água:ácido acético glacial (68:32:1 v/v/v).

Especificidade

A especificidade do método foi determinada pela degradação ácida, básica, oxidativa, fotolítica e térmica da solução padrão de varfarina exposta a degradação.

- **Degradação ácida, básica e oxidativa:** Foram pesados 5 mg de varfarina-SQR e transferidos para balões volumétricos de 50 mL, completando com HCl 0,1M (hidrólise ácida), NaOH 0,1M (hidrólise básica) e H₂O₂ 3% (hidrólise oxidativa), obtendo uma concentração de 100 µg/mL. Os balões volumétricos contendo a varfarina-SQR em meios oxidativos, ácidos e básicos foram envoltos em papel alumínio e mantidos à temperatura ambiente. Após uma hora de repouso para a hidrólise oxidativa e três horas de repouso para as hidrólises ácida e básica, alíquotas de 5 mL foram retiradas de cada preparação e transferidas para balões volumétricos de 10 mL, completando com fase móvel, obtendo concentração de 50 µg/mL. A análise foi realizada imediatamente após o tempo de exposição.

- **Degradação fotolítica:** Solução padrão de varfarina foi preparada em concentração de 100 µg/mL, utilizando hidróxido de sódio 0,01M, e foi exposta à luz ultravioleta UVC-254 nm, para realização da degradação fotolítica, por 24 horas. Após exposição, foi retirada uma alíquota de 5 mL e transferida para um balão volumétrico de 10 mL, completando com fase móvel, obtendo concentração de 50 µg/mL para realização da análise.

- **Degradação térmica:** 5 mg de Varfarina-SQR foram colocadas em um erlenmeyer com 25 mL de água destilada, essa solução ficou em banho-maria à 60°C por duas horas, ao final desse período a solução do erlenmeyer foi transferida para um balão volumétrico de 50 mL e o volume foi completado com solução de NaOH 0,01M, depois uma alíquota de 5 mL foi transferida para um balão volumétrico de 10 mL e o volume foi completado com a fase móvel.

Curva analítica e linearidade

Foram preparadas cinco soluções padrão de Varfarina-SQR com concentrações diferentes (30 µg/mL, 40 µg/mL, 50 µg/mL, 60 µg/mL, 70 µg/mL). Para cada concentração foram realizadas três corridas cromatográficas utilizando o comprimento de onda de 283nm. O ensaio foi realizado com a mesma metodologia em três dias diferentes, resultando em três curvas analíticas.

No laboratório foram utilizadas as seguintes condições analíticas: coluna C₁₈, 5 mm, 150 x 4,6mm, fluxo de 1 mL/min e fase móvel acetonitrila:água:ácido acético (68:32:1 v/v/v).

Peso médio e precisão

Foram pesados 20 comprimidos de varfarina 5 mg, a partir dos quais calculou-se o peso médio. Todos os 20 comprimidos foram triturados e a partir do peso médio foi pesado o equivalente a 5 mg de varfarina. Foram preparadas seis amostras com a concentração de 50,00 µg/mL, as quais foram levadas ao CLAE para leitura pelo mesmo analista em três dias diferentes e foram analisadas no comprimento de onda de 283 nm. A precisão foi avaliada pelo desvio padrão relativo dos resultados das leituras.

Avaliação da estabilidade dos comprimidos administrados por sonda enteral

Tendo por base o protocolo do HGWA, o comprimido de varfarina é inserido em uma seringa de 10 mL, que terá seu volume preenchido por água mineral, aguardando 10 minutos a dispersão do comprimido para posterior administração em sonda enteral. Portanto, em laboratório, um comprimido de varfarina 5 mg foi inserido em uma seringa de 10 ml, que teve seu volume preenchido com água destilada. Depois de um tempo definido, que foi de 10, 30 e 60 minutos, o conteúdo da seringa foi transferido para um balão volumétrico de 50 mL e o volume foi completado com solução de NaOH 0,01M. Em sequência, 3 alíquotas de 5 mL dessa solução foram transferidas para 3 balões volumétricos de 10 mL e o volume desse balão foi completado com a fase móvel. A partir desta última diluição foi realizada leitura no CLAE, conforme especificado na USP (2013).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Adequação do sistema

Testes de adequação do sistema é uma parte integral dos métodos de cromatografia gasosa e líquida. Esses testes são utilizados para verificar que o sistema cromatográfico está adequado para a análise pretendida (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2013).

Os seguintes fatores podem alterar o comportamento cromatográfico:

- Composição, força iônica, temperatura e pH da fase móvel;
- Dimensão, temperatura e pressão da coluna;
- Características da fase estacionária, como tamanho do poro e superfície de contato.

Para a análise das amostras em CLAE, foram feitas algumas alterações na proporção da fase móvel e no fluxo, pois seguindo a metodologia da Farmacopeia Americana o pico surge em menos de um minuto (Figura 9). Isso poderia ocultar a visualização de possíveis novos picos formados pelos produtos de degradação da varfarina. Por isso, foi necessário realizar alterações na metodologia para que o tempo de retenção aumentasse. Em relação ao fluxo da fase móvel, este pode ser ajustado em \pm 70%.

A metodologia indica o uso de acetonitrila:água:ácido acético glacial (45:55:1 v/v/v), porém nos testes a proporção foi ajustada para 68:32:1 v/v/v. O fluxo foi ajustado de 2 mL/min para 1 mL/min. No entanto, essas modificações não inviabilizaram a análise da varfarina, houve apenas a alteração no tempo de retenção (Tr), que passou de menos de um minuto para 3,6 minutos.

Figura 9 - Cromatograma da varfarina-SQR, seguindo a metodologia da USP. Condições de análise: C₁₈, 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetoneitrila:água:ác. acético (45:55:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50 µg/mL.

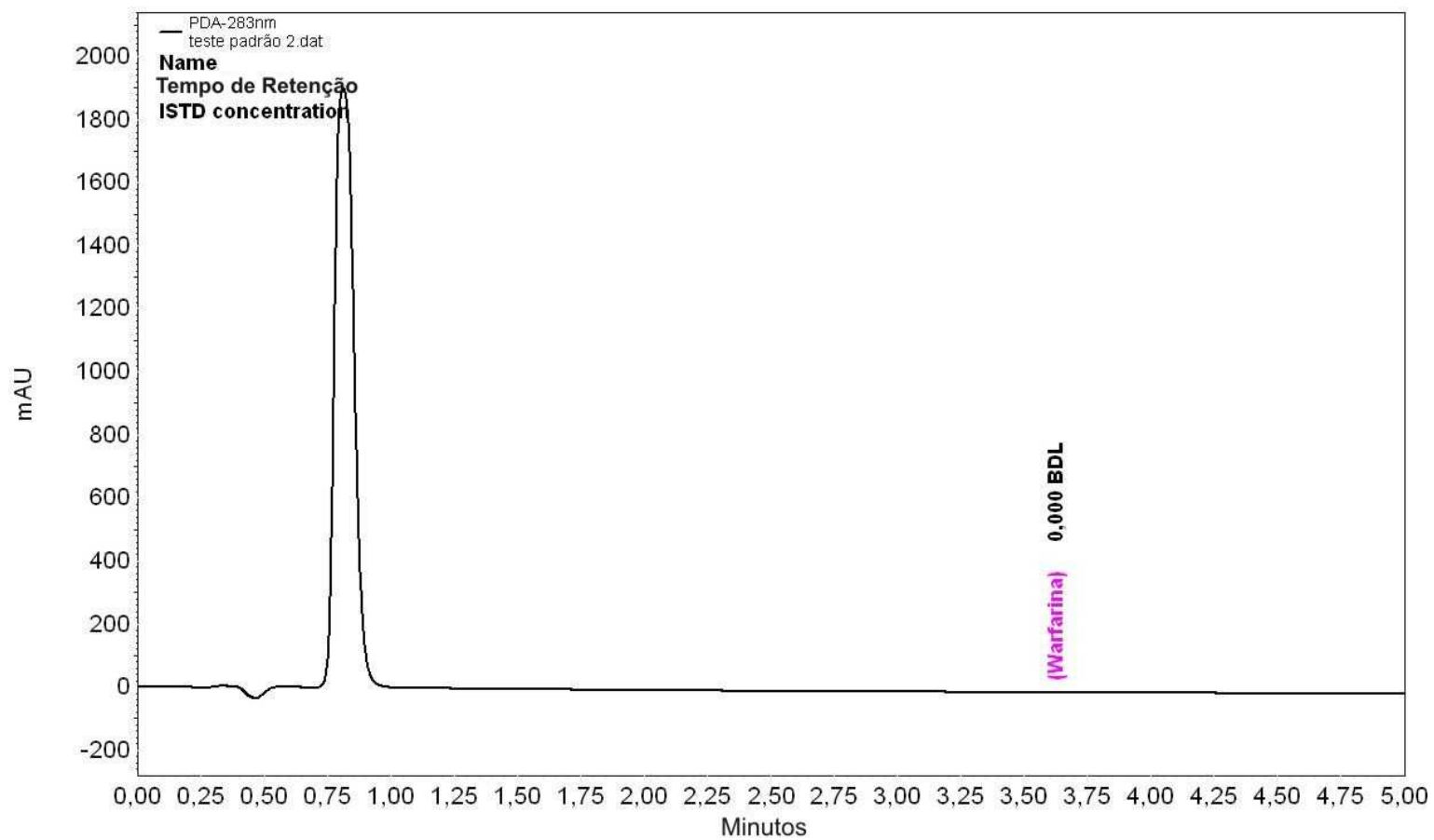
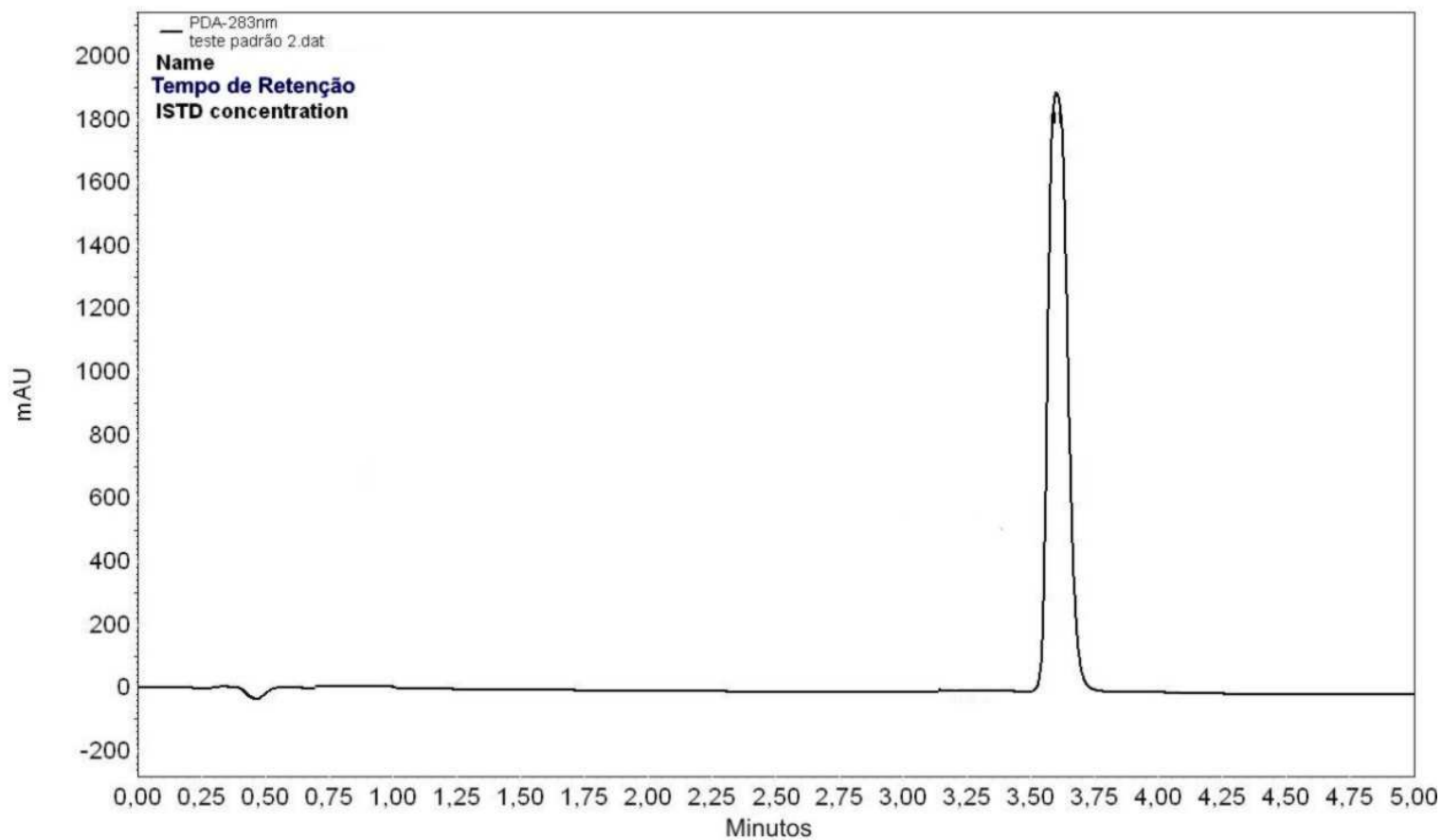


Figura 10 - Cromatograma da varfarina-SQR, seguindo a metodologia ajustada. Condições de análise: C₁₈, 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50 µg/mL.



Linearidade e curva analítica

A Tabela 2 mostra os valores experimentais obtidos na construção da curva analítica de varfarina-SQR por CLAE e a Figura 11, a curva analítica correspondente.

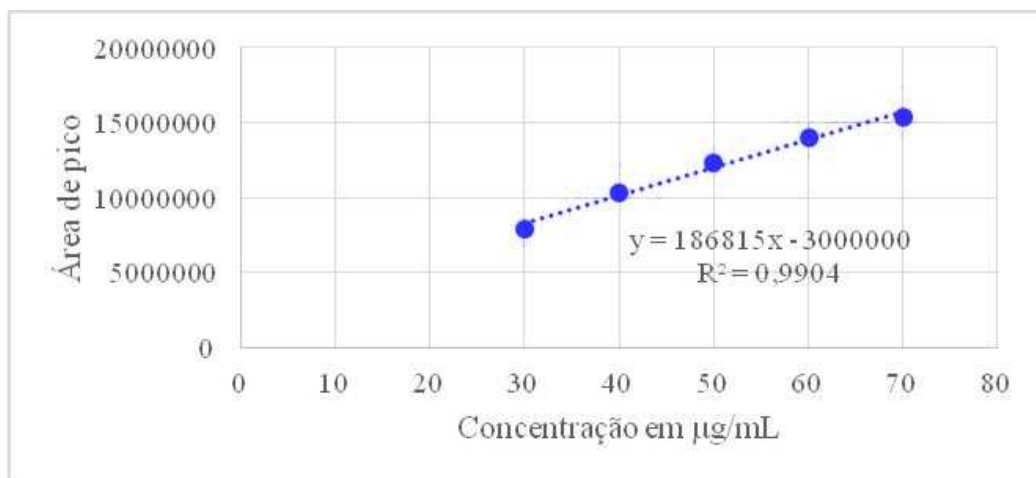
Tabela 2 - Áreas absolutas obtidas para construção da curva analítica de varfarina-SQR por CLAE.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Áreas absolutas	Áreas absolutas média \pm e.p.m.*	*DPR%
30,0	7942550	7939209 \pm 16808,59	0,37
	7908566		
	7966504		
40,0	10259826	10287698 \pm 18036,40	0,30
	10321466		
	10281804		
50,0	12255010	12285189 \pm 36897,28	0,52
	12284491		
	12377458		
60,0	13958198	14023300 \pm 25040,78	0,31
	13989615		
	14043928		
70,0	15843607	15412146 \pm 335175,32	3,83
	14908622		
	14779931		

*DPR% = desvio padrão relativo

* e.p.m. = erro padrão da média

Figura 11- Representação gráfica da curva analítica das soluções de varfarina-SQR em concentrações de 30,0 até 70,0 µg/mL por cromatografia líquida de alta eficiência.



Os resultados obtidos na validação do método demonstraram que as soluções de varfarina-SQR apresentaram correlação linear entre as áreas dos picos e as concentrações, no intervalo utilizado. Gráficos de concentração versus área absoluta foram plotados e demonstraram linearidade na faixa de 30,0 a 70,0 µg/mL (Figura 11). A equação da reta para a varfarina foi $y = 186815x - 3000000$, com coeficiente de correlação de 0,9904.

Especificidade

As Figuras 12, 13, 14, 15 e 16 mostram, respectivamente, os cromatogramas obtidos na degradação ácida, alcalina e oxidativa por 1 hora, degradação fotolítica por 24 horas e térmica por 2 horas de varfarina-SQR 50,0 µg/mL.

Figura 12 - Cromatograma da degradação ácida da varfarina-SQR (em azul) com sobreposição do cromatograma da varfarina-SQR (em preto). Condições de análise: C₁₈, 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50µg/mL.

