

MÚSSIA DE CASTRO E SILVA CARRÉ

AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DE MEDICAMENTOS
PRESCRITOS VIA Sonda NASOENTERAL A PACIENTES
INTERNADOS EM CLÍNICA MÉDICA DE UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO

Dissertação submetida ao Programa
de Pós Graduação em Farmacologia
– Mestrado Profissional – da
Universidade Federal de Santa
Catarina, para obtenção do grau de
mestre em Farmacologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elenara
Maria Teixeira Lemos Senna

Florianópolis
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Carré, Mússia de Castro e Silva
Avaliação retrospectiva de medicamentos
prescritos via sonda nasocentral a pacientes
internados em clínica médica de um hospital
universitário / Mússia de Castro e Silva Carré ;
orientadora, Elenara Maria Teixeira Lemos Senna ,
2018.

112 p.

Dissertação (mestrado profissional) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de
Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia, Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Medicamentos. 3. Sonda
nasocentral. 4. Avaliação retrospectiva. 5.
Biodisponibilidade. I. , Elenara Maria Teixeira
Lemos Senna. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.
III. Título.

**“Avaliação retrospectiva de medicamentos prescritos
via sonda nasointestinal a pacientes internados em clínica
médica de um hospital universitário”**

Por

Mússia de Castro e Silva Carré

Dissertação julgada e aprovada em sua forma final pelos
membros titulares da Banca Examinadora (10/MPFMC/2017) do
Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em
Farmacologia – UFSC

Prof.(a) Dr.(a) José Eduardo da Silva Santos
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Mestrado Profissional em Farmacologia

Banca examinadora:

Dr.(a) Elenara Lemos Senna (Universidade Federal de
Santa Catarina)
Orientador(a)

Dr.(a) Luizita Henckemaier (Universidade Federal de Santa
Catarina)

Dr.(a) Anicleto Poli (Universidade Federal de Santa
Catarina)

Florianópolis, 07 de fevereiro de 2018.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de começar agradecendo a Deus que, em sua infinita sabedoria, nos coloca no lugar e no momento certo para que encontremos as pessoas que conosco irão trilhar este caminho valioso que é a vida. À minha família, que é meu suporte e meu porto seguro nos momentos de dúvidas e incertezas. Aos meus pais pelo apoio incondicional nas minhas aventuras, às minhas irmãs e irmão que nem sempre me entendem, mas que sempre me apoiam e, aos meus sobrinhos, por trazerem alegria e entusiasmo às nossas vidas, a minha eterna gratidão. Gostaria de agradecer aos meus amigos e aos meus amigos da residência, pelo carinho e pela compreensão nos momentos de preocupação, dúvidas, desânimo, empolgação, enfim, a montanha russa de sentimentos nestes últimos 3 anos. Amigos que também muitas vezes me trouxeram o puxão de orelha necessário para tocar este projeto adiante.

Tenho gratidão pelo período de experiência no Hospital Universitário/UFSC durante a residência multiprofissional, aos professores e profissionais que abriram as portas do hospital e aos profissionais que lá conheci. Esta experiência me motivou a investigar mais sobre o que hoje se transformou neste trabalho. Ao Serviço de Farmácia, na pessoa da farm.^a Isabel, por ter me acolhido durante a coleta de dados e ao SPP do HU, pela ajuda rápida e certa!

Agradeço aos locais em que trabalhei e que hoje trabalho, por compreenderem a necessidade de ausência, as idas e vindas da UFSC, os momentos de ansiedade, de preocupação, de entusiasmo. Aos meus queridos colegas de trabalho que suprimam as minhas ausências, me compreendendo e me incentivando a seguir adiante.

Gratidão ao Programa de Mestrado Profissional por abrir as portas do mundo acadêmico a nós, gratidão por acreditarem em nosso potencial, por compartilharem seu conhecimento e por fazerem realidade o sonho de muitos de nós! Gratidão aos colegas da turma, pelo apoio, pelo companheirismo e pela amizade que desenvolvemos. Minha gratidão especial à Professora Elenara que embarcou comigo nessa “jornada das sondas” pela acolhida, pela compreensão, pela orientação, pela preocupação, pelo tempo, enfim, por tudo o que se dedicou e colaborou para que este trabalho se transformasse numa dissertação!

Ao prof. Marcos pelo auxílio na estatística e pelo apoio durante esta jornada. E aos encontros e desencontros que fizeram parte da minha trajetória pessoal, mas que não abalaram minha vontade de seguir adiante!

RESUMO

A via de administração de medicamentos mais utilizada é a via oral, por ser considerada a mais segura, conveniente para o paciente e de menor custo. Em ambiente hospitalar, pacientes que recebem nutrição enteral (NE) também recebem medicamentos por esta via, tanto em formas farmacêuticas sólidas, quanto líquidas. Devido à administração de medicamentos por sonda não ser prevista pelos fabricantes, esta prática fica sob a responsabilidade dos profissionais que prescrevem, dispensam e administram esses medicamentos. Entretanto, inúmeros fatores fisiológicos e biofarmacêuticos poder afetar a biodisponibilidade oral de fármacos. A perda da integridade da forma farmacêutica para administração via sonda pode resultar em modificação na biodisponibilidade, apresentando risco de inefetividade terapêutica ou toxicidade. Considerando o exposto, o presente estudo foi realizado de forma retrospectiva, transversal de abordagem quantitativa e teve como objetivo avaliar a administração de medicamentos por sonda nasoenteral (SNE) em uma população de pacientes internados em Clínica Médica de um Hospital Universitário, no período de 01 de julho a 31 de dezembro de 2015. Entre os pacientes avaliados, predominou o sexo feminino (57,9%) e a faixa etária de 61 a 80 anos (42%). Doenças infecciosas foram as causas mais frequentes de internação hospitalar, seguida de doenças do aparelho circulatório e aparelho respiratório. Os eventos adversos com sonda mais frequentes foram trocas e saídas inadvertidas, com 55,9% e 41,2% dos eventos ocorridos, respectivamente. Foram prescritos 69 fármacos via SNE, em 68 especialidades farmacêuticas. Com relação às formas farmacêuticas, prevaleceram as sólidas, perfazendo 89,7% das prescrições. A mediana do número de medicamentos prescritos via SNE foi de 6 por paciente. O tempo de internação na unidade e o número de medicamentos prescritos via SNE apresentou um coeficiente de correlação (ρ) de 0,635. Das especialidades farmacêuticas administradas, 25 apresentavam restrições quando ao uso via sonda nasoenteral, e 10 poderiam ter sua absorção e biodisponibilidade seriamente afetadas por esse modo de administração. O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) foi empregado como ferramenta para compreender em que situações problemas de biodisponibilidade poderiam ocorrer. Quanto ao SCB, 29,4% dos fármacos prescritos pertencia a classe II, 20,6% à classe III, 14,7% à classe I e 11,8% à classe IV. Ainda, 6 fármacos prescritos possuíam baixo índice terapêutico. A avaliação de fármacos para administração via SNE pode se tornar complexa, na medida em que as variáveis a serem

consideradas são inúmeras, e envolvem o conhecimento das propriedades físico-químicas dos fármacos, do perfil farmacocinético, das interações fármaco e dieta e, também, do quadro clínico do paciente. Fatores biofarmacêuticos, informações sobre a formulação e o tipo de forma farmacêutica utilizada pelo hospital auxiliam na análise do preparo e administração destes medicamentos. Uma dificuldade que pode ser encontrada nesta análise é a inconstância dos fabricantes utilizados pelo hospital, pois as composições das formulações são variáveis. O conhecimento das características do fármaco, da forma farmacêutica e dos fatores que afetam sua disposição *in vivo* é de grande importância para a tomada de decisão quanto ao preparo e administração de medicamentos por SNE, principalmente para fármacos com baixo índice terapêutico, pois, dependendo do fármaco, podem necessitar de monitoramento das concentrações plasmáticas, de parâmetros laboratoriais ou fisiológicos. Além disso, esta avaliação deve ser relacionada ao quadro clínico do paciente em questão e, portanto, realizada individualmente, caso a caso.

Palavras-chave: Via oral. Sonda nasoesférica. Avaliação retrospectiva, Biodisponibilidade.

ABSTRACT

A more accessible route for drug administration is the oral route, since it is considered safe and convenient for the patient, besides to have a lower cost. In the hospital environment, patients who receiving enteral nutrition (EN) also receive solid and liquid dosage forms by the same way. Since the administration of drugs through a feeding tube is not expected by manufacturers, this practice is under the responsibility of professionals who prescribe, dispense and administer these medications. However, several physiological and biopharmaceutical factors may affect the drug oral bioavailability. Loss of integrity of the dosage form for administration through a feeding tube may lead to changes in the oral bioavailability, which may result in therapeutic inefficacy or toxicity. Considering the above mentioned, the aim of this study was to evaluate the administration of medications by enteral feeding tube (EFT) in a population of inpatients of the Internal Medicine Clinic of a University Hospital, from July 1 to 31, 2015. Among the patients, female patients (57.9%) and patients aged between 61 and 80 (42%) were prevailing. Infectious diseases were the most frequent causes of hospitalization, followed by the circulatory and respiratory system diseases. The most frequent adverse events were the exchange and inadvertent removal of the feeding tube, which corresponded to 55.9% and 41.2%, respectively. Sixty-nine drugs were prescribed through enteral feeding tube, which were formulated in 68 different marketed pharmaceutical products. Solid pharmaceutical dosage forms were prevailing, corresponding to 89.7% of the prescriptions. The median number of the prescribed medications through EFT by patient was 6. The length of stay in the unit and the number of medications prescribed by EFT demonstrated a correlation coefficient (ρ) of 0.635. Among the medications, 27 pharmaceutical products presented restrictions regarding the use through EFT and in 10, the EFT use could lead to seriously changes in their oral absorption and bioavailability after administration. The Biopharmaceutical Classification System (BCS) was used as a tool to predict in which situations bioavailability could be affected by the use of a feeding tube. According to BCS, 29.4% of the drugs prescribed belonged to class II, 20.6% to class III, 14.7% to class I and 11.8% to class IV. Moreover, 6 prescribed drugs exhibited a narrow therapeutic index. The evaluation of the administration of drugs through enteral feeding tube can be a complex task to undertake, since several aspects should be considered, including the knowledge of the drug physicochemical properties, the drug pharmacokinetic profile, the

potential of interaction between drug and diet components, and the patient's clinical condition. The knowledge of biopharmaceutical issues, the pharmaceutical product composition and the characteristics of the pharmaceutical dosage form also may be useful in the decision-making process to find out the better conditions to prepare and to administer drugs to patients who are being feeding by EFT. One of the great difficulties observed when evaluating the use of EFT by hospital inpatients consisted in the use of medications acquired by different manufacturers, in which may differ in their excipient composition. Also, drugs exhibiting narrow therapeutic index were a special concern, and when used by EFT, the blood concentration and laboratory parameter monitoring are strongly recommended. Finally, the evaluation of the use of medication by EFT should be correlated to the patient clinical conditions and, therefore, it should be performed individually, case-by-case.