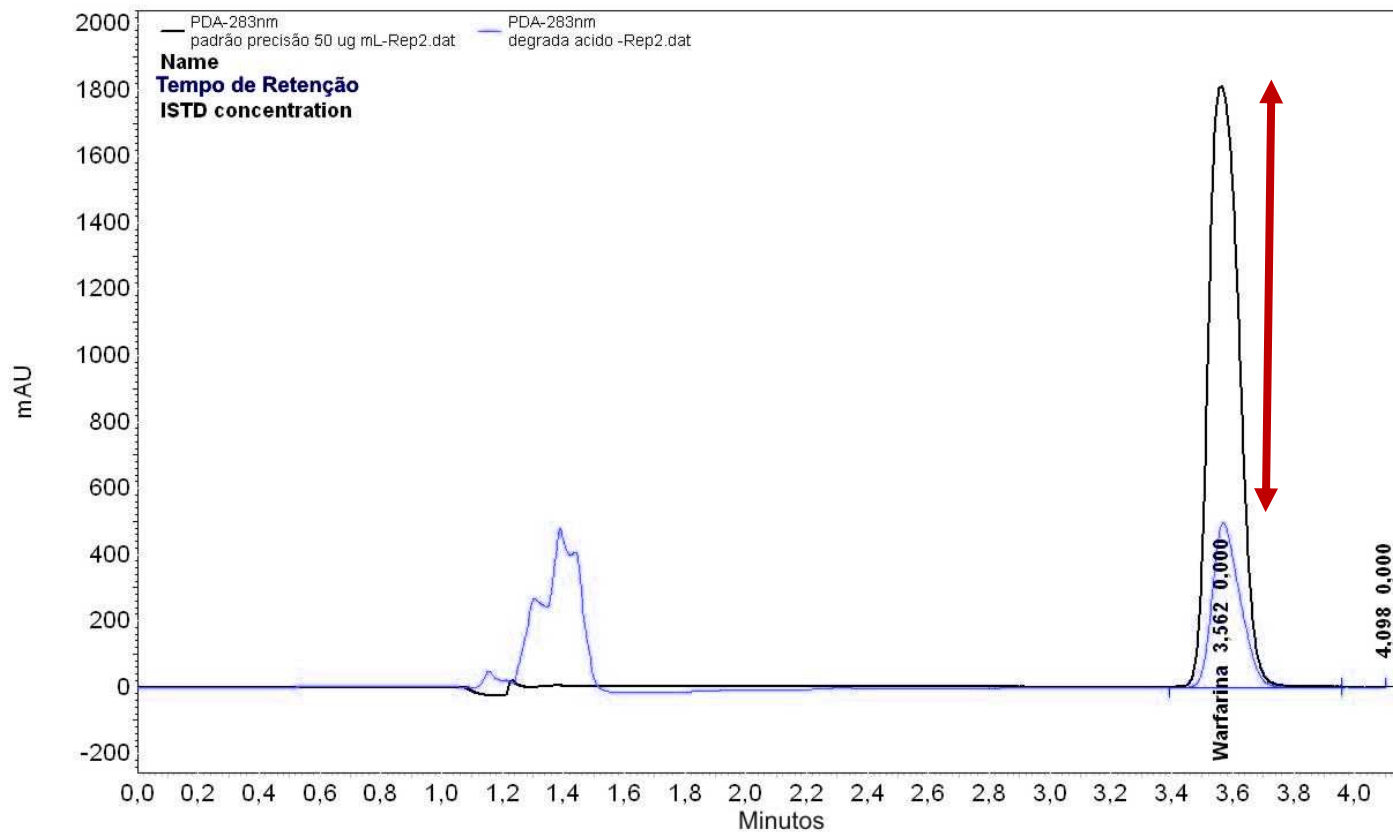


Figura 13 - Cromatograma da degradação alcalina da varfarina-SQR (em azul) com sobreposição do cromatograma da varfarina-SQR (em preto). Condições de análise: C₁₈, 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50µg/mL.

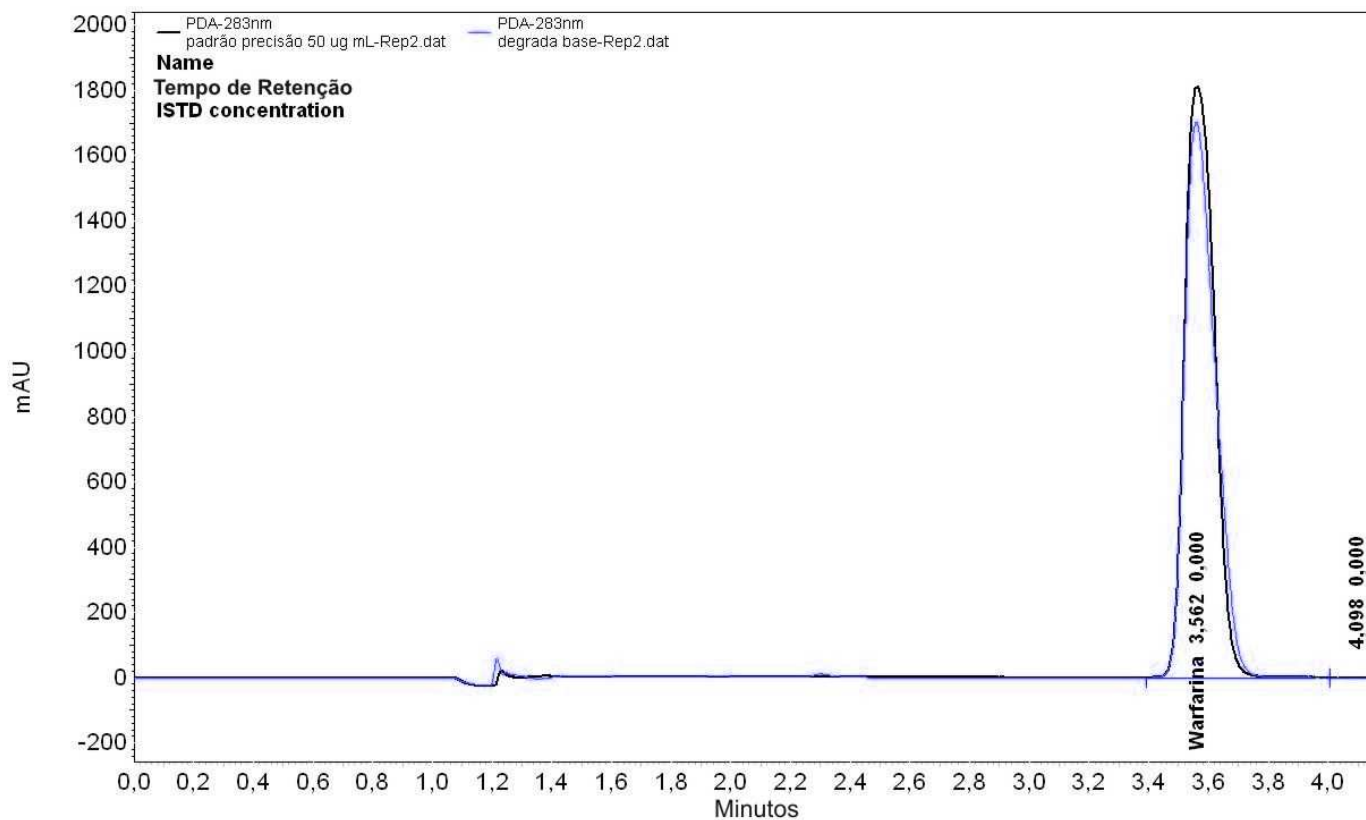


Figura 14 - Cromatograma da degradação oxidativa da varfarina-SQR (em azul) com sobreposição do cromatograma da varfarina-SQR (em preto). Condições de análise: C₁₈, 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50 µg/mL.

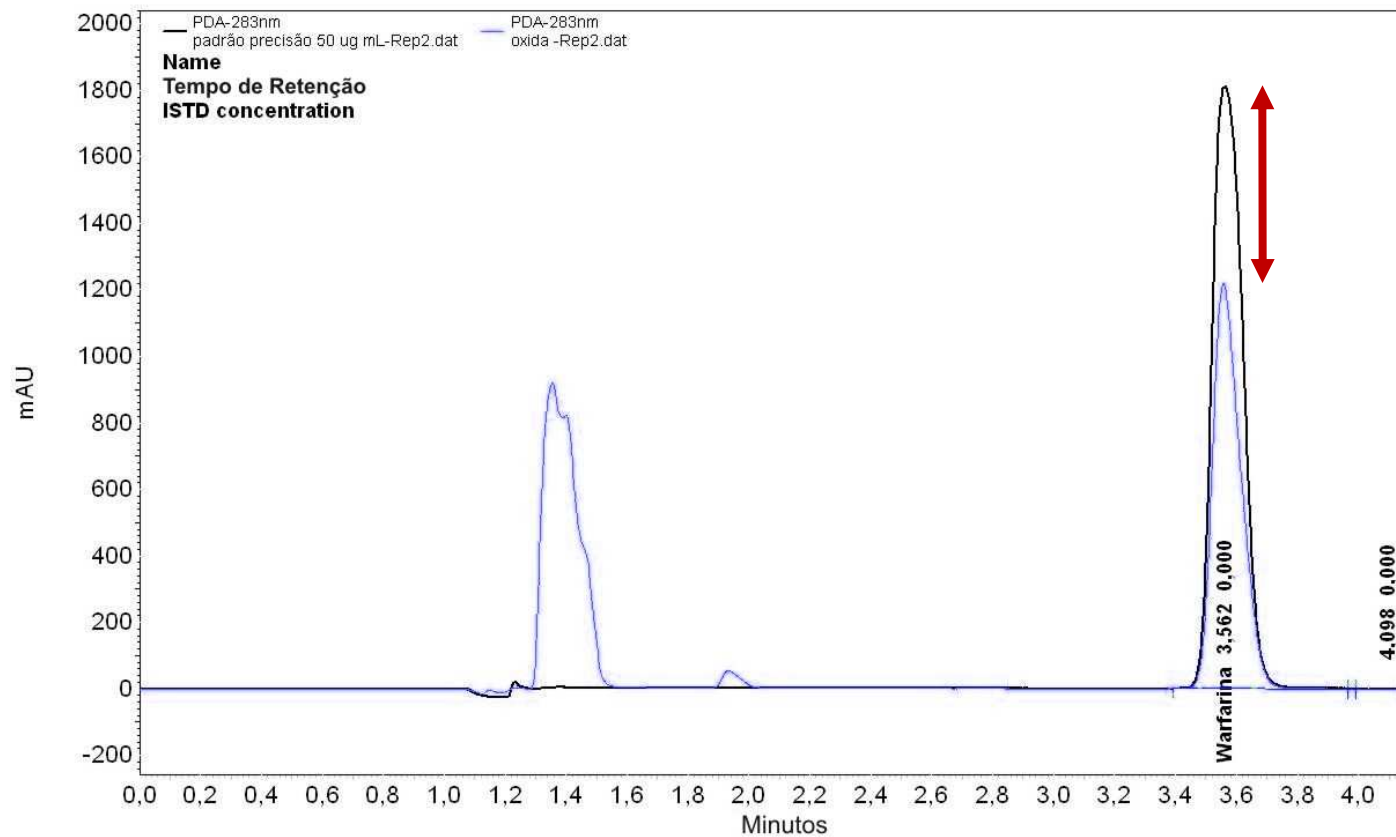


Figura 15 - Cromatograma da degradação fotolítica da varfarina-SQR (em azul) com sobreposição do cromatograma da varfarina-SQR (em preto). Condições de análise: C₁₈, 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50 µg/mL.

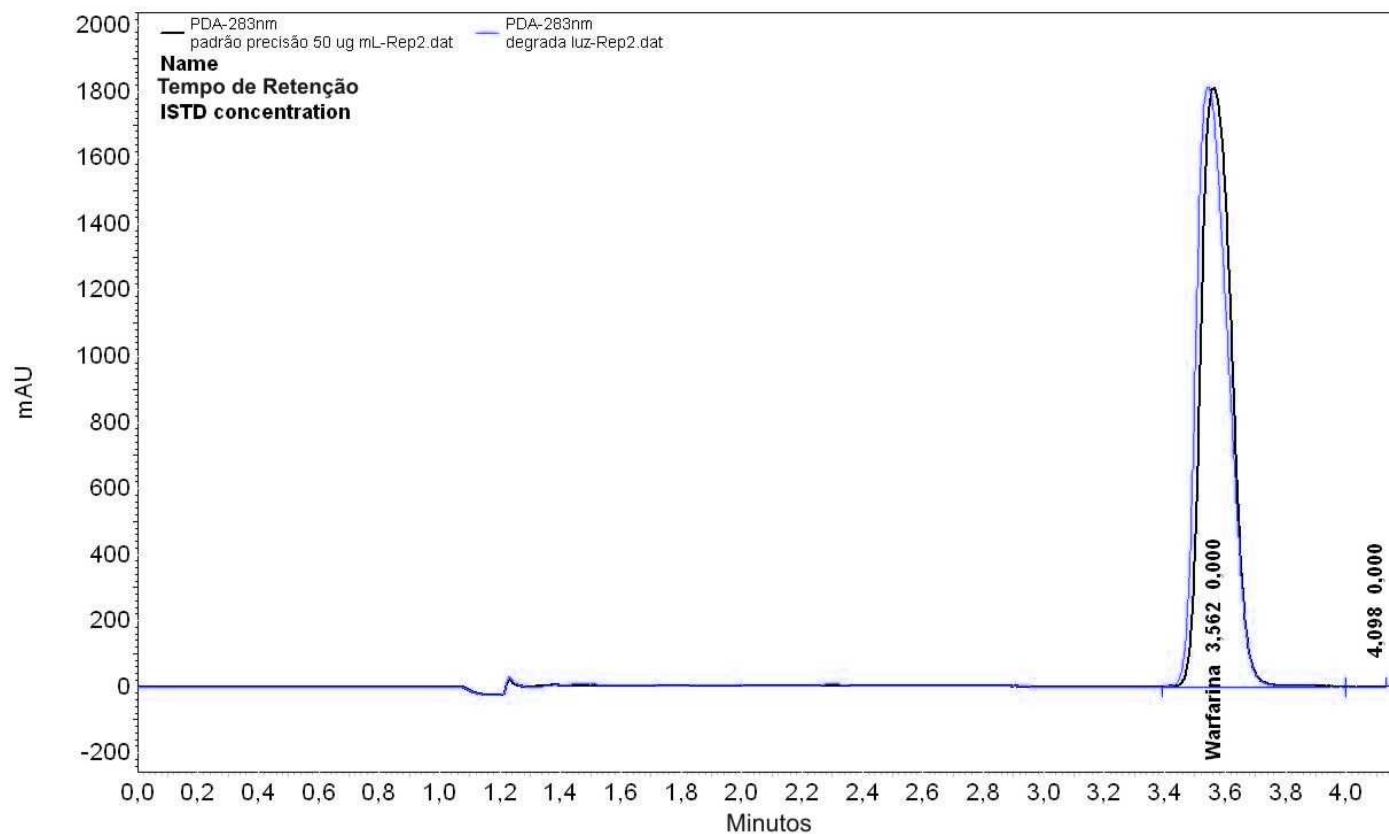
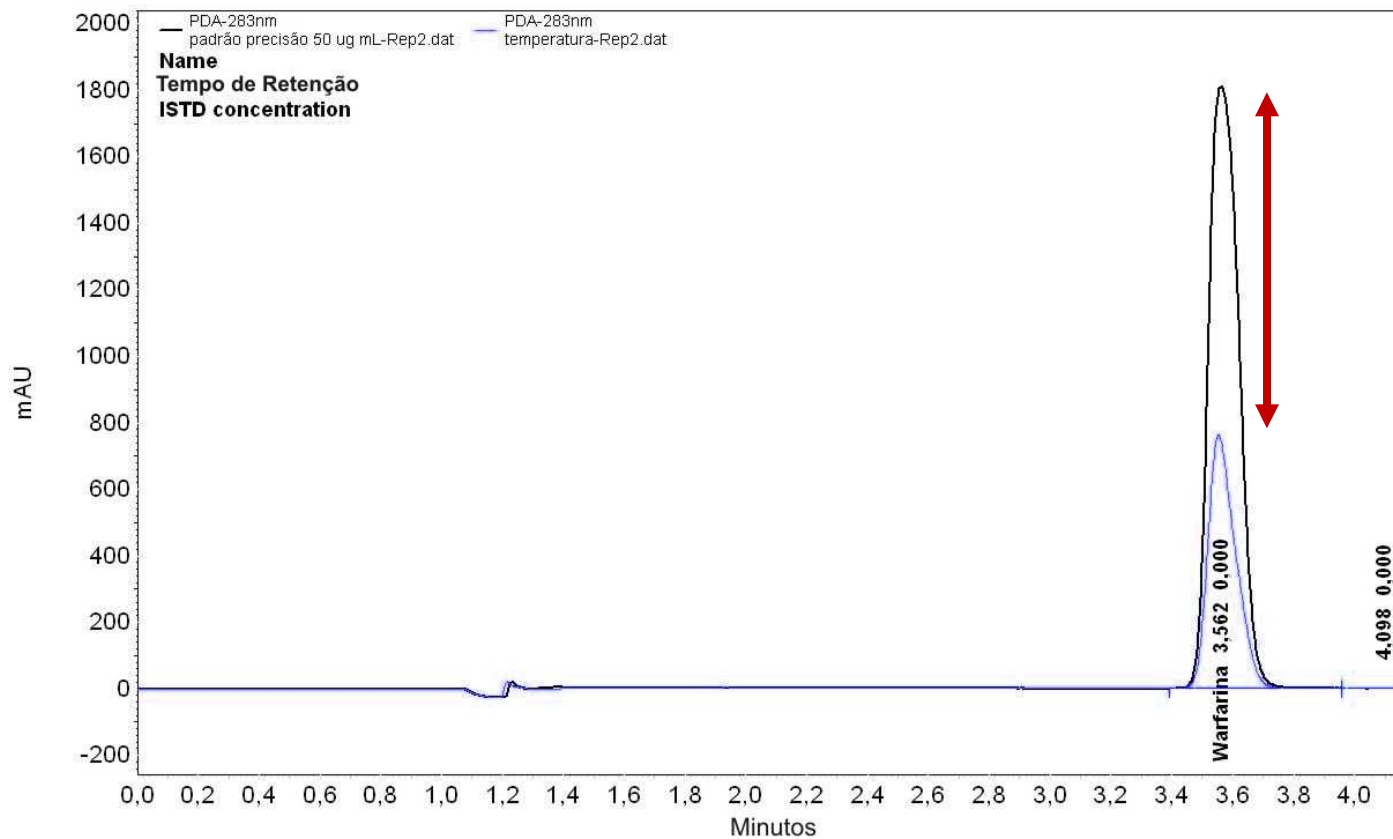


Figura 16 - Cromatograma da degradação térmica da varfarina-SQR (em azul) com sobreposição do cromatograma da varfarina-SQR (em preto). Condições de análise: C₁₈, 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução padrão de 50µg/mL.