Keywords: Oral route. Enteral feeding tube. Retrospective evaluation. Drug bioavailability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Constituição histológica da parede do trato gastrointestinal	26
Figura 2 - Representação esquemática e distribuição do pH ao longo do trato gastrointestinal	27
Figura 3 - Mecanismos de transporte de fármacos através do epitélio do trato gastrointestinal	31
Figura 4 - Representação de uma curva de concentração plasmática <i>versus</i> o tempo	33
Figura 5 - Ilustração do posicionamento das sondas (a) nasoenteral e (b) nasogástrica no TGI	44
Figura 6 - Ilustração da (a) gastrostomia percutânea e (b) jejunostomia percutânea	45
Figura 7 - Seleção da amostra para o estudo	61
Figura 8 - Distribuição dos pacientes selecionados quanto ao (a) sexo e (b) faixa etária	62
Figura 9 - Prevalência das doenças no momento de internação hospitalar conforme CID – 10	63
Figura 10 - Classificação das prescrições por sonda nasoenteral conforme (a) forma de apresentação (sólida ou líquida) e (b) tipo de forma farmacêutica sólida	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comorbidades encontradas nos pacientes estudados com sua respectiva frequência	64
Tabela 2 - Eventos adversos com sonda nasoenteral nos pacientes estudados	66
Tabela 3 - Classificação ATC das especialidades farmacêuticas prescritas via SNE, forma farmacêutica e número de pacientes	67
Tabela 4 - Medicamentos com restrições ou não recomendados para uso por meio de sonda	76
Tabela 5 - Classificação Biofarmacêutica dos fármacos prescritos via SNE, com sua respectiva frequência no total de fármacos prescritos via SNE	80
Tabela 6 - Fármacos de baixo índice terapêutico e frequência de pacientes com prescrição destes fármacos	82
Tabela 7 - Medicamentos que apresentam alteração de sua farmacocinética em presença de dieta enteral	87

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores que afetam a biodisponibilidade oral de fármacos	34
Quadro 2 – Sistema de Classificação Biofarmacêutica e correlação <i>in vitro/in vivo</i> esperada	41
Quadro 3 – Fármacos que possuem interação com nutrição enteral, relatados na literatura	54

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área sob a curva
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e
Problemas	Relacionados com a Saúde
C _{max}	Concentração máxima plasmática do fármaco
CMM	Complexo mioelétrico migratório
DL ₅₀	Dose letal média
DM	Diabetes Mellitus
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HU	Hospital Universitário
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IT	Índice terapêutico
IV	Intravenoso
iv/iv	In vitro/in vivo
Log P	Logaritmo do coeficiente de partição óleo/água
NE	Nutrição Enteral
OMS	Organização Mundial da Saúde
Osm	Unidade de osmolalidade
P	Coeficiente de partição óleo/água
Pa	Princípio ativo
pH	Potencial hidrogeniônico
pK _a	Logaritmo da constante de dissociação ácida
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RNI	Relação normalizada internacional
SC	Subcutâneo
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SNC	Sistema nervoso central
SNE	Sonda nasoenteral
SNG	Sonda nasogástrica
SPP	Setor de Prontoário do Paciente
SUS	Sistema Único de Saúde
TGI	Trato gastrointestinal
T _{max}	Tempo para obtenção da concentração máxima
plasmática do fármaco	
TNE	Terapia Nutricional Enteral

UFSC
UTI
WHO

Universidade Federal de Santa Catarina
Unidade de terapia intensiva
World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1. OBJETIVOS	23
1.1.1. Objetivo geral	23
1.1.2. Objetivos específicos	23
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	25
2.1. VIA ORAL DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS	25
2.1.1. Características anatômicas e fisiológicas do TGI	25
2.1.2. Absorção de fármacos por via oral	29
2.1.3. Biodisponibilidade dos fármacos oralmente administrados	32
2.1.4. Sistema de Classificação Biofarmacêutica	40
2.2. ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO ÂMBITO HOSPITALAR	42
2.2.1. Terapia nutricional e Intubação gastrointestinal	
2.2.2. Administração de medicamentos por sonda nasoenteral	45
3. METODOLOGIA	57
3.1. TIPO E LOCAL DO ESTUDO	57
3.2. ETAPAS DA PESQUISA	57
3.3. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	58
3.4. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	58
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	61
4.1. AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DOS PRONTUÁRIOS (ETAPA 1)	61
4.2. AVALIAÇÃO DA ADEQUABILIDADE DA ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS POR SONDA NASOENTERAL (ETAPA 2)	75
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
REFERÊNCIAS	95
APÊNDICE A – Formulário de pesquisa	107

APÊNDICE B – Formulário de pesquisa	108
APÊNDICE C – Fármacos em formas farmacêuticas sólidas com revestimento e formulação correspondente	109

1. INTRODUÇÃO

A via para administração de medicamentos mais utilizada é a via oral, por ser considerada a via mais segura, conveniente para o paciente e de menor custo. Após a administração oral, o medicamento percorrerá um trajeto ao longo do trato gastrointestinal (TGI) e, em se tratando de formas farmacêuticas sólidas, passará por etapas de desintegração e dissolução, disponibilizando o fármaco na sua forma molecular para que ocorra a absorção. A absorção de um fármaco e, portanto, a sua biodisponibilidade pela via oral, é variável, pois depende de fatores fisiológicos relacionados ao TGI e de fatores físico-químicos relacionados ao fármaco e à tecnologia de produção do medicamento (LEE; YANG, 2001; YORK, 2016). Além das características físico-químicas de coeficiente de partição, grau de ionização e massa molecular, fatores que afetam a velocidade de dissolução do fármaco nos fluidos biológicos, como a presença de excipientes e tamanho de partícula dos sólidos, podem provocar alterações nas concentrações plasmáticas e no efeito farmacológico dos mesmos (BUENO; RECH, 2009; YORK, 2016).

No ambiente hospitalar, o ciclo do medicamento inicia na prescrição médica. A partir desta se dará os demais processos envolvendo os medicamentos, como a dispensação pelo farmacêutico e, pela equipe de enfermagem, o aprazamento de horário, o preparo e administração, e o monitoramento dos efeitos destes (CAVALLINI; BISSON, 2010; PAZIN-FILHO et al., 2013, PAES; MESQUITA; MOREIRA, 2016).

Pacientes com ingesta alimentar oral inferior a 60% ou que não consigam se alimentar através da via oral, mas que possuam o TGI funcional, são candidatos a receber terapia nutricional por meio de dispositivos de acesso enteral através de sondas. Estes dispositivos podem ser inseridos através da boca ou fossas nasais e ter sua parte distal no estômago ou intestino, sendo denominados de sonda oro ou nasogástrica e sonda oro ou nasoenteral, respectivamente (HOWARD et al., 2006; HINKLE; CHEEVER, 2016).

Frequentemente, pacientes que recebem dieta enteral também recebem medicamentos por esta via, tanto em formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas), quanto líquidas (soluções e suspensões). Devido à administração de medicamentos por sonda não ser, em sua grande maioria, prevista pelos fabricantes, esta prática fica sob a responsabilidade dos profissionais que prescrevem, dispensam, preparam e administram (MORIEL et al., 2012). Assim, a realização de

estudos que busquem descrever o perfil dos pacientes e das prescrições tem sido motivada. As unidades de internação de clínica médica atendem a pacientes com doenças crônicas que, por alguma razão, podem necessitar de dieta enteral e continuidade de seu tratamento farmacológico. O procedimento frequentemente mais utilizado para administração de medicamentos por sonda consiste na trituração de comprimidos e na abertura de cápsulas comercialmente disponíveis. Tal procedimento pode interferir nas propriedades farmacocinéticas do medicamento, bem como influenciar no quadro clínico do paciente. A ocorrência de eventos adversos, incidentes que podem causar dano ao paciente, como a obstrução da sonda e sua saída inadvertida, é utilizada como parâmetro para avaliação da qualidade da terapia nutricional enteral e pode estar relacionada à administração concomitante de nutrição enteral e medicamentos através da sonda nasoenteral (BRASIL, 2013, CERVO et al., 2014). Desta forma, torna-se necessário conhecer o público que está sujeito a este procedimento, assim como identificar quais medicamentos estão sendo administrados através de sonda nasoenteral. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar por meio de uma análise retrospectiva, a administração de medicamentos por sonda nasoenteral (SNE) em uma população de pacientes internados em clínica médica no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. Tal avaliação poderá contribuir para a elaboração ou aperfeiçoamento de protocolos de administração de medicamentos por sonda nesta instituição.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo geral

Realizar avaliação retrospectiva da administração de medicamentos por sonda nasoesférica em pacientes internados na clínica médica I do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, de modo a contribuir na tomada de decisão no processo de prescrição, dispensação e administração destes medicamentos.

1.1.2. Objetivos específicos

- a) Identificar os pacientes em uso de SNE, relacionando idade, motivo de internação, comorbidades, posicionamento da sonda, eventos adversos com a sonda, tempo de internação hospitalar, tempo de uso da sonda e o desfecho clínico;
- b) Listar os medicamentos prescritos via SNE, agrupando em classes terapêuticas farmacológicas;
- c) Estimar a proporção de medicamentos prescritos via SNE e outras vias de administração de medicamentos, além da proporção das formas farmacêuticas prescritas via SNE;
- d) Avaliar a adequabilidade da administração dos medicamentos prescritos através de SNE quanto a: restrições ou não recomendação de uso através desta via, classificação biofarmacêutica dos fármacos administrados via SNE, índice terapêutico e interação com dieta enteral;
- e) Comparar e analisar os resultados com base na literatura científica quanto a possíveis problemas da administração dos medicamentos por SNE de forma a contribuir na tomada de decisão quanto à prescrição, dispensação e administração de medicamentos através desta via.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

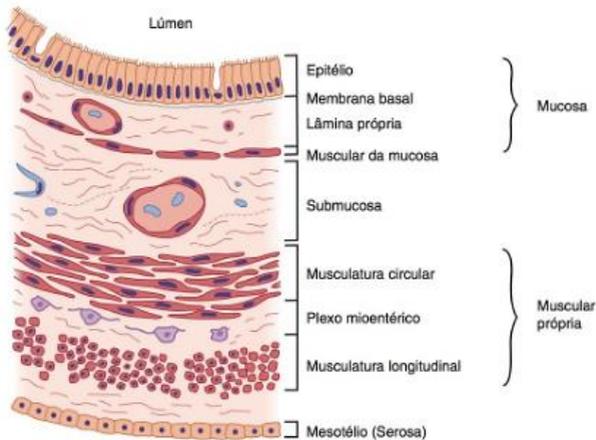
2.1. VIA ORAL DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS

A via oral é a mais utilizada na administração de medicamentos. É considerada a mais conveniente, segura e mais econômica em comparação às outras vias de administração de fármacos. A maioria dos medicamentos de uso oral é formulada com objetivo de produzir efeitos sistêmicos. Como toda via de administração de fármacos, a via oral apresenta desvantagens, as quais são: resposta terapêutica mais lenta, se comparada à via intravenosa; padrão de absorção variável; os fármacos podem ser irritantes à mucosa gastrointestinal; pode haver destruição de fármacos por enzimas digestivas; interação na presença de alimentos no TGI; e necessidade de aderência do paciente ao uso do medicamento (BUXTON; BENET, 2012; ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2013; YORK, 2016).

Uma vez administrados, os fármacos irão passar por processos farmacocinéticos que irão transformá-los em outras substâncias que possam ser eliminadas do organismo. Estes processos se iniciam com a absorção, passando para a distribuição, metabolização e, por fim, a excreção. Previamente, para que a absorção ocorra, é necessário que o fármaco seja liberado da forma farmacêutica e, então, se solubilizar e se manter estável em fluidos gastrointestinais. A partir deste ponto, o fármaco poderá ser absorvido, dependendo da sua capacidade em atravessar as membranas celulares (ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2013; ASHFORD, 2016a).

2.1.1. Características anatômicas e fisiológicas do trato gastrointestinal

O TGI é um tubo muscular com diâmetro variável e com cerca de seis metros de comprimento, se estendendo pela boca, esôfago, estômago, intestino delgado e grosso ou cólon até o ânus. O TGI possui paredes musculares revestidas com epitélio e em cada extremidade, possui um esfíncter de músculo esquelético. A parede do TGI é similar em toda a sua extensão e é constituída histologicamente por quatro camadas principais: uma mucosa interna voltada para o lúmen, uma camada conhecida como submucosa, camadas de músculo liso conhecidas coletivamente como muscular externa e uma cobertura de tecido conectivo denominada serosa, como representado na figura 1 (p.26) (BARRETT et al., 2014; ASHFORD, 2016a).

Figura 1 - Constituição histológica da parede do trato gastrointestinal

Fonte: Adaptado de BARRETT et al., 2014.

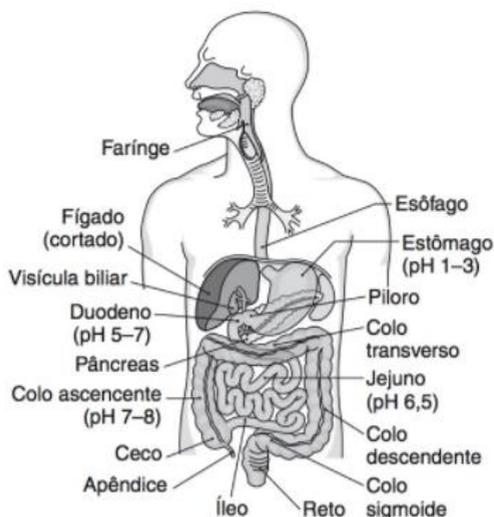
A boca é a porta de entrada do TGI, seguida pelo esôfago, que faz a ligação entre a boca e o estômago, a figura 2 (p. 27) ilustra uma representação esquemática do TGI. O estômago é a porção mais dilatada do TGI e que varia de maneira significativa em tamanho e formato conforme seu conteúdo. O estômago funciona como reservatório temporário para alimentos e também para redução dos sólidos, por meio da digestão ácida e enzimática, facilitando a absorção do conteúdo ingerido. A sua abertura para o duodeno é controlada pelo esfíncter pilórico (ASHFORD, 2016a).

As secreções glandulares do estômago diferem em suas diversas porções anatômicas. As secreções gástricas mais características derivam de glândulas no fundo ou no corpo do estômago. Estas contêm células parietais distintas que secretam ácido clorídrico e fator intrínseco; e células principais que produzem pepsinogênio e lipase gástrica. O ácido clorídrico mantém o pH gástrico de 1 a 3,5 em jejum, o qual é necessário para a conversão de pepsinogênio em pepsina, enzima responsável pela quebra de proteínas em peptídeos. A lipase gástrica, por sua vez, promove a quebra de triglicerídeos de cadeia curta em glicerol e ácidos graxos. Além disso, há estímulos primários para liberação de secreções gástricas, como a liberação de gastrina pelas células G, na presença de proteínas parcialmente digeridas; a histamina, liberada por células enterocromafins, e a acetilcolina, liberada por terminações nervosas entéricas (BARRETT et al., 2014; ASHFORD,

2016a).

Como mecanismo de autoproteção, as células mucosas superficiais secretam muco alcalino, constituído principalmente por água e por glicoproteínas denominadas mucinas, este muco reveste a superfície da mucosa gástrica e a protege de lesões que podem ser ocasionadas pela combinação pepsina-ácido. O esvaziamento gástrico depende de ondas peristálticas que transpassam o conteúdo gástrico para a primeira porção do intestino delgado, o duodeno, através do esfíncter pilórico (GREENE; HARRIS, 2012; BARRETT et al., 2014; ASHFORD, 2016a).

Figura 2 - Representação esquemática e distribuição do pH ao longo do trato gastrointestinal



Fonte: Adaptado de ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2013.

O intestino delgado é a porção mais longa do TGI, com 4 a 5 metros de comprimento, partindo do esfíncter pilórico do estômago à junção ileocecal, unindo-se ao intestino grosso. Entre suas principais funções estão a digestão, que dá continuidade ao processo iniciado no estômago, e absorção – este é o local no qual a maioria dos nutrientes e outras substâncias são absorvidas (ASHFORD, 2016a). Está dividido em duodeno, jejuno e íleo. O duodeno é a primeira porção do intestino delgado e possui aproximadamente 25 centímetros de comprimento.

Esta porção está ligada ao jejuno, que possui cerca de 1,5 metros de comprimento e está unida à parte final do intestino delgado, o íleo. Este, por sua vez, possui cerca de 3 metros de comprimento e se liga ao intestino grosso ou cólon através da válvula ileocecal (GREENE; HARRIS, 2012).

A parede do intestino delgado possui uma rede de vasos sanguíneos e linfáticos. Os vasos sanguíneos do intestino recebem sangue da artéria mesentérica superior por meio de arteríolas ramificadas. O sangue que deixa o intestino delgado flui para a veia porta hepática, que o leva à circulação sistêmica. Os vasos linfáticos presentes no intestino delgado são constitutivos do sistema linfático, sendo importantes para absorção de lipídeos a partir do TGI. Mais precisamente no íleo existem áreas de tecido linfoide agregado, que são importantes para a resposta imune (ASHFORD, 2016a). A mucosa do intestino delgado apresenta pregas circulares e inúmeras vilosidades, as quais carregam muitas microvilosidades que se projetam de sua superfície. Desta forma, a superfície de contato do intestino delgado aumenta em até aproximadamente 600 vezes sua superfície, tornando-o o local mais propício para absorção (GREENE; HARRIS, 2012; ASHFORD, 2016a).

A transição do conteúdo gástrico para o intestino delgado dá seguimento à digestão enzimática e à absorção iniciada no estômago. Para que isso seja possível, o intestino delgado recebe o suco pancreático, cerca de 1 a 2 litros por dia, e a bile da vesícula biliar. Além disso, a mucosa do duodeno secreta muco alcalino que inicia a neutralização da acidez do conteúdo recebido do estômago e, ao longo do intestino delgado, são liberadas, além do muco, enzimas como hidrolases e proteases que irão complementar o processo digestivo. Este conjunto de secreções eleva o pH luminal para o intervalo de 6 a 7,5, como ilustrado na figura 2 (p.27) (GREENE; HARRIS, 2012; ASHFORD, 2016a).

O intestino grosso ou cólon compreende os últimos 1,5 metros do TGI e é formado pelo ceco, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmoide e o reto. Contrariamente ao intestino delgado, o cólon não possui vilosidades especializadas, mas as microvilosidades das células epiteliais absorptivas, a existência de criptas e a mucosa irregularmente pregueada servem para aumentar a área superficial do colo em 10 a 15 vezes. As funções do cólon são a absorção de íons sódio e cloreto e da água do lúmen, em troca de íons bicarbonato e potássio, apresentando uma função homeostática importante, além do armazenamento e compactação das fezes

(ASHFORD, 2016a).

2.1.2. Absorção de fármacos por via oral

Quando administrado por vias extravasculares, para alcançar o sítio de ação, o fármaco passa por processos que se iniciam na absorção, a qual corresponde à etapa de transferência do mesmo do local onde foi administrado até a corrente sanguínea (BUXTON; BENET, 2012; ASHFORD, 2016a). A absorção influencia o início e a magnitude do efeito farmacológico e torna-se um dos aspectos que determinam a escolha da via de administração e da dose do medicamento (WANNMACHER, 2017).