Por meio dos cromatogramas anteriormente apresentados pode-se observar que na degradação ácida (Figura 12) houve o início de formação de produtos de degradação no cromatograma da varfarina-SQR no tempo de retenção 1,4 minutos, além da intensa redução no pico da varfarina-SQR. Na degradação básica (Figura 13) não foi observado a formação de pico adicional, o que já era esperado, pois essa substância é solubilizada com o mesmo solvente utilizado para realizar esse teste. Na degradação oxidativa (Figura 14), houve a formação de pico adicional em 1,35 minutos aproximadamente com moderada redução do pico da varfarina-SQR. Nos estudos de degradação fotolítica (Figura 15) não é observado qualquer alteração no cromatograma, o que mostra que a varfarina não é um fármaco fotossensível. Na degradação térmica (Figura 16) observa-se redução quantitativa de varfarina, em que se verifica a degradação do fármaco com possíveis produtos de degradação eluídos após 3,6 minutos.

Estes estudos de degradação forçada mostram a susceptibilidade do fármaco perante a degradação ácida, oxidativa e térmica. Sugere-se que o método possui especificidade, uma vez que a identificação do pico de varfarina-SQR não é afetada pela presença de possíveis produtos de degradação.

Peso médio e precisão

Análise do peso médio

A Tabela 3 relaciona o peso individual de vinte comprimidos com o peso médio e o desvio padrão relativo. A figura 17 apresenta o gráfico dos vinte comprimidos pesados.

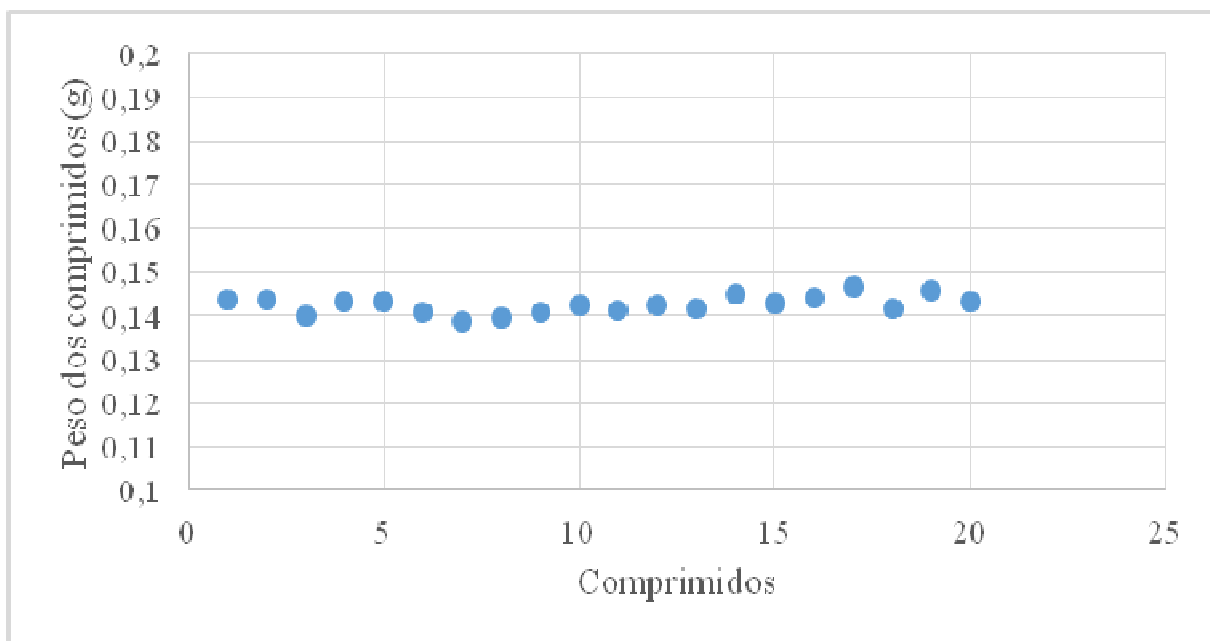
Capítulo 2 – Doseamento do princípio ativo de varfarina após a dispersão nos dosadores

Tabela 3- Relação do peso individual de 20 comprimidos de varfarina, peso médio e desvio padrão relativo.

Comprimido	Peso individual (g)	Peso médio (g)	Desvio padrão	DPR (%)
1	0,1436			
2	0,1438			
3	0,1400			
4	0,1433			
5	0,1431			
6	0,1408			
7	0,1386			
8	0,1396			
9	0,1409			
10	0,1424	0,14252	0,00204	1,42831
11	0,1411			
12	0,1424			
13	0,1418			
14	0,1449			
15	0,1427			
16	0,1441			
17	0,1465			
18	0,1417			
19	0,1459			
20	0,1432			

DPR – Desvio padrão relativo

Figura 17 - Ilustração da variação de peso dos vinte comprimidos de varfarina.



As variações de peso dos comprimidos de varfarina encontram-se dentro dos limites pré-estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira (2012). No caso, é permitida uma variação de $\pm 7,5\%$, peso máximo 0,1439 g e peso mínimo 0,1325 g. O desvio padrão relativo (DPR) apresentou um valor dentro das especificações. O peso médio foi calculado para verificar se os comprimidos estavam dentro dos parâmetros farmacopéicos.

Determinação do teor e avaliação da precisão

A Tabela 4 apresenta o teor dos comprimidos analisados, bem como a avaliação da precisão intradia e interdia, enquanto a Figura 18 representa o cromatograma da amostra de varfarina-SQR com a técnica ajustada.

Figura 18 - Cromatograma da solução de varfarina-SQR, seguindo a metodologia ajustada. Condições de análise: C18, 5 mm, 150 x 4,6 mm, fase móvel água acetonitrila:água:ác. acético (68:32:1, v/v/v), fluxo 2 mL/min, solução amostra de 50 µg/mL.

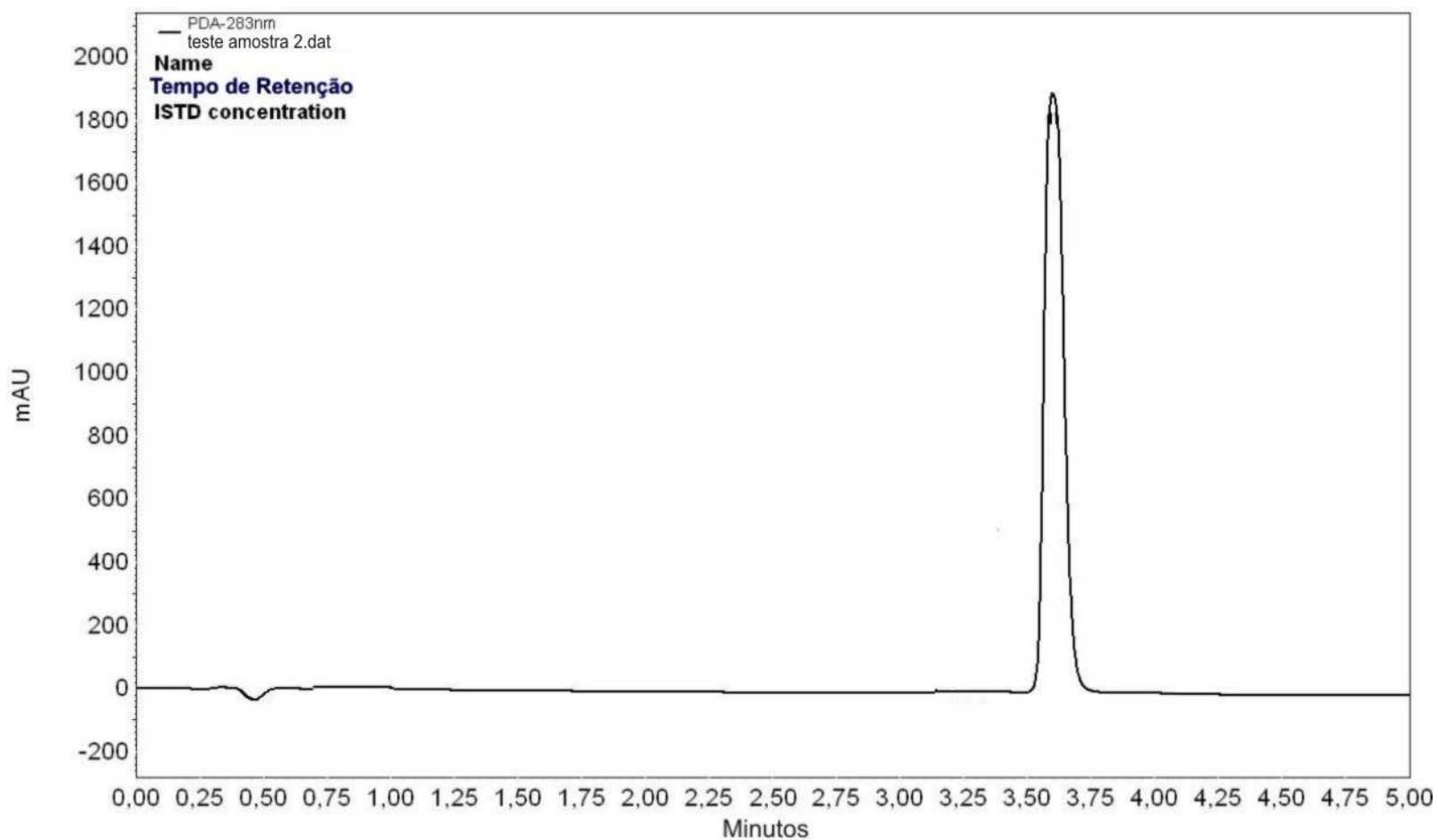


Tabela 4 - Valores experimentais obtidos para determinação de teor de comprimidos de varfarina em amostras comerciais através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência e a avaliação da precisão dos métodos

Amostra	Teor (%)*			Média intradias (%)	DPR (%)
	1º dia	2º dia	3º dia		
1	104,00	93,34	90,68	96,01	5,95
2	103,85	93,61	91,35		
3	103,86	92,75	90,42		
4	103,69	93,17	90,65		
5	101,92	92,45	89,72		
6	102,64	94,04	-----		
Média	103,33	93,22417	90,17378		
DPR	0,82	0,64	0,65		

*Cada valor é a média de três determinações
DPR – Desvio padrão relativo

Os valores experimentais mostrados na Tabela 4 para a determinação de varfarina nas amostras analisadas possuem desvios padrões relativos de 0,820%, 0,6448% e 0,6449% (intradias). Os valores de DPR confirmam a adequada precisão do método, uma vez que o valor máximo aceitável de desvio padrão relativo deve ser definido de acordo com a metodologia empregada, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método, não se admitindo valores superiores a 4% de acordo com o Formulário Nacional (BRASIL, 2012).

Foi utilizado o pó de varfarina obtido após a trituração dos 20 comprimidos para a realização do ensaio de precisão, mesmo o pó sendo guardado em geladeira em vidraria âmbar, nota-se uma queda do teor do fármaco ao longo dos três dias de análise, isso mostra como a varfarina possui baixa estabilidade.

Avaliação da estabilidade por sonda

A Tabela 5 mostra os valores experimentais obtidos após a preparação do comprimido de varfarina para a administração por sonda enteral, com tempos de repouso de 10, 30 e 60 minutos, respectivamente.

De acordo com os resultados experimentais obtidos, observa-se que não há uma discrepância expressiva entre a quantidade de teor nos três tempos de repouso (10, 30 e 60 minutos). Apesar da considerável diferença de teor entre as três seringas que ficaram de repouso por 10 minutos, tal fato pode ser justificado pela variação normal de teor que ocorre entre comprimidos após a sua produção. Dessa forma, verifica-se que a varfarina apresenta degradação após 10 minutos de exposição na seringa com água, demonstrando que ocorreu degradação da varfarina antes da administração.

Como esse fármaco possui uma estreita janela terapêutica, essa degradação dificulta o estabelecimento de uma dose adequada para o paciente, dificultando o seu tratamento. É necessário um ajuste de dose para compensar a perda do teor de varfarina após sua diluição na seringa.

Tabela 5 - Valores experimentais obtidos após a preparação do comprimido de varfarina para a administração por sonda enteral, com tempo de repouso de 10 minutos.

	10 minutos			30 minutos			60 minutos		
	Seringa 1	Seringa 2	Seringa 3	Seringa 1	Seringa 2	Seringa 3	Seringa 1	Seringa 2	Seringa 3
Média	11304782	11557366	10804130	10588794	10691086	10929971	10672717	11123592	10968993
Ca (µg/mL)	44,45	45,81	41,77	40,62	41,17	42,45	41,07	43,48	42,66
Teor (%)*	88,91	91,61	83,55	81,24	82,34	84,90	82,14	86,97	85,31

*Cada valor é a média de três determinações
Ca – Concentração da amostra encontrada

***CAPÍTULO 3- Acompanhamento
farmacoterapêutico de pacientes em
uso de varfarina por SNE***

REFERENCIAL TEÓRICO

Anticoagulantes orais são fármacos que atuam alterando a hemostasia e reduzindo complicações geradas por efeitos de hipercoagulabilidade. O medicamento mais utilizado dessa classe é a varfarina, sendo realizadas cerca de 1,6 milhões de visitas clínicas nas quais houve indicação desse medicamento nos Estados Unidos no ano de 2011 (KIRLEY *et al.*, 2012).

A varfarina é um derivado cumarínico utilizado na prática clínica para profilaxia e tratamento de doenças tromboembólicas associadas a condições que predisõem ou são secundárias a distúrbios de hipercoagulabilidade, como: fibrilação atrial (FA), trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo venoso (TEV), infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) (CAMPANILI; AYOUB, 2008).

Seu mecanismo de ação consiste na inibição de enzimas redutases relacionadas com a conversão de vitamina K à sua forma ativa, sobretudo a enzima vitamina K epóxido-redutase. Esse fármaco possui alta solubilidade em água e sua administração pela via oral apresenta boa absorção e biodisponibilidade, atingindo pico sérico em cerca de 90 minutos após sua administração e meia-vida média de 40 horas. Seu efeito anticoagulante é observado num período entre 2 e 7 dias após o início do seu uso (HARDMAN; LIMBIRD, 2006; ANSELL *et al.*, 2008; DICKERSON, 2008).

Esse medicamento é comercializado no Brasil somente em formas farmacêuticas acessíveis para a via oral (comprimidos de 1; 2,5; 5 e 7,5 mg), fato este que dificulta seu uso em pacientes com distúrbios de deglutição. Nesse caso, ele pode ser administrado via sondas de nutrição enteral (SNE), para suprir a necessidade de anticoagulação. Para tanto, pode ser feita a manipulação da forma farmacêutica pela equipe de enfermagem, mediante preparação de fórmulas extemporâneas, com o intuito de facilitar a administração do medicamento, por meio de técnicas como: trituração e dispersão em água (WILLIAMS, 2008). Contudo, a técnica de trituração utilizando grau e pistilo pode alterar a farmacocinética do medicamento e gerar perdas do fármaco durante o processo, alterando a dose e, conseqüentemente, comprometendo sua segurança e efetividade (MOTA *et al.*, 2010; MORIEL *et al.*, 2012).

As SNE representam também um importante meio de acesso para a Terapia de Nutrição Enteral (TNE). A TNE é o método de suporte nutricional de escolha para

Capítulo 3 – Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina por SNE

prevenção e tratamento de distúrbios nutricionais em pacientes que não conseguem se alimentar por via oral e que possuam um trato gastrointestinal (TGI) fisiologicamente ativo (HOEFLER; VIDAL, 2009). Possui a vantagem de ser menos invasiva e mais conveniente que a via parenteral, além de ser um fator de redução do tempo de hospitalização e permitir a manutenção da mucosa do TGI (PRESOTI; NASCIMENTO; MARQUES, 2013).

O uso das SNE como via de administração de medicamentos traz a possibilidade de interações entre os fármacos utilizados (IMM) e destes com os componentes da dieta (IMA). Essas interações são mais frequentes quando há administração concomitante de fármaco com alimento ou quando o paciente está sob polifarmacoterapia via sonda de nutrição enteral, podendo comprometer a segurança do paciente (MACHADO, 2011; HELDT; LOSS, 2013).