A passagem de fármaco através dos epitélios como o do TGI pode ocorrer por duas rotas, a paracelular e a transcelular. Na via paracelular o transporte é realizado através das junções existentes entre as células, já a via transcelular pode ocorrer por meio de processos de transporte através das células. Esta via é subdividida em transportes passivos, como a difusão passiva e a difusão por poros, por transporte mediado por carreadores, como o transporte ativo e a difusão facilitada, e por processos endocíticos. Algumas substâncias podem ser transportadas por processos diferentes simultaneamente (ASHFORD, 2016a; WANNMACHER, 2017).

A rota paracelular é uma rota de transporte difusional passivo, em que moléculas hidrofílicas pequenas, como o manitol, podem passar através das junções entre as células epiteliais. Ocorre por meio de um gradiente de concentração e é inversamente proporcional ao peso molecular dos compostos. No entanto, não constitui a via de transporte da maioria dos fármacos. O uso de promotores de absorção é uma estratégia que pode ser empregada para alterar temporariamente a integridade das junções intercelulares e aumentar a absorção pela via paracelular. Obviamente, esta é uma abordagem que tem consideráveis implicações toxicológicas, visto que o uso de promotores de absorção pode também danificar as interfaces epiteliais e aumentar a permeabilidade de substâncias danosas ao organismo (HILLERY, 2001)

A rota transcelular envolve o movimento das moléculas do fármaco através das células epiteliais. A difusão passiva é a via preferencial para moléculas lipofílicas de baixo peso molecular. Este processo respeita o coeficiente de concentração e a velocidade com que ocorre é dependente do gradiente de concentração do fármaco dos dois lados da membrana. A segunda Lei de Fick descreve a variação na concentração do fármaco com o tempo, em qualquer distância ou em um

estado inconstante de fluxo:

$$\frac{dm}{dt} = \left(\frac{D \cdot K}{h} \right) \cdot A \cdot \Delta C \quad \text{Eq. 1}$$

dm/dt: velocidade de difusão do fármaco através da membrana

D: coeficiente de difusão

K: coeficiente de partição

h: espessura da membrana

A: área superficial disponível para absorção

ΔC: gradiente de concentração

Fonte: Hillery, 2001.

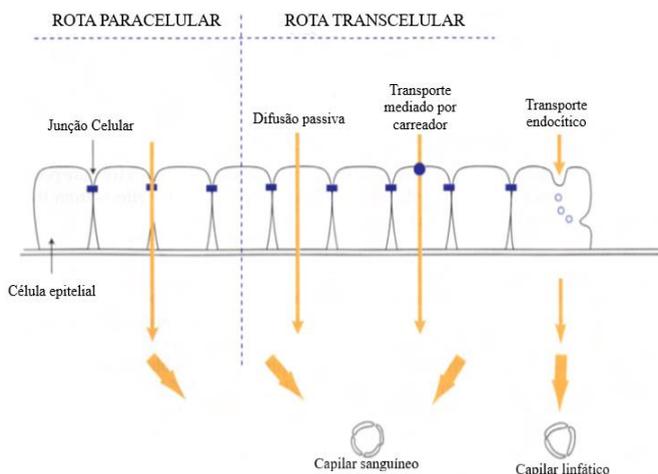
Assim, a extensão da passagem do fármaco através da membrana é diretamente proporcional ao gradiente de concentração, ao coeficiente de partição do fármaco, ou seja, sua lipofilicidade, e à área de superfície de membrana exposta ao fármaco. Ao atingir o estado de equilíbrio, a concentração do fármaco será igual nos dois lados. No entanto, se o fármaco for um eletrólito fraco, sua concentração no estado de equilíbrio será influenciada pelo pH do meio e, este eletrólito estará em sua forma ionizada e não ionizada. Já que a forma não ionizada de um eletrólito fraco é considerada mais lipofílica, esta será a forma que terá maior permeabilidade através da membrana, influenciando a sua taxa de absorção (HILLERY, 2001; BUXTON; BENET, 2012; ASHFORD, 2016a).

Outro mecanismo possível de transporte transcelular ocorre via poros aquosos que existem em muitas membranas lipídicas. Estes poros apresentam cerca de 0,4 nm de diâmetro e, portanto, moléculas hidrofílicas muito pequenas como água, ureia e açúcares de baixo peso molecular podem se difundir através destes canais. Entretanto, a maioria dos fármacos apresenta tamanho maior que 1 nm e, portanto, esta via é de pouca importância para a absorção de fármacos (HILLERY, 2001).

Os transportes mediados por carreadores podem ou não precisar de energia. O transporte ativo ocorre contra um gradiente de concentração. A molécula de fármaco ou íon forma um complexo com o seu carreador na superfície da membrana, este complexo move-se através da membrana, liberando o fármaco do outro lado. Este transporte utiliza energia, que pode ser ou da hidrólise de ATP ou do gradiente de sódio transmembrana e/ou potencial elétrico. A difusão facilitada é outro processo mediado por carreadores, mas que, por outro lado, não necessita de gasto energético, e sim de um gradiente de concentração favorável. Ambos os processos possuem uma cinética saturável, devido

a quantidades fixas de seus sistemas carreadores. Além disso, os sistemas carreadores apresentam características específicas quanto ao segmento onde estão localizados e a seletividade às substâncias. Esta última pode influenciar interações competitivas entre fármacos e outras substâncias endógenas (HILLERY, 2001; ASHFORD, 2016a). A figura 3 apresenta esquematicamente os mecanismos de transporte de fármacos através do epitélio do TGI.

Figura 3 - Mecanismos de transporte de fármacos através do epitélio do trato gastrointestinal



Fonte: Adaptado de LEE; YANG, 2001.

Os enterócitos expressam inúmeros transportadores, pertencentes às superfamílias ABC (*ATP binding cassette*) e SLC (*solute carrier*), de ambos os lados apical e basolateral da membrana, os quais são responsáveis pelo influxo e efluxo de substâncias e xenobióticos. Embora exista uma ampla variedade de transportadores no intestino, poucos são conhecidos como estando envolvidos na absorção intestinal de fármacos. Os transportadores da superfamília ABC são transportadores ativos primários que obtêm energia da hidrólise do ATP para dirigir o transporte. Entretanto, transportadores SLC usam principalmente gradientes de íons (H^+ , Na^+ , Ca^{++}) criados na membrana pelos carreadores ativos primários (Na^+/K^+ ATPase, ATPase Na^+/H^+). Transportadores ABC expressos no intestino incluem glicoproteína-P

(PgP, *ABCB1*), proteína de resistência do câncer de mama (BCRP, *ABCG2*) e proteínas de resistência a múltiplas drogas (MRP1-6, *ABCC1-6*). PgP, BCRP, MRP2 e MRP4 estão localizados no lado apical da membrana, enquanto certos transportadores MRPs estão localizados no lado basolateral dos enterócitos. Estes transportadores limitam os níveis de seus substratos nos enterócitos, facilitando o efluxo. Transportadores SCL que são considerados relevantes para a absorção de fármacos e estão localizados na superfície apical do epitélio intestinal incluem transportadores de peptídeos (PepT1, *SLC15A1*), polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATP1A2, *SLCO1A2*; OATP2B1, *SLCO2B1*), transportadores de ácidos monocarboxílicos (MCT1, *SLC16A1*), transportadores de multivitaminas dependentes de sódio (SMVT; *SLC5A6*) e transportadores de cátions orgânicos (OCT1N1, *SLC22A4*; OCTN2, *SLC22A5*) como citados por EL-KATTAN e VARMA (2012).

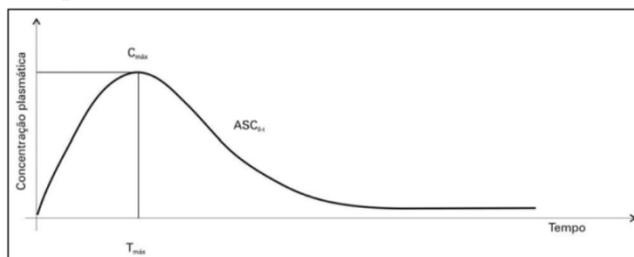
Todos os mecanismos de transporte citados acima são aplicáveis a moléculas pequenas, com peso molecular menor que 500 dáltons. Moléculas maiores podem ser absorvidas por meio de processos endocíticos, os quais podem ser divididos em pinocitose e fagocitose. A pinocitose é um processo de captura não específico que ocorre em todos os tipos de células, em que a membrana celular se invagina e suas invaginações se fecham, formando pequenas vesículas intracelulares, podendo, assim, transportar o material englobado para dentro da célula. A pinocitose pode ser do tipo adsortiva, em que as macromoléculas ligam-se de forma não específica à membrana, e mediada por receptores, em que ocorre a ligação específica das macromoléculas a receptores expressos na membrana plasmática. Já na fagocitose ocorre a adsorção de partículas maiores que 500 nm, as quais são englobadas, internalizadas e digeridas por enzimas lisossomiais. Após sua digestão, o conteúdo do fagossomo é liberado no citoplasma celular (HILLERY, 2001; ASHFORD, 2016a).

2.1.3. Biodisponibilidade dos fármacos oralmente administrados

A administração de um medicamento pela via oral desencadeia uma série de eventos que iniciam na liberação do fármaco da forma farmacêutica, sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Os eventos que ocorrem previamente à absorção, são considerados etapas biofarmacêuticas. Considerando que formas farmacêuticas sólidas de uso oral são as mais utilizadas na terapêutica e que a via oral é uma via

complexa em termos de processo de absorção, é importante relacionar um conceito a esta via de administração de medicamentos – o de biodisponibilidade. Conceitualmente, a biodisponibilidade consiste na extensão e na velocidade com que um fármaco é absorvido, ou seja, é a fração da dose administrada de um fármaco que atinge a circulação sistêmica de forma inalterada. Os principais parâmetros farmacocinéticos que descrevem a velocidade e extensão com que ocorre a absorção de um fármaco são a área sob a curva de concentração plasmática *versus* o tempo (ASC), concentração máxima (C_{max}) e tempo para obtenção da concentração máxima (t_{max}). A ASC corresponde ao principal parâmetro relativo à biodisponibilidade, uma vez que representa a quantidade do fármaco absorvido (STORPIRTIS, GAI; 2009). A figura 4 ilustra uma representação esquemática da curva de concentração plasmática de um fármaco em função do tempo, com seus respectivos parâmetros farmacocinéticos.

Figura 4 - Representação de uma curva de concentração plasmática *versus* o tempo.



Fonte: Adaptado de STORPIRTIS, GAI, 2009.

Um conceito importante relacionado ao perfil plasmático dos fármacos é o índice terapêutico (IT), que é calculado a partir da dose eficaz média (DE_{50}) e a dose letal média (DL_{50}). São determinadas a partir de curvas dose-resposta, em que a DE_{50} corresponde à dose mínima de fármaco que produz o efeito terapêutico em 50% da população estudada, enquanto a DL_{50} corresponde à dose letal do fármaco para 50% da população. O índice terapêutico pode ser calculado a partir da equação abaixo:

$$IT = DL_{50} / DE_{50} \quad \text{Eq. 2}$$

Fonte: OSTERHOUDT; PENNING, 2012.

Este índice reflete numericamente o tamanho da janela terapêutica, que corresponde ao intervalo de doses de um fármaco na qual há uma resposta terapêutica sem a ocorrência de efeitos adversos inaceitáveis (efeitos tóxicos). Fármacos com estreito índice terapêutico devem ser administrados com cautela e, quando necessário, realizado monitoramento das concentrações plasmáticas, para que a dose terapêutica se mantenha, sem ultrapassar o nível capaz de produzir toxicidade (OSTERHOUDT; PENNING, 2012; WANNMACHER, 2017).

A biodisponibilidade oral de um fármaco sofre influência de inúmeros fatores que podem ser classificados em três categorias: fatores fisiológicos, relacionados às características do TGI; físico-químicos, relacionados às características dos fármacos; e biofarmacêuticos, relacionados à forma farmacêutica e tecnologia de produção do medicamento (EL-KATTAN; VARMA, 2012). Estes fatores encontram-se sumarizados no quadro 1 e uma discussão mais detalhada dos considerados mais relevantes é descrita abaixo.

Quadro 1 - Fatores que afetam a biodisponibilidade oral de fármacos.

Categoria	Fatores
Fatores fisiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de trânsito do medicamento • pH ao longo do TGI • Secreções • Microflora colônica • Absorção linfática • Transportadores de efluxo • Presença de alimentos • Metabolismo intestinal e hepático
Fatores físico-químicos (fármaco)	<ul style="list-style-type: none"> • pKa • Solubilidade • Peso molecular • Coeficiente de partição
Fatores biofarmacêuticos	<ul style="list-style-type: none"> • Tamanho de partícula • Grau de cristalinidade e polimorfismo • Estabilidade nos fluidos do TGI • Presença de excipientes • Tipo de forma farmacêutica • Tecnologia de produção

Fonte: Adaptado de EL KATAM; VARMA, 2012.

O tempo de trânsito do medicamento ao longo do TGI exerce um forte impacto sobre a biodisponibilidade de fármacos. A motilidade gastrointestinal é uma função essencial aos processos digestórios e absorptivo. Ela segue uma regulação neuro-humoral que apresenta movimentos diferenciados de acordo com o conteúdo. Em jejum, os movimentos respeitam o complexo mioelétrico migratório (CMM) que se caracteriza por movimentos em ondas suaves que conduzem ao esvaziamento gástrico de partículas pequenas. Este complexo percorre o estômago e o intestino com o intuito de limpar o TGI de possíveis resíduos que possam estar presentes. A alimentação inibe este complexo e o peristaltismo gástrico servirá para misturar e desagregar as partículas alimentares e levá-las em direção ao esfíncter pilórico. Líquidos e partículas pequenas passarão pelo esfíncter pilórico, partículas maiores retornarão ao antro gástrico e sofrerão novo movimento peristáltico (GAI, 2009; ASHFORD, 2016a). O intestino delgado apresenta dois tipos de movimentos, propulsivo e de mistura. O primeiro determina a velocidade do trânsito intestinal, afetando a absorção de fármacos (ASHFORD, 2016a).

A maneira como as formulações farmacêuticas transitam pelo TGI pode influenciar a absorção. Em geral, o tempo de trânsito gástrico impacta a exposição sistêmica de fármacos que se dissolvem rapidamente e que são bem absorvidos, enquanto o trânsito intestinal afeta a absorção de fármacos que apresentam permeabilidade limitada, são absorvidos por meio de transportadores, são instáveis no ambiente intestinal, ou que a dissolução constitui a etapa limitante para a absorção (EL-KATTAN; VARMA, 2012). O intestino delgado apresenta vilosidades que proporcionam uma superfície de absorção maior que a oferecida pelo estômago, constituindo, portanto, o principal local para a absorção de fármacos. Por esta razão, qualquer fator que diminua o tempo de residência gástrica da forma farmacêutica poderá proporcionar um aumento na taxa de absorção do fármaco (BUXTON; BENET, 2012; ASHFORD, 2016a). Por outro lado, fármacos que sejam pouco solúveis ou instáveis no intestino tem sua biodisponibilidade melhorada quando em formulações gastrorretentivas, pois haverá aumento no tempo de residência gástrica. (PAWAR et al., 2011).

A presença de alimentos afeta a absorção oral através de diversos mecanismos, já que reduz a velocidade do esvaziamento gástrico, comprometendo tanto a absorção de fármacos instáveis no fluido gástrico, quanto à liberação gradual de fármacos a partir de formas farmacêuticas com liberação prolongada. O alimento torna o ambiente mais viscoso, o que pode retardar a dissolução do fármaco e reduzir a

sua difusão através da superfície absorptiva. Além disso, ocorre um aumento de secreções digestivas em resposta à presença de alimentos, e as enzimas presentes nestas secreções podem inativar fármacos. Similarmente, o aumento da secreção de ácido pode levar à degradação de compostos instáveis em pHs mais baixos (LEE; YANG, 2001). Alimentos gordurosos estimulam a liberação de sais biliares e secreções pancreáticas, responsáveis pela digestão e absorção de componentes lipídicos. Sais biliares são compostos tensoativos que dissolvem subprodutos oriundos da ação das lipases em estruturas micelares e vesiculares, os quais por sua vez, podem dissolver fármacos pouco solúveis nos fluidos do TGI. A presença de lipídios também reduz o metabolismo de parede e o efluxo de fármacos, aumenta a permeabilidade da parede intestinal e favorece o transporte linfático (KALEPU; MANTHINA; PADAVALA, 2013). Os fármacos podem se ligar aos componentes da dieta, formando complexos que podem ser irreversíveis ou insolúveis; nestes casos, parte da dose administrada pode se tornar indisponível para a absorção (LEE; YANG, 2001; GAI, 2009; ASHFORD, 2016a). Além disso, fármacos e nutrientes podem competir por mecanismos especializados de absorção, caso possuam estruturas químicas semelhantes. O aumento do fluxo sanguíneo no trato gastrointestinal e fígado, após uma refeição, pode promover um aumento na taxa de apresentação do fármaco ao fígado e, quanto maior for a velocidade de apresentação do fármaco ao fígado, maior será a fração de fármaco que não sofrerá o metabolismo de primeira passagem (GAI, 2009; ASHFORD, 2016a).

Outro fator que pode interferir na absorção do fármaco é pH dos fluidos biológicos ao longo do TGI, o qual é determinado por muitas variáveis incluindo o estado prandial, volume e composição dos alimentos e o volume de secreções. O pH gástrico no jejum apresenta valores típicos variando entre 1 e 2. Logo após as refeições, o pH se eleva a um pico de cerca de 6,0 a 7,0, reduzindo em seguida para valores que variam entre 2,7 e 6,4. No intestino, os valores de pH tendem a ter um aumento gradativo ao longo do duodeno, jejuno e íleo, variando de 4,0 a 8,0 no estado de jejum, com valores médios em torno de 6,5, e de 5,2 a 8,0 no estado alimentado (MUDIE; AMIDON; AMIDON, 2010; ASHFORD, 2016b). Fármacos são, em geral, ácidos fracos ou bases fracas. Portanto, eles se ionizam em uma determinada extensão do TGI, dependendo do seu pKa e do pH no fluido em que se encontra dissolvido. De acordo com a hipótese da partição em função do pH, a forma não ionizada de um fármaco, com maior coeficiente de partição óleo/água do que sua respectiva forma ionizada, é preferencialmente

absorvida. Assim, fármacos que são ácidos fracos em meios com pH menor que seu pKa estarão em maior proporção na sua forma não ionizada e, portanto, serão melhor absorvidos. Por outro lado, fármacos que são bases fracas estarão em maior proporção na sua forma não ionizada em meios com pH maior que seu pKa, sendo melhor absorvidos nestes meios. Em contrapartida, fármacos devem estar em solução para que ocorra a absorção. Considerando que as formas ionizadas apresentam maior solubilidade e velocidade de dissolução que as formas não ionizadas, a dissolução nos fluidos biológicos pode ser criticamente afetada pelo pKa do fármaco e pH no local de absorção (LEE; YANG, 2001; BUXTON; BENET, 2012; ASHFORD, 2016b). Mesmo que um fármaco ácido fraco esteja em sua maior proporção não ionizado no ambiente gástrico, isto não garante que sua absorção será maior no estômago, pois a superfície de absorção gástrica é inferior à superfície entérica. Contribuindo com este fator, o tempo de residência intestinal mais longo auxilia ainda mais na absorção de um fármaco ácido fraco na porção entérica (ASHFORD, 2016b).

Uma indicação da solubilidade lipídica de um fármaco, ou seja, sua capacidade em atravessar membranas celulares está relacionada com a sua habilidade em particionar-se entre solvente lipídico e água ou tampão aquoso. A medida de sua lipofilicidade é expressa através do coeficiente de partição óleo/água (P), a qual é determinada através da razão entre a concentração do fármaco na fase orgânica (n-octanol, geralmente) e sua concentração na fase aquosa, após alcance do equilíbrio (ASHFORD, 2016b). A equação 3 ilustra o cálculo do P.

$$P = \frac{C_o}{C_w} \quad \text{Eq. 3}$$

P: Coeficiente de Partição

C_o: Concentração do fármaco na fase orgânica

C_w: Concentração do fármaco na fase aquosa

Fonte: ASHFORD, 2016b.