No caso da varfarina, a vitamina K presente nas formulações de nutrição enteral antagoniza o efeito anticoagulante, causando uma resistência ao fármaco. Além disso, estudos demonstram que alguns componentes proteicos das fórmulas enterais possuem afinidade pela varfarina e reduzem sua absorção (MAGNUSON et al., 2005; HELDT; LOSS, 2013). Então, medidas como mudança dos horários da alimentação enteral ou da posologia do medicamento e lavagem da sonda com água ou soro fisiológico após a administração de medicamentos são recomendadas para evitar esse tipo de interferente (STEWART, 2014).

Não obstante, a varfarina é considerada um Medicamento Potencialmente Perigoso (MPP), possui baixo índice terapêutico e pode trazer sérios riscos à saúde do paciente se utilizada de forma incorreta (ISMP, 2014). O *American College of Chest Physicians* preconiza o acompanhamento da Razão Normalizada Internacional (INR) e do tempo de ativação de protrombina (TAP) para monitorar a intensidade da anticoagulação induzida pelos anticoagulantes orais (AGENO et al., 2012).

METODOLOGIA

Local de estudo

O Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara (HGWA) é um hospital de atenção secundária dentro da rede pública de saúde, tendo sido o primeiro hospital público da região Norte e Nordeste a receber o título de acreditação hospitalar nível 2 pela Organização Nacional de Acreditação (ONA). Trata-se de um hospital de apoio para a rede terciária de assistência do Estado do Ceará, atendendo exclusivamente a clientela do Sistema Único de Saúde (SUS). Oferece à população 336 leitos, distribuídos nas clínicas médicas, cirúrgica, pediátrica, Unidade de Cuidados Especiais, Unidade de AVC subagudo, UTI adulto, UTI neonatal, UTI pediátrica e berçário médio risco. O HGWA desenvolve ainda programas de assistência ambulatorial e domiciliar, como também cuidados especiais e personalizados, com equipes multidisciplinares para pacientes portadores de enfermidades crônicas (como por exemplo Pé diabético e Acidente Vascular Cerebral).

O presente trabalho foi realizado com os pacientes internados nos leitos das Clínicas Médicas, Unidade de Cuidados Especiais (UCE) e Unidade de AVC subagudo que estavam sem condição de deglutição de comprimidos, devendo estes, então, serem administrados por sonda conforme determinação médica.

Tipo de estudo

O estudo foi dividido em dois grupos, sendo um observacional prospectivo e outro retrospectivo. Para cada paciente que iniciasse o uso de varfarina via SNE era realizado o acompanhamento farmacoterapêutico dele de forma prospectiva, garantindo que a varfarina fosse administrada via SNE, de acordo com o método descrito no capítulo 1. Para o pareamento foi realizado um estudo retrospectivo de um paciente que utilizou varfarina por SNE sem acompanhamento farmacoterapêutico e sem determinação de um método de administração. Assim para seleção do caso retrospectivo foi utilizado o relatório de consumo de varfarina fornecido pelo hospital onde foi realizado o estudo.

Desenho do estudo

Foi realizado seguimento farmacoterapêutico dos participantes do estudo através da adaptação do método *Pharmacist's Workup* (PW) proposto por Cipolle, Strand e Morley (2004), com o intuito de monitorar os marcadores laboratoriais e clínicos. O método citado consiste na monitorização intensiva dos pacientes de modo a identificar, resolver e prevenir problemas relacionados a medicamentos (PRM), bem como classificá-los quanto aos critérios de necessidade (envolvendo conveniência e indicação), efetividade, segurança e adesão à terapia.

Os dados foram coletados por meio de anamnese farmacêutica com o participante ou seu acompanhante, busca de sinais clínicos de sangramento e/ou tromboembolismo, além de busca ativa de informações em prontuário e de exames laboratoriais. Os participantes foram visitados a cada 2 ou 3 dias para que a entrevista e a verificação da presença de sinais clínicos de sangramento ou de tromboembolismo fossem realizadas. Os prontuários, prescrições médicas, evoluções clínicas e exames laboratoriais foram verificados diariamente para serem analisados e registrados na ficha de acompanhamento farmacoterapêutico (Apêndice 1). Os participantes que estavam em uso de sondas, mas reestabeleceram a via oral para a administração de medicamentos e permaneceram em uso de varfarina foram acompanhados até a data da suspensão do medicamento, da troca do anticoagulante ou da alta hospitalar.

Uma ficha de acompanhamento farmacoterapêutico foi elaborada para registro dos pacientes acompanhados (Apêndice 1). Todos os medicamentos utilizados pelo paciente durante o acompanhamento foram registrados nessa ficha para completa monitorização e avaliação da segurança e efetividade.

Foram coletados dados referentes à idade, sexo, indicação da varfarina, indicadores clínicos (TAP, INR e hemograma), evolução clínica e medicamentos em uso. Os problemas relacionados a medicamentos (PRM), resultados negativos associados a medicamentos (RNM) e suspeitas de RNM foram classificados de acordo com o Terceiro Consenso de Granada quantos aos critérios de necessidade, efetividade e segurança (GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA, UNIVERSIDAD DE GRANADA et al., 2007). As interações medicamento-

medicamento (IMM) e medicamento-alimento (IMA) foram analisadas e classificadas utilizando a base de dados *Micromedex Healthcare Series*[®].

Amostra

A população do estudo foi constituída por pacientes adultos internados nas Clínicas Médicas, Unidades de Cuidados Especiais e Unidade de AVC subagudo, distribuídos em dois grupos:

- Pacientes em uso de varfarina via sonda de nutrição enteral mediante qualquer técnica de dispersão dos comprimidos (estudo retrospectivo);
- Pacientes em uso de varfarina via sonda de nutrição enteral mediante técnica de dispersão dos comprimidos, utilizando dosador, que consiste nos seguintes passos:
 - I. Inserir o comprimido em dosador de material plástico de 10 mL de volume;
 - II. Aspirar 10 mL de água mineral;
 - III. Esperar a completa dissolução da forma farmacêutica, homogeneizando levemente caso necessário;

Os grupos foram comparados para a análise da efetividade e segurança da terapia utilizada e da via de administração da varfarina.

Critérios de inclusão

- Pacientes adultos hospitalizados nas clínicas médicas, Unidade de Cuidados Especiais (UCE) ou Unidade de AVC subagudo do HGWA que estavam impossibilitados de deglutir formas farmacêuticas sólidas, segundo parecer médico prévio, e com prescrição de varfarina através de sonda de nutrição enteral.

Critérios de exclusão

- Pacientes com instabilidade clínica que indiquem a necessidade iminente de UTI.

Capítulo 3 – Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina por SNE

- Paciente com previsão de reestabelecimento da via oral através da avaliação fonoaudiológica.
- Pacientes/acompanhantes que não aceitarem participar da pesquisa ou não assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

Período e locais de coleta

Os dados foram coletados no período de Janeiro de 2015 a Julho de 2015 e a amostra foi composta por pacientes internados nas seguintes unidades: Clínicas Médicas 1, 2 e 3; Unidade de Cuidados Especiais (UCE) Adulto e Unidade de AVC subagudo.

Coleta de dados

Foram colhidos e avaliados os seguintes parâmetros:

- Idade;
- Sexo;
- Diagnóstico de internação;
- Diagnóstico que impossibilita o uso da via oral;
- Tempo de uso da sonda;
- Tipo de sonda utilizada quanto ao posicionamento;
- Perda de sonda por obstrução;
- Número total de medicamentos prescritos;
- Número de medicamentos prescritos por sonda;
- Interações medicamentosas;
- Evolução dos indicadores clínicos (presença de sangramentos, hemograma, TAP e INR).

Os dados foram obtidos por meio de análise de prontuário e entrevista dos pacientes selecionados com preenchimento de formulário específico, o qual foi previamente validado (Apêndice 1). O processo de validação consistiu na aplicação do formulário para uma coleta prospectiva e uma coleta retrospectiva que, após a análise e os ajustes necessários, foi validado para coleta dos demais casos. Todos os dados foram armazenados em planilha do programa *Microsoft Excel 2010®* para posterior análise.

Análise dos dados

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva, através de médias, medianas e desvio padrão, com o auxílio do programa *IBM SPSS Statistics*® versão 21. Os resultados foram organizados e expressos em tabelas e gráficos, em números absolutos e relativos.

Foram aplicados os testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Para o cruzamento entre os tipos de caso (retrospectivo e prospectivo) e o posicionamento da sonda (gástrica ou duodenal) foram aplicados o teste do qui-quadrado e teste-T.

Aspectos éticos

Foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em todos os pacientes selecionados para acompanhamento farmacoterapêutico, onde foram explicados os riscos do uso de medicamentos por sonda, assim como foi esclarecido o uso dessa via devido à impossibilidade do uso da via oral.

A pesquisa apresentou riscos mínimos de exposição, apenas no que se refere ao sigilo no uso das informações. Os pesquisadores utilizaram Equipamentos de Proteção Individual (EPI) para garantir sua segurança contra possíveis patógenos ou contaminantes.

Os benefícios esperados com o estudo foram no sentido de proporcionar maior comodidade, segurança e efetividade da farmacoterapia dos pacientes que fazem uso da varfarina e outros medicamentos via sonda de nutrição enteral.

A pesquisa seguiu os preceitos da Resolução nº466/12, do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, sendo analisada e aprovada pelo Centro de Estudos do Hospital Geral Dr. Waldemar de Alcântara e, em seguida, foi aprovada na Plataforma Brasil, CAAE número: 21180413.1.0000.5054.

RESULTADOS

Foram realizados 20 acompanhamentos farmacoterapêuticos de pacientes utilizando varfarina via SNE, sendo 10 (50%) retrospectivos e 10 (50%) prospectivos. A distribuição entre os sexos foi igualitária, a média de idade foi de $74,1 \pm 14,5$ anos, enquanto a média do tempo de internação foi de $43,2 \pm 19,5$ dias. Os pacientes apresentaram em média $4,7 \pm 2,1$ comorbidades, sendo hipertensão, fibrilação atrial, diabetes e dislipidemia as mais comuns (Tabela 6).

Tabela 6 - Perfil de comorbidades dos pacientes que utilizaram varfarina através de sondas de nutrição enteral.

Comorbidades (CID-10)	Nº (%) de pacientes
Hipertensão primária (I10)	18 (21,4)
Fibrilação atrial (I48)	10 (11,9)
Diabetes mellitus (E14.8)	9 (10,7)
Dislipidemia (E78.5)	8 (9,5)
Sequelas de AVC isquêmico ou hemorrágico (I69.4)	8 (9,5)
Insuficiência cardíaca congestiva (I50.0)	7 (8,3)
Doença arterial coronariana (I25.1)	6 (7,1)
Infarto agudo do miocárdio (I21.9)	3 (3,6)
Osteoporose (M81.9)	3 (3,6)
Embolia e trombose venosas (I82.9)	2 (2,4)
História pessoal de neoplasia maligna (Z85.9)	1 (1,2)
Doença vascular periférica (I73.9)	1 (1,2)
Doença de Alzheimer (G30.9)	1 (1,2)
Doença de Parkinson (G20)	1 (1,2)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (J44.9)	1 (1,2)
Glaucoma (H40.9)	1 (1,2)
Hiperplasia da próstata (N40)	1 (1,2)
Paralisia de Bell (G51.0)	1 (1,2)
Presença de prótese de válvula cardíaca (Z95.2)	1 (1,2)

*Alguns participantes apresentaram mais de uma comorbidade.

** CID: Código Internacional de Doenças.

Capítulo 3 – Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina por SNE

Quanto ao uso de medicamentos, os pacientes utilizaram em média, $3,8 \pm 2,7$ medicamentos, antes da internação. Todos foram previamente administrados por via oral, sendo a sonda inserida no internamento atual. Todos os pacientes precisaram ser sondados devido ao quadro de disfagia, uma vez que o principal diagnóstico foi Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico ($n=14$; 70%). Quanto ao posicionamento da sonda, a maioria ($n=12$; 60%) teve a sonda em posição enteral, com tempo médio de permanência com a sonda foi de $26,8 \pm 13$ dias. Dos oito pacientes que tiveram a sonda em posição gástrica, metade trocou por sonda em posição enteral após 5, 7, 11 e 20 dias de uso dessa sonda, passando mais 29, 20, 15 e 13 dias com a sonda enteral respectivamente.

Na ocasião do início do acompanhamento farmacoterapêutico, os pacientes utilizaram, em média, $17,9 \pm 3,8$ medicamentos, sendo $10,3 \pm 2,8$ destes prescritos para administração através de SNE. Os pacientes utilizaram varfarina via SNE por cerca de $13,4 \pm 5,8$ dias. O INR durante o uso de varfarina por sonda variou de no mínimo 0,89 ao máximo de 7,19, sendo a média inferior de $1,21 \pm 0,28$, e a média superior de $3,25 \pm 1,67$.

As doses de varfarina requereram vários ajustes, inclusive variando de acordo com o dia da semana, por exemplo, 5 mg às segundas, quartas e sextas, e 2,5 mg nos demais dias. Tais variações nos viabilizaram a avaliação semanal da dose de varfarina, obtendo-se um somatório de dose de domingo a sábado. Assim, a dose semanal de varfarina variou de 2,5 mg a 47,5 mg, sendo a média inferior de $12,6 \pm 8,9$ mg, enquanto a média superior foi de $32,5 \pm 11$ mg de varfarina por semana. Mesmo com todos os ajustes de dose, os pacientes passaram em média $6 \pm 4,5$ dias com o INR abaixo de 2, e apenas $1,35 \pm 1,4$ dias com o INR acima de 3. Os sinais de sangramento estiveram presentes, durante o período do estudo, em 13 (65%) pacientes enquanto usando varfarina por SNE.

Quanto ao posicionamento da sonda foi encontrado um maior risco de sangramento quando a sonda está em posição duodenal, onde 83,3% ($n = 10$) dos pacientes apresentaram sangramento, enquanto que, na posição gástrica, 37,5% ($n = 3$) dos pacientes apresentaram sinais de sangramento ($p<0,05$).

Capítulo 3 – Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina por SNE

O principal desfecho destes pacientes foi a alta por melhora clínica (n = 15; 75%), enquanto 3 pacientes foram para casa com cuidados médicos domiciliares e 2 pacientes foram à óbito durante o acompanhamento. Nenhum paciente precisou substituir a sonda por obstrução e 65% (n = 13) reestabeleceram a via oral durante o período do acompanhamento, o tempo para reestabelecer a via oral (VO) variou de 10 a 40 dias, com média de $26,5 \pm 15,4$ dias. Após o reestabelecimento da VO os pacientes que continuaram utilizando varfarina permaneceram em acompanhamento, e utilizaram a varfarina por mais $13,7 \pm 10,7$ dias, a dose semanal foi em média de $19,5 \pm 12,1$ mg de varfarina. O INR mínimo foi de $1,38 \pm 0,32$ e o máximo de $3,2 \pm 1,5$. O tempo para atingir o INR alvo, por via oral, foi de $3,3 \pm 5,9$ dias, pois variou de 0 a 20 dias.

Quanto à comparação dos resultados por grupo, prospectivo e retrospectivo, não foram encontrados dados estatisticamente significantes (Tabela 7).

Tabela 7 – Comparação entre as características clínicas e sociodemográficas dos pacientes em acompanhamento farmacoterapêutico nos grupos prospectivo e retrospectivo.

	Grupo Prospectivo	Grupo retrospectivo
	(n=10)	(n=10)
Sexo masculino*	6; 60%	4; 40%
Média de idade (anos)	79,1	69,1
Tempo de internação**	46,1	43,7
Hipertensão*	9; 90%	9; 90%
Diabetes*	3; 30%	6; 60%
Dislipidemia*	4; 40%	5; 50%
Tabagismo*	4; 40%	7; 70%
Etilismo*	2; 20%	4; 40%
Nefropatia*	1; 10%	2; 20%
Hepatopatia*	0	2; 20%
Sonda duodenal*	6; 60%	6; 60%
Sangramento*	7; 70%	6; 60%
Alta melhorado*	7; 70%	8; 80%
Restabelecimento da VO*	6; 60%	7; 70%
Tempo de sonda**	29,9	23,7
Nº medicamentos prescritos (n)	16,8	19
Nº medicamentos por sonda (n)	10	10,6
Varfarina por sonda**	13,1	10

*Dados apresentados em número e percentual (n;%).

**Média em dias.

Foram identificados 733 problemas relacionados a medicamentos (PRM), onde 43,0% (n=315) foram relacionados à varfarina. Do total de PRM, 35,2% foram, efetivamente, classificados como resultado negativo associado ao medicamento (RNM), onde 65,5% (n=169) estavam relacionados ao anticoagulante citado. A distribuição dos PRM, de acordo com tipos e subtipos, está representada na Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição dos problemas relacionados com medicamentos (PRM) de acordo com tipo e subtipo classificados conforme o Terceiro Consenso de Granada.

Tipo PRM	Subtipo PRM	Nº de PRM n (%)
Contraindicação	Medicamento contraindicado	4 (0,5)
Dose inadequada	Sobredose	68 (9,3)
	Subdose	236 (32,2)
Erro de prescrição	Forma farmacêutica por via inadequada	4 (0,5)
	Via inadequada	8 (1,1)
Interações	Envolvendo a Varfarina	141 (19,2)
	Não envolvendo a Varfarina	119 (16,1)
Probabilidade de efeito adverso	Efeito adverso	21 (2,9)
Problema de saúde insuficientemente tratado	Falta de medicamento na prescrição	14 (1,9)
	Falta na farmácia	96 (13,1)
	Medicamento inadequado	8 (1,1)
	Medicamento não administrado	11 (1,5)
	Medicamento não conciliado	3 (0,4)
	Não adesão ao tratamento	1 (0,1)

*PRM: Problema relacionado com medicamento.