Fármacos com elevados valores de coeficiente de partição são mais lipofílicos e apresentam maior afinidade pelas membranas das células, sendo absorvidos por difusão passiva. Contudo, em geral, essa razão compreende várias ordens de magnitude, ela é expressa como logaritmo, log P. Então, fármacos que exibem log P muito elevados (maiores que 6,0) geralmente exibem problemas de biodisponibilidade

por não se solubilizarem adequadamente nos fluidos biológicos. Por outro lado, fármacos com valores baixos de log P (menores que 3,0) são mais hidrofílicos e apesar de não apresentarem problemas de solubilidade, não são capazes de atravessar as membranas por difusão passiva. Ainda relacionado às características do fármaco, a difusão do fármaco é dependente de seu peso e volume molecular. Neste caso, o transporte transmembranar é limitado a fármacos com peso molecular menor que 500 dáltons (HILLERY, 2001; ASHFORD, 2016b).

Fármacos administrados na forma sólida necessitam primeiramente se dissolver no fluido no local de absorção para que possam atingir a corrente sanguínea e exercer seu efeito terapêutico. Assim, a velocidade com que a dissolução do fármaco ocorre pode ser considerada um fator limitante para a absorção, e qualquer fator que a altere pode comprometer a biodisponibilidade e eficácia terapêutica do medicamento. Um fármaco é definido como pobremente solúvel, quando sua velocidade de dissolução for menor que o tempo de trânsito da forma farmacêutica no sítio absorptivo, resultando em uma absorção oral incompleta (LEE; YANG, 2001).

A velocidade de dissolução de uma partícula sólida é descrita de acordo com a equação de Noyes-Whitney:

$$\frac{dC}{dt} = Ak(C_s - C) \quad \text{Eq. 4}$$

dC/dt : velocidade de dissolução

A: área superficial da partícula

k: constante de velocidade de dissolução

C_s : solubilidade do fármaco

C: concentração do fármaco no meio após um determinado tempo

Fonte: LEE, YANG, 2001.

A velocidade com que ocorre a dissolução do fármaco é diretamente proporcional à área superficial das partículas e, portanto, inversamente proporcional ao seu tamanho (LEE, YANG, 2001).

A biodisponibilidade de um fármaco também pode sofrer ação da composição da formulação e forma farmacêutica escolhida. O tipo de forma farmacêutica utilizada para administração oral irá influenciar o número de etapas até a completa dissolução e absorção do fármaco. De maneira geral, a biodisponibilidade de um fármaco é maior quando em solução e suspensão, do que quando em formas sólidas, como cápsulas e comprimidos (ASHFORD, 2016b). Por outro lado, os excipientes

presentes nas formas farmacêuticas sólidas exercem um efeito marcante sobre a biodisponibilidade dos fármacos, podendo acelerar ou reduzir a velocidade de dissolução, controlar a liberação para que esta ocorra unicamente em uma região do TGI ou ainda prolongar a liberação durante o período em que a forma farmacêutica transita ao longo do TGI (LEE; YANG, 2001).

Quanto às formas farmacêuticas, soluções aquosas que contenham fármacos hidrossolúveis e estáveis nos fluidos biológicos, disponibilizam prontamente o fármaco para absorção. No entanto, fármacos pouco solúveis em solução aquosa e que precisam de adjuvantes na formulação para ter sua solubilidade aquosa melhorada, podem sofrer precipitação de suas partículas nos fluidos biológicos. Para suspensões aquosas, nas quais a formulação favorece a administração de fármacos pouco solúveis ou insolúveis em água em uma forma líquida, a absorção do fármaco estará relacionada à sua taxa de dissolução. Já quando se trata de cápsulas com conteúdo líquido, primeiramente o invólucro da cápsula necessita ser rompido ou dissolvido para que então o conteúdo seja liberado. Conteúdos líquidos solúveis em água serão prontamente liberados e dispersos nos fluidos gastrointestinais, enquanto que conteúdos lipofílicos com fármacos lipofílicos sofrerão absorção pelos mesmos processos de absorção de lipídeos. Para cápsulas com conteúdo em pó, os obstáculos para a dissolução podem ser influenciados por diversos processos como a dissolução do invólucro da cápsula, penetração de fluidos gastrointestinais no conteúdo encapsulado, capacidade de desagregação do conteúdo encapsulado e velocidade de dissolução das partículas do fármaco. Para comprimidos não revestidos, a desintegração da forma sólida em grânulos e posteriormente em partículas menores, com aumento da área superficial, facilitando a dissolução e absorção, são etapas essenciais para que não ocorram problemas de biodisponibilidade. No entanto, a desintegração do comprimido não garante que a taxa de dissolução e absorção sejam apropriadas, pois pode haver interação entre o fármaco e componentes de sua formulação, além de ser afetada pela tecnologia empregada na sua fabricação. Comprimidos revestidos terão no seu revestimento uma barreira entre o núcleo do comprimido e os fluidos gastrointestinais, apresentando mais um obstáculo à dissolução final do fármaco. O tipo de revestimento e sua espessura irão influenciar a velocidade de liberação do fármaco (ASHFORD, 2016b).

2.1.4. Sistema de Classificação Biofarmacêutica

De forma geral, dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando, ao se comparar os dois perfis de concentração plasmática em função do tempo, obtidos a partir da mesma dose molar, ambos são semelhantes a ponto de que diferenças clinicamente relevantes entre seus efeitos terapêuticos ou adversos sejam de ocorrência pouco provável. A comprovação da bioequivalência é realizada por meio de estudos *in vivo* dispendiosos, que empregam indivíduos sadios e inclui as etapas clínica, analítica e estatística. Assim, com o objetivo de prever o comportamento farmacocinético de medicamentos e simplificar os estudos de bioequivalência, em 1995 foi introduzido o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), a qual classifica fármacos de acordo com mensurações de sua permeabilidade (determinada como a magnitude de sua absorção oral) e sua solubilidade relativa à dose (OLIVEIRA; MANZO, 2009). A permeabilidade e a solubilidade são variáveis fundamentais para descrever o transporte de fármacos através de membranas biológicas, configurando sua importância na absorção de fármacos na superfície intestinal. De acordo com critérios da OMS e FDA, fármacos considerados altamente solúveis são aqueles em que sua maior dose oral é solúvel em 250 mL ou menos de meio aquoso em pH de 1,2 a 6,8, a 37 °C, enquanto fármacos altamente permeáveis são aqueles que apresentam extensão de absorção em seres humanos $\geq 85\%$ (WHO, 2016; FDA, 2017).

A principal aplicação do SCB consiste na predição da correlação *in vitro/in vivo* (iv/iv), que, por sua vez, descreve a relação entre uma propriedade *in vitro* do medicamento, geralmente velocidade e extensão da dissolução, com uma propriedade *in vivo*, como a sua concentração plasmática em função do tempo. Assim, de acordo com o SCB, fármacos cuja correlação iv/iv é esperada seriam candidatos à bioisenção, e dados obtidos em estudos de dissolução poderiam substituir estudos de bioequivalência. Apesar de ter produzido um grande impacto em nível regulatório, o SCB também tem sido utilizada para prever problemas de biodisponibilidade de fármacos e auxiliar no desenvolvimento racional de novos fármacos e medicamentos (OLIVEIRA; MANZO, 2009; NAINAR et al., 2012). A classificação dos fármacos quanto a sua solubilidade e permeabilidade e a correlação iv/iv esperada é mostrada no quadro 2 (p.41).

Quadro 2 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica e correlação *in vitro/in vivo* esperada

Classe	Solubilidade	Permeabilidade	Correlação esperada
I	Alta	Alta	Fármaco bem absorvido. Correlação <i>iv/iv</i> é esperada se a velocidade de dissolução for mais lenta que o esvaziamento gástrico. Caso contrário, não há correlação.
II	Baixa	Alta	A taxa dissolução <i>in vivo</i> é a etapa limitante para a absorção. Fármacos desta classe podem apresentar problemas de biodisponibilidade devido a sua baixa solubilidade. A correlação <i>iv/iv</i> é esperada se a velocidade de dissolução <i>in vitro</i> for similar à velocidade de dissolução <i>in vivo</i> , a menos que a dose seja muito alta.
III	Alta	Baixa	A permeabilidade é a etapa limitante da absorção. Fármacos desta classe apresentam variação na velocidade e extensão da absorção. A correlação <i>iv/iv</i> é limitada ou não existe.
IV	Baixa	Baixa	Fármacos desta classe apresentam dificuldade para liberação oral efetiva. Exibem baixa e variável biodisponibilidade. A correlação <i>iv/iv</i> é limitada ou não existe.

Fonte: OLIVERA; MANZO, 2009; NAINAR et al., 2012.

2.2. ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO ÂMBITO HOSPITALAR

A utilização de medicamentos é objeto de estudos em ambientes hospitalares e ambulatoriais. Por meio destes é possível observar seus padrões de utilização, como o tempo de tratamento, indicação e a forma de uso. Podem ser também conhecidas de que forma as características individuais dos pacientes influenciam no uso dos medicamentos, bem como em seus desfechos clínicos (YANG; WEST-STRUM, 2013).

No âmbito hospitalar, o processo de utilização de medicamentos inicia na prescrição médica, sendo que ela é a transcrição do plano terapêutico, no formato de comandos a serem executados pela equipe de apoio no tratamento ao paciente (PAZIN-FILHO et al., 2013). A distribuição de medicamentos aos pacientes internados fica sob a responsabilidade da farmácia e o sistema adotado para sua distribuição, pelo farmacêutico. Conforme as características do hospital, o sistema de distribuição de medicamentos pode ser realizado de forma coletiva, individualizada, por dose unitária ou de forma mista. O sistema de distribuição adotado deve levar em consideração aspectos administrativos e econômicos e, ter como objetivos principais: reduzir erros de medicação, racionalizar a distribuição, obter controle sobre os medicamentos, reduzir custos e garantir a segurança do paciente (CAVALLINI; BISSON, 2010). Entre as várias fases previstas no processo de utilização de medicamentos, a equipe de enfermagem é, geralmente, responsável pelo aprazamento de horário, preparo e administração dos medicamentos (PAES; MESQUITA; MOREIRA, 2016). Além de realizar o acompanhamento e monitoramento dos pacientes após a administração dos mesmos, observando possíveis eventos adversos (PAZIN-FILHO et al., 2013).

2.2.1. Terapia Nutricional e Intubação gastrointestinal

Para pacientes que apresentem ingestão alimentar oral insuficiente, em geral menor que 60% da recomendada para alcançar suas necessidades nutricionais, métodos alternativos de alimentação devem ser considerados (HOWARD et al., 2006). A nutrição enteral (NE) está indicada nos casos de funcionamento do TGI e ingestão por via oral insuficiente; levando em consideração o grau de desnutrição, catabolismo, percentual de perda de peso do paciente e existência de disfagia orofaríngea (BANKHEAD et al., 2009).

A Terapia Nutricional Enteral (TNE) é realizada através da

inserção de uma sonda via nasal, oral ou percutânea – denominada intubação gastrointestinal. Além da administração da dieta líquida e dos medicamentos, este procedimento tem entre suas finalidades a descompressão gástrica, com remoção de líquidos e gases; lavagem gástrica, para remoção de toxinas ou outros materiais prejudiciais; diagnóstico gastrointestinal e aspiração do conteúdo gástrico para análise. O dispositivo utilizado para a intubação gastrointestinal, chamado de sonda ou tubo, pode ser fabricado de diversos materiais entre eles, poliuretano e silicone, com variações de comprimento e diâmetro, finalidade e posicionamento (BANKHEAD et al., 2009; HINKLE; CHEEVER, 2016).

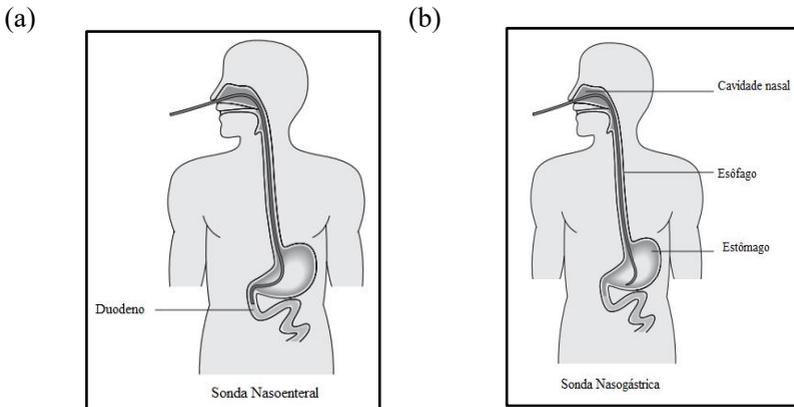
A escolha do local de inserção e a localização da porção distal da sonda dependem das características do paciente, levando em consideração alguns fatores como sua enfermidade, sua anatomia gastrointestinal, função e motilidade gástrica e intestinal e a duração provável da terapia nutricional enteral. A sonda pode ser inserida através da cavidade oral ou nasal e ter sua parte distal no estômago ou intestino (oro ou nasogástrica, oro ou nasoenteral, respectivamente). A sonda orogástrica é utilizada principalmente em cuidados de emergência ou intensivos para remoção de conteúdo gástrico. Já a sonda nasogástrica é utilizada principalmente para descompressão gástrica, para remoção de líquidos e gases da porção alta do sistema digestório. A escolha do posicionamento da sonda para administração de dieta dependerá das características do paciente. As sondas em posição gástrica, em geral, requerem pacientes com estômago com boa taxa de esvaziamento gástrico, sem obstrução ou fistula gastrointestinal (BANKHEAD et al., 2009; HINKLE; CHEEVER, 2016). Já o posicionamento entérico está mais indicado a pacientes com gastroparesia, refluxo e com risco de aspiração do conteúdo gástrico (BANKHEAD et al., 2009).

Não há um consenso entre o melhor local para o posicionamento da sonda, se gástrica ou no intestino delgado, mas são encontradas vantagens para um posicionamento ou outro. Quando comparadas a infusão de NE no estômago e no intestino delgado, há um consenso de que o intestino delgado é capaz de fornecer uma maior proporção de nutrientes. Além disso, a inserção da sonda até o intestino delgado pode funcionar como uma estratégia para ultrapassar algumas barreiras na provisão adequada de nutrientes, tais como a redução de interrupções na infusão da NE para procedimentos e a ocorrência de intolerância gástrica à NE. Em relação ao posicionamento gástrico, as vantagens estão no tempo de início de infusão de NE menor, principalmente em locais onde a inserção da sonda em posição entérica possui logística

dificultada e na redução do risco de obstrução da sonda, devido ao lúmen da sonda nasogástrica ser maior que o lúmen da sonda nasoenteral (SCHLEIN, 2016).

A inserção nasal ou oral da sonda pode ser realizada à beira do leito e o padrão ouro para a confirmação do posicionamento da sonda é a radiografia. A confirmação do posicionamento da sonda é mandatória previamente ao início da infusão da dieta enteral (BANKHEAD et al., 2009). Uma ilustração do posicionamento da sonda nasoenteral e nasogástrica é mostrada nas figuras 5a e 5b.

Figura 5 - Ilustração do posicionamento das sondas (a) nasoenteral e (b) nasogástrica no trato gastrointestinal.

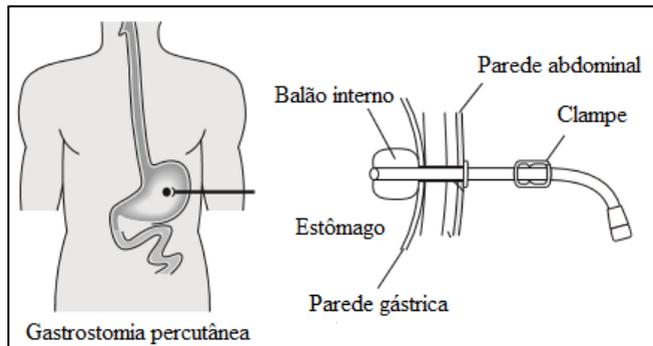


Fonte: Adaptada de White e Bradnan (2015).

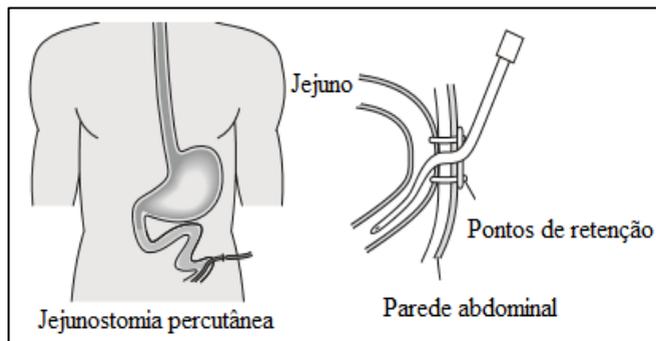
A escolha da sonda também está relacionada ao tempo de terapia nutricional enteral. Se a duração da terapia nutricional for de até seis semanas, podem ser empregadas sondas de inserção nasal ou oral em posição gástrica, duodenal ou jejunal. Em caso de terapia nutricional por tempo superior a seis semanas, as estomias estão indicadas, em posicionamento gástrico ou jejunal (WAITZBERG, 2009). A gastrostomia percutânea é um procedimento de inserção de uma sonda diretamente no estômago via parede abdominal. Assim como a sonda inserida por via nasal, a estomia também pode ser inserida diretamente no jejuno – jejunostomia – através de procedimento via parede abdominal (WHITE, BRADNAM, 2015). A gastrostomia e a jejunostomia percutânea estão demonstradas nas figuras 6(a) e 6(b), respectivamente (p. 45).

Figura 6 - Ilustração da (a) Gastrostomia percutânea e (b) Jejunostomia percutânea.

(a)



(b)



Fonte: Adaptado de White e Bradnan (2015).

2.2.2. Administração de medicamentos por sonda nasoenteral

Em pacientes cuja via oral não possa ser utilizada, dispositivos de acesso também são usados para a administração de medicamentos, concomitantemente a de nutrientes. (BANKHEAD et al., 2009). É importante salientar que os medicamentos administrados através de sonda precisam ter sua forma farmacêutica sólida alterada, os comprimidos triturados e as cápsulas de gelatina dura abertas com seu conteúdo disperso em água para posterior administração (WILLIAMS, 2008). Portanto, deve-se avaliar a necessidade de continuidade do

tratamento medicamentoso quando o mesmo precisará ser administrado através de sonda nasoenteral. A partir desta avaliação, outras vias de administração do medicamento devem ser propostas para que se torne viável a continuidade do tratamento, entre estas vias estão a via transdérmica, sublingual, retal ou parenteral. No entanto, o emprego destas vias pode ser limitado, devido às apresentações comerciais restritas, pelo custo ou mesmo pela condição clínica do paciente (WILLIAMS, 2008). Ao final desta avaliação e sendo o tratamento medicamentoso considerado necessário, o mesmo, então, deve ser avaliado quanto à administração através de sonda, assim como a manutenção de técnicas apropriadas de preparo deve ser observada para minimizar possíveis eventos adversos com a sonda (BANKHEAD et al., 2009; WILLIAMS, 2008).

Algumas preocupações com a administração de medicamentos através de sonda com posicionamento pós-pilórico foram discutidas por Mcintyre e Monk (2014) e dizem respeito à possibilidade de interação dos fármacos com componentes da NE; ao risco de reações adversas a medicamentos adicionais, principalmente em formas farmacêuticas líquidas, as quais apresentam osmolalidade muito superior a osmolalidade do TGI; e também ao sítio de absorção do fármaco, cuja mudança no local de absorção pode ocasionar aumento de toxicidade e falha terapêutica, o que pode ser crítico em fármacos anticonvulsivantes e com estreito índice terapêutico.

Considerando a complexidade da administração via sonda, a utilização de técnicas adequadas poderia auxiliar a minimizar problemas relacionados à obstrução da sonda, redução da eficácia terapêutica ou aumento da toxicidade dos medicamentos. Após uma intensa revisão da literatura acerca da prescrição, preparação, dispensação e monitoramento dos medicamentos, a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) reconheceu a ausência de informações que suportassem a administração de medicamentos por sonda nasoenteral. Diante disso, este órgão estabeleceu recomendações que pudessem minimizar tais problemas, como:

(i) não adicionar medicamentos diretamente às dietas enterais; quando houver mais de um medicamento a ser administrado, prepara-los separadamente para evitar possíveis incompatibilidades físico-químicas, eventos adversos com a sonda e mudança na resposta terapêutica;

(ii) antes de administrar os medicamentos, pausar a dieta e lavar a sonda com água, administrar os medicamentos separadamente procedendo a lavagem da sonda entre as administrações e, após finalizar, lavar a sonda novamente, com no mínimo 15 mL de água;

(iii) proceder o registro do volume de água administrado no prontuário do paciente; reiniciar a dieta imediatamente, exceto quando houver interação entre a dieta e o medicamento, podendo ser necessária uma pausa de trinta minutos ou mais;

(iv) sempre utilizar seringas de uso oral e identificadas com dizeres de “uso exclusivamente oral”; e,

(v) consultar o farmacêutico para receber orientações sobre a administração de medicamentos a pacientes em uso de nutrição enteral (BANKHEAD et al., 2009).