Os valores médios de PRM e RNM totais por participante foram de 36,7 (IC 95%: 27,6 – 45,7; variação: 19 – 107) e 12,9 (IC 95%: 9,3 – 16,5; variação: 4 – 37), respectivamente. As médias de PRM e RNM associados à varfarina por participante foram de 15,8 (IC 95%: 13,8 – 17,7; variação: 9 – 22) e 8,5 (IC 95%: 6,6 – 10,3; variação: 1 – 14), respectivamente.

A Tabela 9 representa a distribuição das classes farmacológicas envolvidas com RNM de acordo com a classificação *Anatomical Chemical Therapeutic* (ATC), sendo os agentes antitrombóticos a classe mais predominantemente envolvida.

Tabela 9 - Classes farmacológicas envolvidas com os resultados negativos relacionados a medicamentos (RNM) identificados nos pacientes em acompanhamento farmacoterapêutico pelo uso de varfarina através de sondas de nutrição enteral.

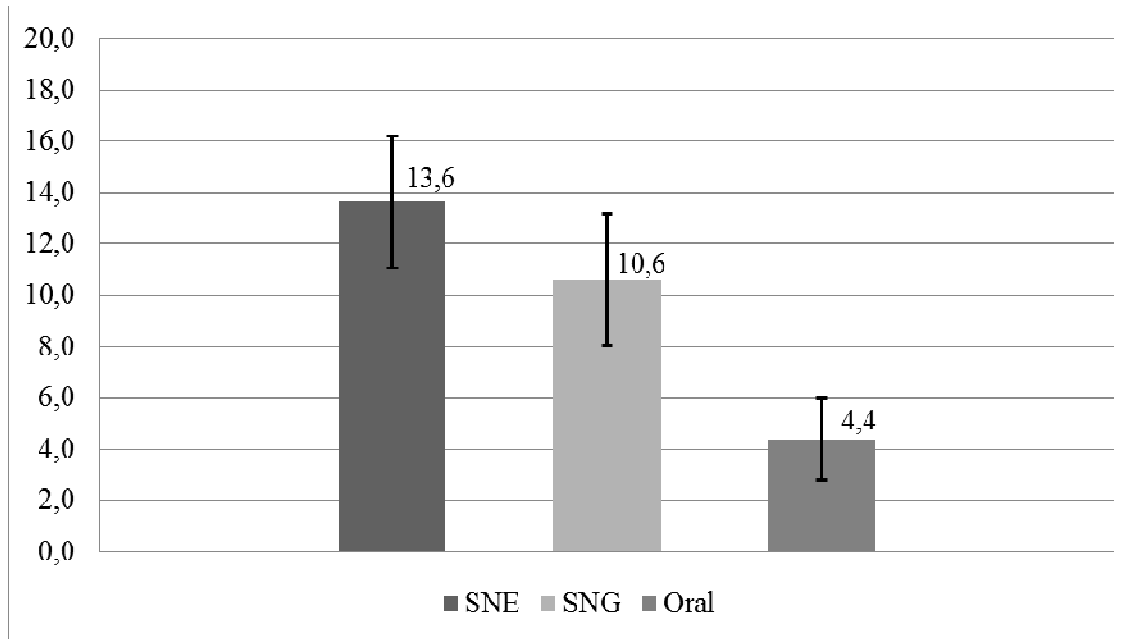
Código ATC	Classe	Nº (%) de RNM
B01	Antitrombóticos	178 (69,0)
A06	Medicamentos para constipação	18 (7,0)
N05	Psicolépticos	17 (6,6)
N02	Analgésicos	13 (5,0)
J01	Antibióticos de uso sistêmico	11 (4,3)
A10	Medicamentos usados no diabetes	9 (3,5)
N03	Antiepilépticos	3 (1,2)
A07	Antidiarreicos, anti-inflamatórios e anti-infecciosos intestinais	3 (1,2)
J02	Antifúngicos de uso sistêmico	2 (0,8)
C07	Beta-bloqueadores	2 (0,8)
A12	Suplementos minerais	1 (0,4)
C01	Medicamentos para terapia cardíaca	1 (0,4)

*Classificação de acordo com o sistema *Anatomical Chemical Therapeutic* (ATC).

**RNM: Resultado Negativo relacionado a medicamentos.

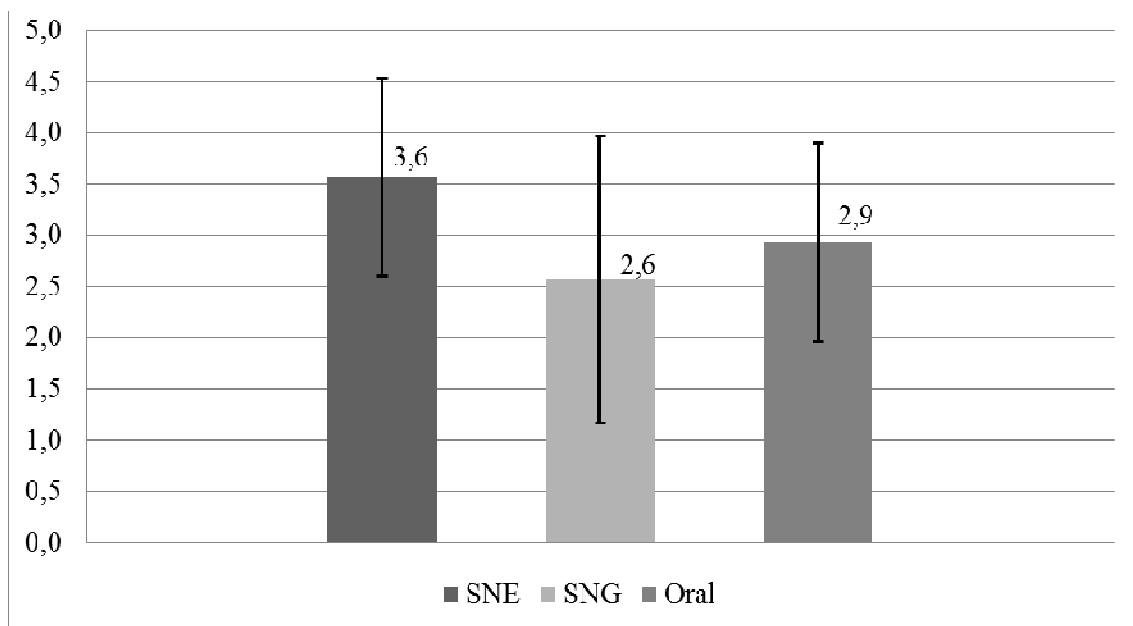
Foram identificadas 282 interações medicamentosas das quais 58,1% envolviam a varfarina (n = 164). Quanto à classificação da gravidade, 54,8% (n = 90) foram categorizadas como graves e as demais como moderadas. O possível desfecho mais observado neste grupo foi de risco de sangramento (n = 117; 71,3%), onde o RNM predominante foi o de insegurança no uso da varfarina. Foram encontradas 20 interações medicamento-alimento (100%), onde a suspeita de RNM mais prevalente relacionada a este grupo foi de inefetividade quantitativa, sendo a redução do efeito anticoagulante o possível desfecho mais frequente dentro deste grupo. As Figuras 19 e 20 representam a distribuição média de PRM e RNM relacionados à varfarina de acordo com a via de administração deste medicamento, respectivamente.

Figura 19 - Média de PRM relacionados à varfarina de acordo com a via de administração (pacientes dos grupos retrospectivo e prospectivo).



* SNE: sonda nasoenteral. SNG: sonda nasogástrica, $p=0,333$.

Figura 20 - Média de RNM (Risco de Necessidade de Medicamento) relacionados à varfarina de acordo com a via de administração (pacientes dos grupos retrospectivo e prospectivo).



* SNE: sonda nasoenteral. SNG: sonda nasogástrica, $p=0,653$.

Capítulo 3 – Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina por SNE

Não houve relevância estatística quanto ao aparecimento de RNM relacionados à varfarina quando comparadas às técnicas de administração, onde o grupo prospectivo foi responsável por 51,4% (n = 87) dos RNM identificados. Quando os RNM foram estratificados pela via de administração da varfarina, observou-se que a maioria (n=107; 63,3%) ocorreu no uso por SNE, mas como essa foi a via mais frequente este resultado teve pouca relevância, pois ao comparar as médias de RNM por via observou-se uma homogeneidade dos resultados, onde houve, inclusive, uma equivalência ao considerar os desvios padrão (Tabela 10).

Tabela 10 - Resultados negativos associados à varfarina, por paciente, de acordo com via de administração.

RNM	SNE (n = 107)	SNG (n = 18)	Oral (n = 44)	Valor de p
Inefetividade	3,8 ± 2,2	2,8 ± 1,6	3,3 ± 1,9	0,583
Insegurança	3,3 ± 3,0	2,0 ± 1,4	2,2 ± 1,1	0,731

* SNE: sonda nasoenteral. SNG: sonda nasogástrica.

** Média ± DP

O desfecho clínico mais prevalente dos RNM relacionados à varfarina foi a observação da inefetividade do tratamento ao observar o INR inferior a 2 (n= 106; 62,7%), seguido da insegurança no uso do medicamento ao identificar o INR superior a 4 (n = 24; 14,2%), os demais desfechos podem ser visualizados na Tabela 11.

Tabela 11 - Distribuição dos desfechos clínicos associados à varfarina de acordo com a via de administração

Desfechos clínicos	Resultados negativos associados à varfarina (n = 169)		
	SNE (n = 107)	SNG (n= 18)	Oral (n = 44)
INR < 2,0	59 (34,9%)	14 (8,3%)	33 (19,5%)
INR > 4,0	14 (8,3%)	2 (1,2%)	8 (4,7%)
Sangramento TGI	9 (5,3%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Sangramento Trato Genito -Urinário	6 (3,6%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Sangramento Trato Respiratório	5 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sangramento tegumentar	4 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Distúrbio de coagulação	4 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
TAP incoagulável	4 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Novo AVC	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trombose Venosa Profunda	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

*INR: razão normalizada internacional.

*AVC: acidente vascular cerebral.

*TGI: trato gastrointestinal.

*TAP: tempo de ativação da protrombina.

*SNE: sonda nasoenteral.

*SNG: sonda nasogástrica.

**Valores expressos em números absolutos (percentual).

DISCUSSÃO

O tempo médio de internação e a idade média dos pacientes encontrados neste estudo estão de acordo com o perfil epidemiológico das unidades de internação onde o estudo foi realizado, assim como se assemelha ao que foi observado por LU *et al.*, 2008a. A principal indicação clínica da varfarina foi o AVC isquêmico, com prevalência de 51,6% da amostra estudada. Um estudo publicado no ano de 2012 demonstrou que apesar do AVC isquêmico ainda ser uma das principais causas de morte na população mundial, a taxa de mortalidade por esta doença vem reduzindo desde o início do século XXI, chegando a apresentar uma redução de 7,34% de 2000 para 2009 (GARRITANO *et al.*, 2012).

Dentre as comorbidades apresentadas, a hipertensão primária e a fibrilação atrial (FA) foram as mais prevalentes, correspondendo a 21,4% e 11,9% do total, respectivamente. A varfarina é utilizada, principalmente, em pacientes com tendências tromboembólicas, sendo indicada para profilaxia primária e secundária nos casos de tromboembolismo venoso (TEV) e pulmonar (TEP), trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo relacionado a complicações cardíacas, como a FA (FREEDMAN, 2010; TADROS; SHAKIB, 2010; NEIDECKER *et al.*, 2012). Em pacientes com FA a anticoagulação com varfarina tem demonstrado ser um fator de redução do risco de eventos tromboembólicos e AVC, sendo, portanto comum o seu uso (REARDON *et al.*, 2013; SABIR; MATTHEWS; HUANG, 2013).

Na análise dos nossos dados, a varfarina foi o medicamento mais associado à PRM, contabilizando 315 PRM, com uma média de 15,8 PRM por paciente. Estudo realizado, em 2011, por Stafford e colaboradores também demonstrou um padrão elevado de PRM associados à varfarina, mesmo havendo algumas diferenças importantes entre as investigações: o estudo australiano obteve uma amostra maior, foi conduzido em ambiente comunitário, com pacientes em atendimento domiciliar e que recebiam educação continuada acerca da terapia anticoagulante. Além disso, a maior parte dos PRM encontrados pelos autores estava relacionada com interações medicamentosas, enquanto, neste estudo, a predominância de PRM foi relacionado à dose (STAFFORD *et al.*, 2012).

A presença da varfarina como medicamento mais envolvido em PRM/RNM pode ser explicada pelo próprio formato de execução da pesquisa, uma vez que todos os parâmetros monitorizados foram focados na efetividade e segurança da varfarina. Contudo, é possível afirmar que, independente da forma de condução do acompanhamento, a varfarina é um medicamento com alto potencial de causar PRM (ISMP, 2014).

Esse número expressivo de PRM associados à varfarina decorre de fatores como: se trata de um medicamento de alta vigilância e, simultaneamente, de baixo índice terapêutico, sua farmacocinética possibilita diversas interações medicamentosas e gera a necessidade de monitoramento constante e ajustes graduais de dose (BLIX *et al.*, 2010; GARCIA; RUIZ; MUNARRIZ, 2013; LEE; KLEIN, 2013). Além disso, o uso deste medicamento por sondas de nutrição enteral altera sua farmacocinética e biodisponibilidade (PERNOD *et al.*, 2008; SILVA; NOVAES, 2014).

Um estudo realizado em 2008 defende que a interação existente entre a varfarina e as dietas enterais é independente da concentração de vitamina K presente nas formulações enterais; para isso, faz uso de evidências clínicas e *in vitro* (DICKERSON, 2008). No entanto, outros autores defendem que há correlação entre a vitamina K das dietas enterais e redução do efeito anticoagulante (ZUCHINALI *et al.*, 2012). Ademais, Dickerson (2008) recomenda parar a infusão da dieta enteral uma hora antes e depois da administração do medicamento. No presente estudo, todos os pacientes fizeram uso de dieta enteral contendo vitamina K, sendo considerada como interações medicamento-alimento (IMA), uma vez que a hipótese desta interação não pode ser descartada.

A varfarina possui um padrão extenso de interações medicamentosas, sobretudo envolvendo alterações farmacocinéticas, em nível de absorção, distribuição e metabolismo, as quais geram um risco ao usuário. No presente estudo, foram encontradas 121 possíveis interações medicamento–medicamento (IMM) relacionadas com a varfarina, onde 55,4% foram classificadas como graves. Estudos demonstram IMM relacionadas com a varfarina envolvendo diversos medicamentos, dentre eles antibióticos (CLARK; BURNS, 2011; ZHANG *et al.*, 2011b; BAILLARGEON *et al.*, 2012), ácido ascórbico (SATTAR; WILLMAN; KOLLURI, 2013), analgésicos opióides (POTTEGÅRD *et al.*, 2013), anti-inflamatórios não esteroidais (LAUNIAINEN *et al.*,

2010; ZHANG *et al.*, 2011a) e antiarrítmicos (LU *et al.*, 2008b; NARUM *et al.*, 2011; MCDONALD *et al.*, 2012).

Todas as possíveis IMM foram consideradas como suspeitas de RNM pelo fato de, durante o período de pesquisa, não haver como correlacionar as possíveis interações a eventos adversos específicos. Contudo, a predominância de suspeita de RNM classificada como ‘insegurança quantitativa’ demonstra o padrão das possíveis IMM, sendo as alterações farmacocinéticas da varfarina nas quais há um provável aumento do efeito anticoagulante e do risco de sangramento. A identificação precoce destas possíveis IMM, e o monitoramento frequente do TAP e do INR permitem um manejo mais seguro e eficaz da terapia anticoagulante (YU; BOSTWICK; HALLMAN, 2011).

Do total de RNM encontrados, cerca de 70% estiveram relacionados a agentes antitrombóticos como varfarina, antiagregantes plaquetários e heparinas. Vale ressaltar, que a segunda classe farmacológica mais prevalente somou apenas o equivalente a 7,0% do total de RNM, e foi constituída por medicamentos indicados para constipação, como a lactulose, o bisacodil e alguns polímeros sintéticos.

Foi identificado uma predominância, tanto de PRM quanto de RNM, da administração da varfarina por SNE. É interessante ressaltar que apesar de ter sido observada uma média, cerca de três vezes menor, de PRM associados à varfarina da via SNE em comparação com a via oral, os RNM não demonstraram esse padrão, pois foram observadas médias muito próximas e com intervalos de confiança semelhantes, não demonstrando, então, diferença estatisticamente significativa entre estas duas vias e a via nasogástrica.

Quanto à categorização dos RNM associados à varfarina, estes foram basicamente classificados em dois grupos: inefetividade e insegurança. Os RNM de inefetividade foram mais prevalentes, apresentando uma maior média por paciente nas três vias de administração. Ao comparar a via SNE com a via oral é perceptível a proximidade dos valores das médias dos RNM encontrados. Apesar disso, a via oral apresentou um menor desvio padrão e isto demonstra que houve uma maior homogeneidade com relação à distribuição dos RNM para os participantes deste grupo. No entanto, todos os participantes que fizeram uso desta via utilizaram algum tipo de

sonda de nutrição enteral durante o acompanhamento e reestabeleceram a via oral em seguida.

O desfecho clínico predominante foi o valor de INR $< 2,0$, este desfecho está intimamente relacionado com a prevalência de RNM de inefetividade, pois para a maioria das indicações clínicas da varfarina é recomendado um valor de INR entre 2,0 e 3,0 para uma adequada anticoagulação, sendo 2,5 o INR alvo (com exceção de pacientes com próteses valvares cardíacas, onde o intervalo recomendado é entre 2,5 e 3,5, com um INR alvo de 3,0 (AGENO *et al.*, 2012).

Fatores como a interação entre componentes das fórmulas enterais e a varfarina podem contribuir para este resultado. Um trabalho publicado em 2009 sobre recomendações para a administração de medicamentos por sondas demonstrou que a varfarina pode ser sequestrada por macromoléculas presentes na dieta enteral, principalmente por proteínas (WOHLT *et al.*, 2009). Outro estudo demonstrou que a varfarina possuía afinidade por superfícies plásticas, podendo ficar aderida às paredes das sondas de nutrição enteral, por exemplo (KLANG; GRAHAM; MCLYMONT, 2010). Nicholls e colaboradores demonstram que a varfarina é uma molécula que muda o seu comportamento de afinidade de acordo com fatores como pH, temperatura e concentração da varfarina no ambiente em questão. A dificuldade de atingir o INR alvo, na administração de varfarina via SNE, é uma variável complexa, onde os achados deste trabalho podem, de certa forma, ter sofrido com muitos fatores interferentes (NICHOLLS *et al.*, 2010).

Foram observados 39 episódios de sangramento durante o acompanhamento farmacoterapêutico e 24 episódios de INR $> 4,0$. Dentre os sangramentos, a região mais comumente envolvida foi o trato gastrointestinal (TGI). Alguns trabalhos demonstram que valores de INR $> 4,0$ ou 5,0 durante a anticoagulação com varfarina representam mais riscos que benefícios, sendo possível associar esses valores supratrapêuticos a um maior risco de sangramento (GALLUS *et al.*, 2000; GARCIA; SCHWARTZ, 2011).

Uma coorte realizada em 2013 demonstrou que o risco de sangramento em pacientes com FA que estão utilizando varfarina é maior durante o primeiro mês de tratamento e que a região mais relacionada com os episódios hemorrágicos é o TGI (GOMES *et al.*, 2013). Foram observados episódios de sangramentos no TGI em cinco

Capítulo 3 – Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina por SNE

participantes do presente estudo (totalizando 9 episódios). Destes, dois estavam em uso de SNE e um já havia reestabelecido a via oral quando ocorreu o sangramento. Contudo, estes três pacientes possuíam lesões no TGI (úlceras gástricas, esofagite e bulboduodenite) prévias ao estudo. Dois participantes apresentaram sangramentos de grande intensidade, ambos relacionados a episódios de TAP incoagulável, o que está de acordo com a literatura (NAVGREN; FORSBLAD; WIELOCH, 2014).

***CAPÍTULO 4 - Análise da
efetividade da administração de
varfarina através de SNE***

APRESENTAÇÃO

A proposta deste capítulo é apresentar a ligação que existe entre os testes *in vitro* e *in vivo* quanto se trata do uso de varfarina via sondas de nutrição enteral. Alguns pontos importantes precisam ser considerados ao comparar estes resultados. No laboratório executamos os testes, praticamente, sem interferentes externos, pois quando fomos testar a degradação ácida, por exemplo, não expusemos a amostra às condições de temperatura que promovessem a degradação. Entretanto os resultados obtidos através dos acompanhamentos farmacoterapêuticos contaram com diversos fatores que podem promover as divergências entre a efetividade e segurança, além da própria condição clínica de cada paciente que pode contribuir para diferentes respostas obtidas.

O referencial teórico deste capítulo consta nos referenciais dos Capítulos 2 e 3 e não será repetido, assim como os métodos, pois para a construção dos resultados e discussão deste Capítulo foi realizada uma comparação entre os resultados obtidos nos Capítulos 2 e 3, não sendo executado nenhum método específico.

RESULTADOS

No doseamento do princípio ativo de varfarina foi observado, através dos cromatogramas, que não há degradação alcalina e nem fotolítica da varfarina, enquanto há importante degradação ácida, oxidativa e térmica. Quando comparados aos resultados dos acompanhamentos farmacoterapêuticos, observou-se a existência de, um maior risco de sangramento quando a sonda está em posição duodenal; assim, pode-se inferir que, na posição gástrica, a varfarina tem maior risco de inefetividade devido ao pH ácido do meio.

Em relação à técnica proposta para preparo do dosador, não há necessidade de fotoprotéger durante o preparo, mas é necessário recomendar que seja preparado em ambiente refrigerado e que seja administrado, imediatamente, após o preparo para evitar as perdas por degradação térmica e oxidativa, respectivamente.

Quanto ao teor de varfarina encontrado após a dispersão do comprimido no dosador, foi possível observar que houve alterações que variaram de 81,2% a 91,6%, onde não houve diferença considerável em relação ao tempo (10, 30 e 60 minutos). Desta forma, dentro da proposta de desenvolver um protocolo de administração de varfarina por sonda, pode-se orientar a equipe assistencial que esta perda é possível e que pode variar entre 10 e 20%, aproximadamente. Essa informação pode otimizar os ajustes de dose em busca de atingir o INR alvo em menos tempo.

Na prática clínica os resultados encontrados não foram tão exatos, parte devido ao tamanho da amostra que foi pequena para os resultados buscados, parte pelo fato das variáveis não serem controladas, uma vez que o acompanhamento foi exclusivamente observacional. Mesmo não sendo encontrada relevância estatística vale ressaltar que proporcionalmente os PRM de sobredose foram mais prevalentes nos pacientes que utilizavam sondas na posição duodenal (n = 50; 8,8%), enquanto os de subdose foram mais presentes nos pacientes com a sonda em posição gástrica (n = 41; 31,8%).

DISCUSSÃO

Considerando as possibilidades de degradação da varfarina, após sua dispersão nos dosadores, é importante lembrar que não há amparo da indústria que produz o medicamento no que se refere a sua estabilidade ou qualidade após esta transformação. Antes da comercialização de um medicamento, estudos são feitos com relação ao modo de uso, conservação e via segura para administração. Todas estas informações são repassadas pelo fabricante que só garante a qualidade do produto se estas informações forem rigorosamente seguidas pelos consumidores (MALUTA, 2014). Porém, para o paciente sondado a via oral está indisponível, sendo necessário que a equipe interprofissional assuma a responsabilidade para adequar o que o sistema dispõe à necessidade do paciente, mesmo sem as informações técnicas necessárias (MORIEL et al., 2012).

O desafio de monitorar pacientes em uso de varfarina a fim de atingir o INR alvo não é exclusivo dos pacientes que fazem uso por sonda. Considerações quanto a dose inicial do tratamento são importantes para assegurar que as concentrações terapêuticas sejam alcançadas em tempo oportuno de forma que o risco de sobre e subdose seja minimizado pelo monitoramento adequado do INR (TADROS; SHAKIB, 2010).

O presente estudo caracterizou-se como uma pesquisa translacional, uma vez que apresentou um contexto de transformação dos achados científicos, fornecendo novas ferramentas clínicas e sugerindo a aplicação dos resultados no atendimento ao paciente, através da proposta de administração de medicamentos por SNE seguindo a técnica validada no estudo, além de estabelecer os fatores que podem interferir no uso de varfarina via SNE.

A pesquisa translacional tem como objetivo melhorar o cuidado para com o paciente e promover a saúde pública. Para alcançar tal objetivo, a intenção é construir uma ponte que faça a ligação entre a bancada dos laboratórios de pesquisa e a beira do leito. Nesse sentido, ela envolve grande número de pesquisadores de diferentes áreas, concentrando esforços para que, por meio de suas colaborações, possam ser melhoradas a qualidade de vida e a longevidade das populações (CÁRNIO, 2011).

***CAPÍTULO 5- Avaliação da
segurança quanto à conectividade***

REFERENCIAL TEÓRICO

Conforme relatado nos capítulos anteriores, a administração de medicamentos por sonda é um desafio na prática clínica devido à dificuldade de apresentações adequadas disponíveis no mercado.

Ao considerar que o fármaco tem uma forma farmacêutica passível de administração por SNE, é importante, ainda, avaliar a segurança no processo de administração, pois as seringas ainda são muito utilizadas para administração de medicamentos via SNE em substituição aos dosadores, porém pequenas diferenças entre os dois podem evitar erros graves no processo de administração (WILLIAMS; LESLIE, 2005; COOK, 2007; PÉLISSIER-DELOUR *et al.*, 2007; PHILLIPS; NAY, 2008; AGENO *et al.*, 2012; HAMISHEHKAR *et al.*, 2012; TALAVERA *et al.*, 2012; TRIKI *et al.*, 2012; KURIEN; PENNY; SANDERS, 2015).

Em muitas situações, a administração de um medicamento por sonda requer transformação em suas características físicas originais, o que pode ter implicações na efetividade e segurança do mesmo. Pelo caráter extemporâneo de tais formulações, as mesmas devem ser preparadas imediatamente antes da administração (HOEFLER; VIDAL, 2009). Este imediatismo pode favorecer erros como a infusão da preparação numa via endovenosa, por exemplo.

Um estudo de Mota e colaboradores em 2010 demonstrou a dificuldade da equipe de enfermagem na administração de medicamentos por sonda. A maioria da equipe referiu transformar as formas sólidas em um pilão de metal, plástico ou madeira, porém neste tipo de transformação é necessário considerar as possíveis perdas por fragmentos dos produtos que podem ficar presos nesses dispositivos, as interações de componentes da formulação farmacêutica prescrita com o material do pilão, e as interações medicamentosas como consequência de não se lavar o pilão entre a maceração de uma formulação e outra (MOTA, *et al.*, 2010).

A administração de medicamentos por SNE é um procedimento de rotina nas unidades de internação na tentativa de não deixar o paciente sem a farmacoterapia. Melhorar o conhecimento sobre este tema entre os profissionais envolvidos nos cuidados ao paciente pode evitar problemas de eficácia e segurança em tratamentos farmacológicos e prevenir transtornos ao paciente e à dieta estabelecida. Enfermeiros,

nutricionistas e médicos devem ser estimulados a discutir com os farmacêuticos a melhor conduta farmacológica em pacientes submetidos à nutrição enteral (HOEFLER; VIDAL, 2009; MASCITELLI; CARDIOLOGIA; TOLMEZZO, 2009; GORZONI; DELLA TORRE; PIRES, 2010; NASCIMENTO; RIBEIRO, 2010; MERCOVICH; KYLE; NAUNTON, 2013; MIGNANI *et al.*, 2013).

Nos últimos anos, a mídia brasileira divulgou diversos casos de pessoas que faleceram por ter recebido, equivocadamente, nutrição enteral, medicamentos ou outras soluções por via intravenosa. Apesar da complexidade do tema, este merece atenção especial, pois faz parte da realidade de muitos pacientes no Brasil e no mundo (SILVA *et al.*, 2013). A indisponibilidade da via oral associada à inviabilidade e/ou inconveniência da via parenteral leva à necessidade iminente do uso de medicamentos por sonda, mesmo que muitos destes não tenham o uso, a segurança e a efetividade bem estabelecida por sonda são usados, rotineiramente, na prática clínica devido à falta de opção. Assim, estudos sobre a administração de medicamentos por sonda são cada vez mais necessários.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Foram testados os encaixes da seringa e do dosador nos dispositivos intravenosos e nas sondas de nutrição enteral através da avaliação da conexão. Para avaliar esta conexão foi formada uma comissão composta por duas enfermeiras e uma farmacêutica.

Materiais utilizados

- Dosadores de 10 mL
- Seringas de 10 mL
- Extensor de equipo de 20 cm
- Torneirinha 3 vias (Dânulla)
- Equipo macrogotas
- Equipo para bomba de infusão
- Cateter intravenoso periférico números 18, 20, 22 e 24
- Cateter venoso central single lúmem
- Régua
- Água destilada 500 mL
- Sonda nasogástrica número 12
- Sonda nasoenteral número 12

Análise do custo

Para análise do custo foi avaliado o preço de compra do dosador de 10 mL e da seringa de 10 mL, onde foi realizada uma comparação simples dos preços.

Análise da segurança

Para análise de segurança foram avaliados os seguintes pontos:

Capítulo 5 – Avaliação da segurança quanto à conectividade

- Encaixe do dosador e da seringa no equipo, torneira e extensor;
- Encaixe do dosador e da seringa no acesso venoso (central e periférico);
- Encaixe do dosador e da seringa na sonda;
- Graduação do dosador e da seringa;
- Risco de obstrução – avaliação do diâmetro do dosador e da seringa.

Tipo de estudo

Estudo analítico, descritivo acerca do uso de dosadores para transformação de formas farmacêuticas sólidas para administração por sonda.

Técnicas de coleta e análise dos dados

Para análise do custo foi utilizado o preço de compra do dosador e da seringa de 10 mL, a partir de uma cotação eletrônica no site bionexo®, realizada pelo hospital público secundário de Fortaleza onde o estudo foi realizado.

Os dados foram coletados a partir dos testes realizados com os materiais médicos para avaliação do encaixe do dosador e das seringas nos dispositivos que viabilizam o acesso à via intravenosa.

RESULTADOS

Quanto à análise de custo dos materiais envolvidos, a seringa de 10 mL apresenta valor unitário de R\$ 0,27, enquanto o dosador de 10 mL custa R\$ 0,35 a unidade, onde representa uma diferença percentual a mais, do dosador, no custo de 29,6%, quando comparados. Para análise da segurança no uso dos dosadores ou seringas para administração de comprimidos por sonda foram avaliados os encaixes destes nos dispositivos de infusão endovenosa e sondas de alimentação (Tabela 12).

Tabela 12 - Resultados dos testes de encaixe da seringa 10 mL e do dosador de 10 mL com os dispositivos de infusão endovenosa e sondas de alimentação

Dispositivo testado	Encaixe na seringa 10 mL	Encaixe no dosador 10 mL	Risco/Benefício
Cateter intravenoso para acesso venoso central	SIM	NÃO	Aumenta a segurança
Cateter intravenoso para acesso venoso periférico	SIM	NÃO	Aumenta a segurança
Extensor de 20cm para equipo	SIM	NÃO	Aumenta a segurança
Equipo simples macrogotas	SIM	NÃO	Aumenta a segurança
Equipo para bomba de infusão	SIM	NÃO	Aumenta a segurança
Torneirinha 3 vias (Dânuła)	SIM	NÃO	Aumenta a segurança
Sonda nasoenteral	SIM	SIM	Indiferente
Sonda nasogástrica	NÃO	SIM	Indiferente

Quanto à graduação, a seringa de 10 mL apresenta graduação a cada 0,2 mL, sendo numeradas as unidades de mililitros (mL) em números pares, a seringa apresenta o bico *luer lock* que encaixa perfeitamente nas agulhas e nos dispositivos para infusão intravenosa, enquanto o dosador de 10 mL apresenta graduação a cada 0,2 mL e tem todas as unidades de mililitros impressas no dosador, o bico é do tipo *luer slip* o que favorece o encaixe nas sondas de alimentação.

Capítulo 5 – Avaliação da segurança quanto à conectividade

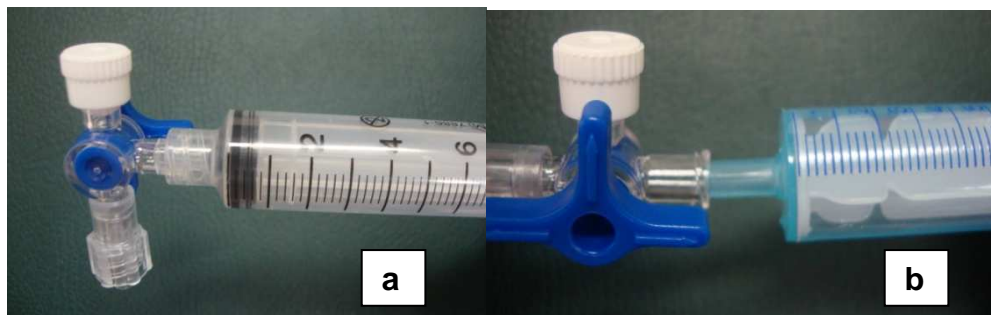
O diâmetro do bico do dosador é 3 mm, enquanto da seringa é de 2 mm, este bico 50% maior do dosador impossibilita o encaixe nos dispositivos intravenosos (Figura 21 e 22).

Figura 21- Dosador não encaixa na entrada do extensor do equipo de 20 cm



Fonte: Acervo pessoal

Figura 22 - Diferença entre o perfeito encaixe da seringa 10 mL com bico *luer lock* na torneirinha (dânula) (a) e da impossibilidade de encaixe do dosador com bico *luer slip* na torneirinha (dânula) (b)



Fonte: Acervo pessoal

DISCUSSÃO

Apesar de ser 29,6% mais oneroso, a diferença de custo entre o dosador e a seringa é facilmente compensada no aumento da segurança no uso do dosador, uma vez que o fato de não encaixar nos dispositivos intravenosos faz com que seja inviável a administração de comprimidos dispersos no dosador através da via intravenosa. Essa diferença no encaixe é devido ao diâmetro do bico do dosador que 50% maior que o da seringa, além do formato, pois o bico *luer lock* da seringa rosqueia perfeitamente nos dispositivos intravenosos, enquanto o bico *luer slip* do dosador encaixa perfeitamente nas sondas.

Quanto ao risco de obstrução, o menor diâmetro da seringa de 10 mL leva ao risco maior de obstrução durante a administração de comprimidos transformados por sonda, uma vez que estes deixam resíduos (SALMON et al., 2013). Assim, o bico do dosador tem maior diâmetro e diminui a necessidade de trituração de formas farmacêuticas sólidas para administração por sonda, uma vez que pequenos fragmentos não ocasionarão a obstrução do mesmo.

As seringas, tubos extensores e conectores foram, originalmente, projetados para cateteres venosos. O uso desses dispositivos para administração de soluções orais e dietas por sonda enteral constitui risco para a segurança do paciente. A indústria de produtos médico-hospitalares pode contribuir com o desenvolvimento de sondas e tubos extensores para administração de dieta com conectores específicos e não adaptáveis a dispositivos endovenosos, proporcionando segurança no processo (SILVA et al., 2013). Conforme defendido nos resultados deste trabalho, o uso de dosadores representa forte ganho na segurança quanto ao risco de administração inadvertida na via intravenosa (ISMP-ESPAÑA, 2007).

É importante salientar que os erros com medicamentos relacionados à administração de doses incompletas, são de responsabilidade de todos os envolvidos no processo, desde a dispensação até a infusão. Portanto, utilizar equipamentos que evitem doses incompletas pode ser uma das alternativas para minimizar o problema (PÉLISSIER-DELOUR et al., 2007; MOTA et al., 2010; HAMISHEHKAR et al., 2012).

Nos últimos anos com o advento das redes sociais e do potencial de comunicação em massa, foram noticiados na mídia diversos erros de administração que levaram danos graves ao paciente ou, até mesmo, ao óbito. Conforme as notas apresentadas nas Figuras 23 e 24 a administração de sopa e café com leite na veia chama a atenção de acompanhantes ou leigos por haver uma certeza do erro, mas o grande questionamento é que uma formulação enteral manipulada numa seringa ao ser administrada por via parenteral pode levar a sérios danos, porém é um erro bem mais difícil de ser identificado.

Figura 23 – Notícia de administração inadvertida de sopa por via intravenosa.



The image is a screenshot of a news article from the website 'JORNAL HOJE'. The header features the 'H' logo and the site name. Below the header is a navigation bar with links like 'Tô de Folga', 'Sala de Emprego', etc. The article is dated 'Edição do dia 10/10/2012' and '10/10/2012 14h17 - Atualizado em 10/10/2012 14h17'. The main headline is 'Mulher de 88 anos morre após receber sopa na veia em hospital do RJ'. The sub-headline reads: 'Santa Casa de Barra Mansa não confirma se o engano pode ter provocado a morte da paciente. Direção do hospital reconheceu o erro da funcionária.' The author is 'Diego Gavazzi, Resende, RJ'. There are social media sharing buttons for Twitter and Facebook. A video player shows a portrait of an elderly woman. The text of the article describes the incident: 'Uma senhora de 88 anos morreu em um hospital fluminense após receber sopa na veia, ao invés de soro. O hospital não confirma se este engano pode ter provocado a morte da paciente, mas a direção já reconheceu o erro de uma funcionária.' It also mentions the patient's name, 'Ilda Vitor Maciel', and her condition: 'Ela teve um acidente vascular encefálico, que paralisou metade do seu corpo. Porém, segundo os filhos da idosa, ela estava melhorando.' At the bottom, there is a call to follow the journal on Twitter and Facebook, and a quote from the patient's family: 'A alimentação de Ilda era feita por uma sonda que ficava no nariz. Segundo a família, na noite de domingo (7), uma técnica de enfermagem teria se confundido durante a refeição e injetado sopa em um cateter que ficava na mão direita, onde a paciente recebia os remédios direto na veia. "Quando ela injetou na veia, minha mãe começou a se bater. Eu fiquei assustada e chamei a enfermeira",

Fonte: Emissora Globo de comunicação, disponível em: <http://g1.globo.com/jornal-hoje/noticia/2012/10/mulher-de-88-anos-morre-apos-receber-sopa-na-veia-em-hospital-do-rj.html>, acesso em 16 de dezembro de 2015 às 12:20.

Figura 24 - Notícia de administração inadvertida de café com leite por via intravenosa.



Fonte: UOL notícias, disponível em: <http://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2012/12/26/retrospectiva-2012-cafe-com-leite-na-veia-e-acido-no-lugar-de-sedativo-causaram-mortes-e-sequelas-em-hospitais.htm>, acesso em 16 de dezembro de 2015 às 12:31.

Com este estudo, espera-se contribuir para definições e incremento na produção científica no que diz respeito ao manejo e segurança de medicamentos a partir da utilização de dosadores no preparo de medicamentos administrados por sondas. É necessário viabilizar e difundir os critérios técnicos adequados ao preparo de medicamentos e melhorar o conhecimento sobre esse tema entre a equipe assistencial, podendo assim, evitar questões relacionadas à falta de eficácia e segurança em tratamentos farmacológicos.

Os profissionais de enfermagem devem ser estimulados a discutir com a equipe interprofissional a melhor conduta farmacológica no preparo de medicações, pois suas diferentes habilidades devem ser compartilhadas para garantir a segurança do paciente.

CONCLUSÕES

Nossos achados demonstraram que o método proposto para administração de FFS por SNE através de dosadores é viável quanto ao tempo de execução e ao número de FFS que são passíveis de dispersão para administração por SNE.

A seleção da varfarina apresentou-se como uma boa escolha, pois se observou que há degradação da varfarina durante o tempo de dispersão no dosador, apresentando também degradação ácida, oxidativa e térmica.

Apesar do alto índice de PRM/RNM relacionados ao uso de varfarina por sonda, esta prática continuará sendo realizada, porém, a partir destes resultados, é possível monitorar e realizar de forma mais consciente, onde se deve priorizar o posicionamento duodenal quando a varfarina for administrada por sonda.

Os resultados dos testes de doseamento da varfarina e do acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina por sonda foram convergentes, sendo a degradação ácida da varfarina observada *in vitro* e *in vivo*. Não houve diferença quanto a efetividade do uso de varfarina por sonda quando analisada a técnica utilizada para administração. Porém, o uso do dosador, em detrimento da seringa, mostrou-se viável quanto ao custo e superior quanto à segurança, no sentido de evitar administrações inadvertidas de soluções destinadas à via enteral através da via intravenosa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas translacionais precisam ser promovidas no Brasil e no mundo, pois estudos que se iniciam através de questionamentos da prática clínica têm potencial para colaborar instantaneamente com seus resultados.

Durante as fases deste estudo as equipes médica e de enfermagem foram tendo acesso aos resultados, onde a técnica de administração de medicamentos por SNE no HGWA é a proposta neste estudo desde junho de 2013, quando toda a equipe foi capacitada para o novo modelo de administração.

No ano de 2015 outros dois hospitais solicitaram esclarecimentos, e foram prontamente atendidos, e já iniciaram a administração de medicamentos por sonda através do método proposto.

Uma sugestão é elaborar um protocolo, onde todo paciente com potencial de uso de varfarina tenha sua sonda alocada em posição duodenal, uma vez que a posição gástrica promove maior perda do fármaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGENO, W.; GALLUS, A. S.; WITTKOWSKY, A.; CROWTHER, M.; HYLEK, E. M.; PALARETI, G. Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2 SUPPL., 2012.

ANSELL, J.; HIRSH, J.; HYLEK, E.; JACOBSON, A.; CROWTHER, M.; PALARETI, G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest**, v. 133, n. 6 SUPPL. 6, 2008.

BAILLARGEON, J.; HOLMES, H. M.; LIN, Y.-L.; RAJI, M. A.; SHARMA, G.; KUO, Y.-F. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. **The American journal of medicine**, v. 125, n. 2, p. 183–9, 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3712345&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

BLIX, H. S.; VIKTIL, K. K.; MOGER, T. a.; REIKVAM, A. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients. **Pharmacy Practice**, v. 8, n. 1, p. 50–55, 2010.

BOULLATA, J. I. Medication administration through feeding tubes. **American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, v. 67, n. 1, p. 23, 2010.

BOURDENET, G.; GIRAUD, S.; ARTUR, M.; DUTERTRE, S.; DUFOUR, M.; LEFÈBVRE-CAUSSIN, M.; PROUX, A.; PHILIPPE, S.; CAPET, C.; FONTAINE-ADAM, M.; KADRI, K.; LANDRIN, I.; GRÉBOVAL, E.; TOUFLET, M.; NANFACK, J.; THARASSE, C.; VARIN, R.; RÉMY, E.; DAOUPHARS, M.; DOUCET, J. Impact of recommendations on crushing medications in geriatrics: from prescription to administration. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 29, n. 3, p. 316–320, 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/fcp.12116>>.

BOWMAN, C. Administration of drugs to patients with swallowing difficulties. **Journal of the Malta College of Pharmacy Practice**, v. 1, n. 12, p. 42–5, 2007.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira**, 2012. .

CAMPANILI, T.; AYOUB, A. Warfarina: fatores que influenciam no índice de normatização internacional. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 10, n. 4, p. 1066–1071, 2008.

CÁRNIO, E. C. As ciências básicas e a enfermagem. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 19, n. 5, 2011.

CAUSSIN, M.; MOURIER, W.; PHILIPPE, S.; CAPET, C.; ADAM, M.; REYNERO, N.; JOUINI, C.; COLOMBIER, a. S.; KADRI, K.; LANDRIN, I.; GRÉBOVAL, E.; RÉMY, E.; MARC, F.; TOUFLET, M.; WIROTIUS, F.; DELABRE, N.; LE HIRESS, C.; RORTEAU, V.; VIMARD, M.; DUFOUR, M.; THARASSE, C.; DIEU, B.; VARIN, R.; DOUCET, J. L'écrasement des médicaments en gériatrie : Une pratique « artisanale » avec de fréquentes erreurs qui nécessitait des recommandations. **Revue de Medecine Interne**, v. 33, n. 10, p. 546–551, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2012.05.014>>.

CHAUD, M. V.; TAMASCIA, P.; DE LIMA, A. C.; PAGANELLI, M. O.; GREMIÃO, M. P. D.; DE FREITAS, O. Solid dispersions with hydrogenated castor oil increase solubility, dissolution rate and intestinal absorption of praziquantel. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 3, p. 473–481, 2010.

CLARK, T. R.; BURNS, S. Elevated International Normalized Ratio values associated with concomitant use of warfarin and ceftriaxone. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 68, n. 17, p. 1603–1605, 2011.

COOK, S. D. Approved drugs and their problems in patient care: Routes of administration and dosing. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 259, n. 1-2, p. 38–41, 2007.

CRITICAL, L. C.; NURSES, C. Drug administration through enteral feeding catheters. **Am J Health-syst Pharm**, v. 59, n. 1, p. 378–380, 2002.

DASHTI-KHAVIDAKI, S.; BADRI, S.; EFTEKHARZADEH, S.-Z.; KESHTKAR, A.; KHALILI, H. The role of clinical pharmacist to improve medication administration through enteral feeding tubes by nurses. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 34, n. 5, p. 757–764, 2012.

DICKERSON, R. N. Warfarin resistance and enteral tube feeding: A vitamin K-independent interaction. **Nutrition**, v. 24, n. 10, p. 1048–1052, 2008.

EISENBERG, P.; METHENY, N.; MCSWEENEY, M. Nasoenteral feeding-tube properties and the ability to withdraw fluid via syringe. **Applied Nursing Research**, v. 2, n. 4, p. 168–172, 1989.

FREEDMAN, B. Warfarin Therapy: Tips and tools for better control. **The Journal of Family Practice**, v. 60, n. 2, p. 70–75, 2010.

GALLUS, A. S.; BAKER, R. I.; CHONG, B. H.; OCKELFORD, P. A. Consensus guidelines for Warfarin therapy. **The Medical Journal of Australia**, v. 172, n. 12, p. 600–605, 2000.

GARCIA, D. A.; SCHWARTZ, M. J. Warfarin therapy : tips and tools for better control. **The Journal of Family Practice**, v. 60, n. 2, p. 70–75, 2011.

GARCIA, P.; RUIZ, W.; MUNARRIZ, C. L. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2013.

GARRITANO, C. R.; LUZ, P. M.; PIRES, M. L. E.; BARBOSA, M. T. S.; BATISTA, K. M. Analysis of the mortality trend due to cerebrovascular accident in Brazil in the XXI century. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 98, n. 6, p. 519–27, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534777>>.

GILBAR, P. J. A guide to enteral drug administration in palliative care. **Journal of pain and symptom management**, v. 17, n. 3, p. 197–207, 1999.

GOMES, T.; MAMDANI, M. M.; HOLBROOK, A. M.; PATERSON, J. M.; HELLINGS, C.; JUURLINK, D. N. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. **CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 185, n. 2, p. E121–7, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3563912&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

GORZONI, M. L.; DELLA TORRE, A.; PIRES, S. L. Medicamentos e sondas de nutrição. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 1, p. 17–21, 2010.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA, UNIVERSIDAD DE GRANADA, E.; GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE GRANADA, E.; ESPAÑA, F. P. C.; COMUNITARIA, S. E. de F. Tercer consenso de granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). **Ars Pharmaceutica**, v. 48, n. 1, p. 5–17, 2007.

HAMISHEHKAR, H.; MASHAYEKHI, S.; EMAMI, S.; MAHMOODPOOR, A.; ASGHARIAN, P. Errors of oral medication administration in a patient with enteral feeding tube. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, v. 1, n. 1, p. 37, 2012.

HARDMAN, J.; LIMBIRD, L. **Goodman e gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. 2010.

HEINECK, I.; BUENO, D.; HEYDRICH, J. Study on the use of drugs in patients with enteral feeding tubes. **Pharmacy world & science: PWS**, v. 31, n. 2, p. 145–148, 2009.

HELDT, T.; LOSS, S. H. Drug-nutrient interactions in the intensive care unit: Literature review and current recommendations. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 25, n. 2, p. 162–167, 2013.

HOEFLER, R.; VIDAL, J. S. Administração de medicamentos por sonda. **Farmacoterapêutica**, v. 3, n. 4, p. 1–6, 2009.

IDZINGA, J. C.; DE JONG, a. L.; VAN DEN BEMT, P. M. L. a. The effect of an intervention aimed at reducing errors when administering medication through enteral feeding tubes in an institution for individuals with intellectual disability. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 53, n. 11, p. 932–938, 2009.

ISMP. List of High-Alert Medications in Acute Care Settings. p. 2014, 2014.

ISMP-ESPAÑA, I. P. E. U. S. D. L. M. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. **World Health Organization**, v. 24, n. Diciembre, p. 9, 2007. Disponível em: <<http://www.ismp-espana.org/ficheros/Boletn 24- ISMP.pdf>>.

KAZUYA, M.; HASEGAWA, J.; ENOKI, H.; SACHIKO, I. Routes of nutrition and types of diet among dependent community-dwelling older care recipients and the relevance to mortality and hospitalization. **Japanese Journal of Geriatrics**, v. 4, n. 2, p. 170–176, 2015.

KIRLEY, K.; QATO, D. M.; KORNFIELD, R.; STAFFORD, R. S.; CALEB ALEXANDER, G. National trends in oral anticoagulant use in the United States, 2007 to 2011. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 5, n. 5, p. 615–621, 2012.

KLANG, M.; GRAHAM, D.; MCLYMONT, V. Warfarin bioavailability with feeding tubes and enteral formula. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 34, n. 3, p. 300–304, 2010.

KLANG, M.; MCLYMONT, V.; NG, N. Osmolality, pH, and compatibility of selected oral liquid medications with an enteral nutrition product. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 37, n. 5, p. 689–94, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23329786>>.

KURIEN, M.; PENNY, H.; SANDERS, D. Impact of direct drug delivery via gastric access devices. **Expert Opin Drug Deliv**, v. 12, n. 3, p. 455–463, 2015.

LAUNIAINEN, T.; SAJANTILA, A.; RASANEN, I.; VUORI, E.; OJANPERÄ, I. Adverse interaction of warfarin and paracetamol: Evidence from a post-mortem study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 66, n. 1, p. 97–103, 2010.

LEE, M. T. M.; KLEIN, T. E. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. **Journal of human genetics**, v. 58, n. 6, p. 334–8, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657428>>.

LOHMANN, K.; GARTNER, D.; KURZE, R.; SCHÖSLER, T.; SCHWALD, M.; STÖRZINGER, D.; HOPPE-TICHY, T.; HAEFELI, W. E.; SEIDLING, H. M. More than just crushing: a prospective pre-post intervention study to reduce drug preparation errors in patients with feeding tubes. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 2, p. 220–225, 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/jcpt.12250>>.

LONGO, K. Protocolo de terapia nutricional enteral adultos unidade de alimentação e nutrição. **Secretaria do desenvolvimento econômico, ciência e tecnologia**, v. 1, n. setembro, p. 1–25, 2012. Disponível em: <<https://www.famema.br/institucional/emtn/doc/Protocolo de Terapia Nutricional Enteral - Adulto.pdf>>.

LOURENÇO, R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 20, n. 2, p. 187–193, 2001.

LU, Y.; WON, K. a.; NELSON, B. J.; QI, D.; RAUSCH, D. J.; ASINGER, R. W. Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. **American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, v. 65, n. 10, p. 947–52, 2008a.

LU, Y.; WON, K. a.; NELSON, B. J.; QI, D.; RAUSCH, D. J.; ASINGER, R. W. Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 65, n. 10, p. 947–952, 2008b.

MACHADO, T. **Identificação das potenciais interações medicamentosas com a varfarina e as intervenções do farmacêutico para o manejo de pacientes internados em um hospital universitário**. 2011. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.

MAGNUSON, B. L.; CLIFFORD, T. M.; HOSKINS, L. a.; BERNARD, A. C. Enteral nutrition and drug administration, interactions, and complications. **Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 20, n. 6, p. 618–624, 2005.

MALUTA, J. ALTERAÇÕES EM MEDICAMENTOS MAL ACONDICIONADOS: UMA ESTRATÉGIA PARA DESENVOLVER HABILIDADES INVESTIGATIVAS, COMUNICAÇÃO CIENTÍFICA E INTERDISCIPLINARIDADE NAS AULAS DE QUÍMICA. **Quim. Nova**, v. 37, n. 7, p. 1244–1248, 2014.

MANRIQUE, Y. J.; LEE, D. J.; ISLAM, F.; NISSEN, L. M.; CICHERO, J. a Y.; STOKES, J. R.; STEADMAN, K. J. Crushed tablets: Does the administration of food vehicles and thickened fluids to aid medication swallowing alter drug release? **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 17, n. 2, p. 207–219, 2014.

MASCITELLI, L.; CARDIOLOGIA, S.; TOLMEZZO, O. Prescribing and enteral tubes in the general hospital. **Journal of the american geriatrics society**, v. 57, n. 4, p. 740–742, 2009.

MATYSIAK-LUŚNIA, K.; ŁYSENKO, L. Drug administration via enteral feeding tubes in intensive therapy – terra incognita ? **Anaesthesiol Intensive Ther**, v. 46, n. 4, p. 307–311, 2014.

MCDONALD, M. G.; AU, N. T.; WITTKOWSKY, a K.; RETTIE, a E. Warfarin–Amiodarone Drug–Drug Interactions: Determination of [¹⁴C]u/KI,u for Amiodarone and Its Plasma Metabolites. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 91, n. 4, p. 709–717, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.2011.283>>.

MERCOVICH, N.; KYLE, G. J.; NAUNTON, M. Safe to crush? A pilot study into solid dosage form modification in aged care. **Australasian Journal on Ageing**, v. 33, n. 3, p. 180–184, 2013.

MIGNANI, S.; EL KAZZOULI, S.; BOUSMINA, M.; MAJORAL, J. P. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 10, p. 1316–1330, 2013.

MORIEL, P.; SHOJI, P.; BORTOLETTO, T. C.; MAZZOLA, P. G. Uso Off Label De Medicamentos At Vés De Sondas : Divergência Entre Informações. **Revista Brasileira Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 3, n. 2, p. 20–24, 2012.

MOTA, M. L. S.; BARBOSA, I. V.; STUDART, R. M. B.; MELO, E. M.; LIMA, F. E. T.; MARIANO, F. A. Evaluation of intensivists-nurses' knowledge concerning medication administration through nasogastric and enteral tubes. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 18, n. 5, p. 888–894, 2010.

NARUM, S.; SOLHAUG, V.; MYHR, K.; JOHANSEN, P. W.; BRØRS, O.; KRINGEN, M. K. Warfarin-associated bleeding events and concomitant use of potentially interacting medicines reported to the Norwegian spontaneous reporting system. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 2, p. 254–262, 2011.

NASCIMENTO, M. M. G. Do; RIBEIRO, A. Q. Compilação De Base De Dados Com Recomendações Para Administração De Medicamentos Via Sonda Enteral. **Revista Brasileira Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 1, n. 1, p. 22–25, 2010.

NAVIGREN, M.; FORSBLAD, J.; WIELOCH, M. Bleeding complications related to warfarin treatment: A descriptive register study from the anticoagulation clinic at Helsingborg Hospital. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 38, n. 1, p. 98–104, 2014.

NEIDECKER, M.; PATEL, A. a; NELSON, W. W.; REARDON, G. Use of warfarin in long-term care: a systematic review. **BMC Geriatrics**, v. 12, n. 1, p. 14, 2012. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2318/12/14>>.

NICHOLLS, I.; KARLSSON, B.; ROSENGREN, A.; HENSCHER, H. Warfarin: an environment-dependent switchable molecular probe. **J Mol Recognit**, v. 23, n. 6, p. 604–608, 2010.

O'HAGAN, M.; WALLACE, S. J. Enteral formula feeds interfere with phenytoin absorption. **Brain and Development**, v. 16, n. 2, p. 165–167, 1994.

PÉLISSIER-DELOUR, L.; MICHAUD, L.; POURRAT, M.; GUIMBER, D.; NEUVILLE, S.; TURCK, D.; GOTTRAND, F. Erreurs dans l'administration des médicaments par les dispositifs des gastrostomies : étude chez 109 enfants. **Archives de Pédiatrie**, v. 14, n. 12, p. 1403–1407, 2007.

PERNOD, G.; LABARÈRE, J.; YVER, J.; SATGER, B.; ALLENET, B.; BERREMILI, T.; FONTAINE, M.; FRANCO, G.; BOSSON, J. L. EDUC'AVK: Reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: A prospective multicenter open randomized study. **Journal of General Internal Medicine**, v. 23, n. 9, p. 1441–1446, 2008.

PHILLIPS, N. M.; NAY, R. A systematic review of nursing administration of medication via enteral tubes in adults. **Journal of Clinical Nursing**, v. 17, n. 17, p. 2257–2265, 2008.

POTTEGÅRD, A.; MEEGAARD, P. M.; HOLCK, L. H. V.; CHRISTENSEN, R. D.; MADSEN, H.; HALLAS, J. Concurrent use of tramadol and oral vitamin K antagonists and the risk of excessive anticoagulation: A register-based nested case-control study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 3, p. 641–646, 2013.

PRESOTI, A. R.; NASCIMENTO, M. M. G.; MARQUES, L. A. M. Prescription of Drugs to be Administred through Feeding Tubes in a Brazilian Hospital: Profile and Qualification. **Journal of General Practice**, v. 8, p. 1–3, 2013.

REARDON, G.; NELSON, W. W.; PATEL, A. a.; PHILPOT, T.; NEIDECKER, M. Warfarin for prevention of thrombosis among long-term care residents with atrial fibrillation: Evidence of continuing low use despite consideration of stroke and bleeding risk. **Drugs and Aging**, v. 30, n. 6, p. 417–428, 2013.

RENOVATO, D. R.; DE CARVALHO, P. D.; ARAÚJO ROCHA, R. D. S. Investigação da técnica de administração de medicamentos por sondas enterais em hospital geral. **Revista Enfermagem**, v. 18, n. 2, p. 173–178, 2010.

RIBEIRO, A.; KHURY, E.; GOTTARDI, D. Validação De Testes De Estabilidade Para Produtos Cosméticos. In: CONGRESSO NACIONAL DE COSMETOLOGIA. ENCONTRO BRASILEIRO DE QUÍMICOS COSMÉTICOS, São Paulo. **Anais...** São Paulo: 1996.

SABIR, I. N.; MATTHEWS, G. D. K.; HUANG, C. L.-H. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: aspirin is rarely the right choice. **Postgraduate medical journal**, v. 89, n. 1052, p. 346–51, 2013. Disponível em: <http://pmj.bmj.com/content/89/1052/346.full?utm_content=John%252C%2520latest%2520research%2520on%2520stroke%2520prevention%252C%2520cancer%2520risk%2520%2526%2520allergy&utm_medium=email&utm_campaign=8530&keytype=ref&utm_source=Aestra_BMJ%2520Group&sitei>.

SALMON, D.; PONT, E.; CHEVALLARD, H.; DIOUF, E.; TALL, M. L.; PIVOT, C.; PIROT, F. Pharmaceutical and safety considerations of tablet crushing in patients undergoing enteral intubation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 443, n. 1-2, p. 146–153, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.12.038>>.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E. T. De; SOUSA, J. J. M. S. De. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica: parte I. avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 4, p. 455–470, 2004.

SATTAR, A.; WILLMAN, J. E.; KOLLURI, R. Possible warfarin resistance due to interaction with ascorbic acid: case report and literature review. **American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, v. 70, n. 9, p. 782–786, 2013.

SILVA, A. E. B. de C.; LASELVA, C. R.; CARRARA, D.; PERINI, P.; PINTO, G. R.; SOUSA, M. R. G.; SILVA, M.; PELLEGRINO, F. Erros de conexão: práticas seguras e riscos na administração de soluções por sondas enterais e cateteres vasculares. **ISMP**, v. 2, n. 3, p. 1–4, 2013.

SILVA, R. F.; NOVAES, M. R. C. G. Interactions between drugs and drug-nutrient in enteral nutrition : A review based on evidences. **Nutrición hospitalaria**, v. 30, n. 3, p. 514–518, 2014.

SOARES BARBOSA, A. P.; DE PAULA, S. L.; SOARES BARBOSA, D.; DA CUNHA, D. F. Oral drug administration by enteral tube in adults at a tertiary teaching hospital. **e-SPEN Journal**, v. 7, n. 6, p. e241–e244, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnme.2012.09.002>>.

SOSCIA, J.; FRIEDMAN, J. N. A guide to the management of common gastrostomy and gastrojejunostomy tube problems. **Paediatrics and Child Health**, v. 16, n. 5, p. 281–287, 2011.

STAFFORD, L.; TIENEN, E. C.; PETERSON, G. M.; BEREZNICKI, L. R. E.; BAJOREK, B. V; MULLAN, J. R.; DEBOOS, I. M. Warfarin management after discharge from hospital: a qualitative analysis. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 37, n. 4, p. 410–414, 2012.

STEWART, M. L. Interruptions in enteral nutrition delivery in critically III patients and recommendations for clinical practice. **Critical Care Nurse**, v. 34, n. 4, p. 14–21, 2014.

TADROS, R.; SHAKIB, S. Warfarin-indications, risks and drug interactions. **Australian family physician**, v. 39, n. 6, p. 476–479, 2010. Disponível em: <http://www.racgp.org.au/download/documents/AFP/2010/July/201007tadros_warfain.pdf>.

TALAVERA, S.; GRASSET, L.; VERDIER, E.; BRUNEL, P. Administration des médicaments par sonde de nutrition enterale: De l'audit de pratiques elaboration d'outils pour aider le personnel soignant. **Nutrition Clinique et Metabolisme**, v. 26, n. 3, p. 119–127, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nupar.2012.04.001>>.

TAYLOR, S. J. Confirming nasogastric feeding tube position versus the need to feed. **Intensive and Critical Care Nursing**, v. 29, n. 2, p. 59–69, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.iccn.2012.07.002>>.

TRIKI, E.; FENDRI, S.; DAMMAK, H.; BOUAZIZ, M.; SFAR, S. Administration des médicaments par sonde de nutrition enterale : Evaluation des pratiques dans un service de reanimation medicale d'un hopital tunisien. **Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation**, v. 31, n. 7-8, p. 596–599, 2012.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. **United states pharmacopeial convention**. 32. ed. [s.l: s.n.]

WILLIAMS, N. T. Medication administration through enteral feeding tubes. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 65, n. 24, p. 2347–2357, 2008.

WILLIAMS, T. a.; LESLIE, G. D. A review of the nursing care of enteral feeding tubes in critically ill adults: Part II. **Intensive and Critical Care Nursing**, v. 21, n. 1, p. 5–15, 2005.

WOHLT, P. D.; ZHENG, L.; GUNDERSON, S.; BALZAR, S. A.; JOHNSON, B. D.; FISH, J. T. Recommendations for the use of medications with continuous enteral nutrition. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 66, n. 16, p. 1458–1467, 2009. Disponível em: <<http://www.ajhp.org/cgi/doi/10.2146/ajhp080632>>.

YU, M. a.; BOSTWICK, J. R.; HALLMAN, I. S. Warfarin Drug Interactions: Strategies to Minimize Adverse Drug Events. **Journal for Nurse Practitioners**, v. 7, n. 6, p. 506–512, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2011.03.002>>.

ZHANG, Q.; BAL-DIT-SOLLIER, C.; DROUET, L.; SIMONEAU, G.; ALVAREZ, J. C.; PRUVOT, S.; AUBOURG, R.; BERGE, N.; BERGMANN, J. F.; MOULY, S.; MAHÉ, I. Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: A randomized controlled trial. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 3, p. 309–314, 2011a.

ZHANG, Q.; SIMONEAU, G.; VERSTUYFT, C.; DROUET, L.; BAL DIT SOLLIER, C.; ALVAREZ, J. C.; RIZZO-PADOIN, N.; BERGMANN, J. F.; BECQUEMONT, L.; MOULY, S. Amoxicillin/clavulanic acid-warfarin drug interaction: A randomized controlled trial. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 2, p. 232–236, 2011b.

ZUCHINALI, P.; SOUZA, G. C.; DE ASSIS, M. C. S.; RABELO, E. R.; ROHDE, L. E. Dietary vitamin K intake and stability of anticoagulation with coumarins: evidence derived from a clinical trial. **Nutrición hospitalaria**, v. 27, n. 6, p. 1987–1992, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588449>>.

APÊNDICE E ANEXO

**ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR SONDA: DESENVOLVIMENTO, VALIDAÇÃO
E ANÁLISE DA SEGURANÇA E EFETIVIDADE DE UM MÉTODO ESPECÍFICO.**

ACOMPANHAMENTO/SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO Nº _____

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE		
NOME:	LEITO:	
PRONTUÁRIO:	ADMISSÃO: / /	ALTA: / /
SEXO: () F () M	IDADE:	PESO:
ENDEREÇO:	TEL:	
OCUPAÇÃO:	RELIGIAO:	
PATOLOGICOS PREGRESSOS:		
TABAGISMO: () S () N	ETILISMO: () S () N	USO DE DROGAS ILICITAS: () S () N
MEDICO RESPONSAVEL:	TEL:	
FARMACEUTICO RESPONSAVEL:	TEL:	
MOTIVO DA SELEÇÃO PARA ACOMPANHAMENTO:		
OBS:		

USO PRÉVIO DE MEDICAMENTOS
MEDICAMENTOS USADOS ANTES DA INTERNAÇÃO:
HISTÓRIA DE ALERGIA A MEDICAMENTO: () N () S QUAL?
VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ANTES DA INTERNAÇÃO: () ORAL () OUTRA
NECESSIDADE DE AJUSTE DE DOSE: () N () S
OBS:

DADOS DA INTERNAÇÃO
HD:
MOTIVO DE INVIABILIDADE DA VIA ORAL:
FORMA DE NUTRIÇÃO: () ORAL () SONDA () PARENTERAL () MISTA
TIPO DE SONDA: () NASOENTERAL () NASOGÁSTRICA () GASTROSTOMIA
POSIÇÃO DA SONDA: () ESTOMAGO () DUODENO () JEJUNO () OUTRA
TEMPO DE USO DE SONDA:
OBS:

DATA	EVOLUÇÃO DO PACIENTE

MEDICAMENTO	DOSE	VIA	POSOLOGIA	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

PARÂMETRO MONITORADO	VALOR DE REF.	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS ENCONTRADOS

NECESSIDADE:

EFETIVIDADE:

SEGURANÇA:

OBS:

ANÁLISE DE INTERAÇÕES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO E MEDICAMENTO-ALIMENTO			
MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2/ALIMENTO	GRAVIDADE	INTERVENÇÃO
OBS:			

ANÁLISE DA EFETIVIDADE
DESFECHO: () ALTA HOSPITALAR () ATENDIMENTO DOMICILIAR () ÓBITO
O OBJETIVO DA TERAPIA FOI ATINGIDO?
PRESSÃO ARTERIAL () S () N
ELETRÓLITOS () S () N
ANTICOAGULAÇÃO/INR () S () N
ALGUMA PERDA DE SONDA POR OBSTRUÇÃO? () S () N
USO ADEQUADO DOS DOSADORES DURANTE O ACOMPANHAMENTO? () S () N
RESTABELECIMENTO DA VIA ORAL? () S () N EM QUANTO TEMPO?
PARECER FARMACÊUTICO SOBRE O ACOMPANHAMENTO/SEGUIMENTO:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este é um convite para você participar da pesquisa **ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR SONDA: DESENVOLVIMENTO, VALIDAÇÃO E ANÁLISE DA SEGURANÇA E EFETIVIDADE DE UM MÉTODO ESPECÍFICO**, realizada por Milena Pontes Portela Beserra coordenada por Marta Maria de França Fonteles. Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade. Não haverá pagamento pela sua participação. Essa pesquisa procura analisar a efetividade e segurança da administração de medicamentos por sonda de alimentação. Serão realizados os seguintes procedimentos: acompanhamento diário do paciente com entrevista com este ou acompanhante, avaliação diária do prontuário para acompanhamento da evolução do paciente e análise técnica diária da prescrição médica. Quando for cabível serão realizadas intervenções farmacêuticas junto à equipe assistencial.

As medidas a serem realizadas não trarão risco mínimo para a sua saúde, pois não serão realizados procedimentos que envolvam corte, introdução de instrumentos e coletas de sangue. E como benefício você estará colaborando para a ciência, possibilitando que futuramente alguns diagnósticos e tratamentos sejam mais precisos. Todas as informações obtidas serão sigilosas e seu nome não será identificado em nenhum momento. Os dados serão guardados em local seguro e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

Você ficará com uma cópia desse termo e qualquer dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para Milena Pontes Portela Beserra no endereço Rua Pergentino Maia nº1559, Messejana, Fortaleza-CE.

Nome do comitê: _____ Endereço do CEP: _____

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, declaro estar ciente e informado (a) sobre os procedimentos de realização da pesquisa, conforme explicitados acima, e aceito participar voluntariamente da mesma.

Assinatura: _____

Data: ____/____/____