Apesar de tais recomendações, a administração de medicamentos através de sonda nasoenteral ainda é, em sua maior parte, um uso não descrito em bulas pelos fabricantes. Devido à insuficiência de informações oriundas dos próprios fabricantes, a prática deste tipo de administração tem sido investigada sob diversos aspectos, incluindo o perfil dos pacientes e das prescrições, e o preparo dos medicamentos.

Com o objetivo de descrever o uso de fármacos em pacientes com dieta enteral, Heineck, Bueno e Heydrich (2009) selecionaram aleatoriamente 315 pacientes entre adultos e pediátricos em uso de sonda nasoenteral em um Hospital Universitário. Destes, 296 (93,9%) possuíam algum medicamento prescrito através desta via, sendo que cerca da metade eram provenientes das unidades de oncologia e neurologia. Ao analisar as prescrições, os autores encontraram uma média de 5 medicamentos prescritos para administração por sonda por paciente, com 95% dos medicamentos usados na forma farmacêutica sólida, dos quais 72% eram comprimidos. Os fármacos mais prescritos foram omeprazol, 37,5% dos pacientes, paracetamol, 35,2% dos pacientes e captopril, 26,7% dos pacientes.

Em um estudo observacional, Carvalho et al. (2010) buscaram traçar o perfil dos pacientes que receberam terapia nutricional enteral, assim como os medicamentos prescritos e suas prováveis interações. Desta forma, analisaram prontuários de 200 pacientes que estiveram internados em clínicas médicas de um Hospital Universitário. Destes, 65 pacientes receberam medicamentos e nutrição enteral por meio de SNE. Os autores encontraram 48 medicamentos prescritos por esta via, com uma média de 4 medicamentos por paciente. Os fármacos mais prescritos por sonda foram captopril, lactulose e omeprazol. Para a maioria dos medicamentos foram prescritas formas farmacêuticas sólidas, para as formas farmacêuticas líquidas foi observado um uso em 16% das prescrições. Dos 48 medicamentos encontrados, 17 (33%) possuíam dados na literatura sobre suas possíveis interações com a nutrição. Vinte e oito (58%) medicamentos possuíam informações sobre

a sua viabilidade de administração por SNE. Dos 65 pacientes estudados, 62 apresentaram possibilidade de interações medicamentosas potenciais (95,4%).

Reis et al. (2010) tinham como objetivo descrever o perfil geral de utilização de fármacos em pacientes em uso de sonda de nutrição enteral. Para tanto, avaliaram prescrições de 24 pacientes, sendo 70,8% adultos e 29,2% pediátricos, encontrando 52 medicamentos diferentes prescritos, 27 em forma farmacêutica sólida e 25 em forma farmacêutica líquida. Esta proporção pode ser devido à inclusão de pacientes pediátricos no estudo. A maioria dos pacientes (58,3%) recebeu até cinco medicamentos por esta via e 4 (16,7%) precisaram realizar troca de sonda uma única vez. De acordo com os critérios destes autores, 65,4% das prescrições de medicamentos para administração através de sonda foram consideradas adequadas. Ao final, os autores sugeriram a elaboração de um guia que subsidie o uso seguro de medicamentos através de sonda nasoenteral ou mesmo um Procedimento Operacional Padrão, além da capacitação dos profissionais envolvidos.

Analisar o perfil da terapia medicamentosa administrada através de sonda nasoenteral foi o objetivo do trabalho de Silva et al. (2011). Eles investigaram de forma retrospectiva, seis meses de prescrições de uma unidade de clínica médica. De um total de 9975 prescrições, 319 foram selecionadas, pois atendiam aos critérios de inclusão (uso de medicamentos através de sonda nasoenteral). Estas prescrições correspondiam a 26 pacientes distintos. Foram encontrados 56 medicamentos, sendo que 49 eram em forma farmacêutica sólida. Cada paciente recebeu em média 4,1 medicamentos por sonda. Os grupos farmacológicos mais encontrados foram anti-hipertensivos (30,9%), anticonvulsivantes (10,0%) e antiulcerosos (7,0%), sendo que os fármacos que se destacaram foram o captopril, presente em 16,73% das prescrições, seguido pela fenitoína, presente em 6,78% das prescrições. Os autores destacaram a importância da utilização de formas farmacêuticas líquidas em detrimento da forma sólida na administração através de sonda, embora esta escolha também implique em limitações como a viscosidade, a osmolaridade e a concentração de sorbitol presente nestas formulações.

Com o objetivo de analisar o uso de medicamentos administrados por sonda em pacientes das unidades de terapia intensiva adulto e neonatal, de um hospital de ensino, Martins et al. (2013) realizaram um estudo descritivo, exploratório e quantitativo das prescrições de três tipos de Unidades de Terapia Intensiva (UTI), clínica, cirúrgica e neonatal, durante trinta dias, correspondendo um total de 572

prescrições. Dentre os medicamentos com forma farmacêutica de uso oral, 88,8% foram prescritos para administração por sonda, sendo que 11 tiveram restrição de uso. As formas farmacêuticas predominantes eram sólidas, com 60,6% das prescrições por sonda. Os autores concluíram que devido à alta frequência de medicamentos prescritos por esta via, aliada aos diferentes tipos de restrições que inviabilizam seu uso, há a necessidade da implantação de programas de educação continuada, bem como a criação de manuais educativos que busquem aprimorar o conhecimento dos profissionais envolvidos.

Basso e Pinheiro (2014) descreveram retrospectivamente, as intervenções farmacêuticas realizadas em um Centro de Terapia Intensiva. Os pacientes incluídos no estudo, correspondendo a 17 pacientes, faziam uso de medicamentos e dieta enteral através de sonda nasoenteral. Foram encontrados 42 medicamentos prescritos através desta via, com uma média de 7,8 medicamentos por paciente. Do total de medicamentos prescritos via sonda enteral, a maioria foi na forma sólida (85,7%). As intercorrências com as sondas mais encontradas no estudo foram obstrução e retirada pelo paciente, e estavam presentes em 8 pacientes. Segundo a análise realizada, 10 (23,8%) medicamentos poderiam estar envolvidos em potenciais interações fármaco-nutrição. No que diz respeito às intervenções farmacêuticas, foram realizadas 30 intervenções sobre a administração dos fármacos através de sonda, com taxa de aceitação de 78,95% entre a classe médica.

Godoi et al. (2016) tinham como objetivo descrever as fragilidades que estavam envolvidas na prática de prescrição, dispensação e administração de medicamentos através de sonda, assim como propor estratégias para minimizar os riscos relacionados a esta prática. Inicialmente, buscaram levantar os medicamentos sólidos orais padronizados e os avaliaram individualmente. A partir disto, conseguiram identificar que, dos 207 medicamentos sólidos orais padronizados, 71 não poderiam ser administrados via sonda. Este levantamento serviu como base para a elaboração de um manual de medicamentos administrados via sonda para uso institucional. Para identificar as principais fragilidades relacionadas à prescrição, os autores avaliaram por 7 dias todas as prescrições que continham medicamentos para administração por sonda e encontraram em 590 prescrições médicas avaliadas, 117 continham pelo menos um medicamento a ser administrado por esta via, para 42 pacientes distintos. Um total de 483 doses foram prescritas de 68 medicamentos diferentes, sendo que 78,16% eram medicamentos na forma sólida. Cada paciente recebeu em média 11 medicamentos por esta via. E, por fim,

para conhecer as dificuldades dos profissionais em relação à administração de medicamentos por esta via, foram realizadas entrevistas com as equipes de farmácia e enfermagem. Como resultado destas entrevistas, as equipes demonstraram falta de treinamento, as constantes dúvidas e, a falta de materiais de consulta para a execução segura e eficaz da farmacoterapia via sonda. O estudo evidenciou que ainda existem muitas dúvidas e fragilidades em relação à administração de medicamentos via sonda no âmbito hospitalar.

Tanto as formas sólidas quanto as formas líquidas apresentam limitações de administração via sonda nasoesférica. Em geral, a forma farmacêutica sólida é substituída pela líquida por se imaginar que esta apresentação seria mais bem tolerada pelo paciente. No entanto, nem sempre esta troca é válida, devido a efeitos indesejáveis que os excipientes das formas líquidas podem apresentar. É importante ressaltar que as formas líquidas não foram desenvolvidas para administração via sonda, mas sim para pessoas com dificuldade de deglutição e, por isso, possuem em sua composição excipientes que aumentem sua consistência e melhorem sua palatabilidade (KLANG; MCLYMONT; NG, 2013; WHITE; BRADNAM, 2015).

A osmolalidade das formas líquidas é um dos fatores de incompatibilidade fisiológica entre medicamentos e o trato gastrointestinal. As secreções do trato gastrointestinal apresentam uma osmolalidade de 100 a 400 mOsm/kg. Líquidos hiperosmolares no intestino delgado originários do estômago ou de uma sonda pode provocar diarreia hiperosmolar. Como solução para esta possível incompatibilidade, a diluição de formas farmacêuticas líquidas hiperosmolares para a faixa de 300 a 500 mOsm/kg pode reduzir o risco de diarreia induzida por medicamentos (WAITZBERG, 2009).

Klang, Mclymont e Ng (2013) investigaram a osmolalidade e o pH de 58 apresentações comerciais líquidas. Neste estudo, apenas uma apresentação comercial demonstrou ter osmolalidade próxima ao limite fisiológico (500 mOsm/kg). O restante apresentou osmolalidade acima deste valor. Quanto ao pH quase todas as apresentações líquidas eram um pouco ácidas. Neste caso, o pH abaixo de 4,5 das apresentações líquidas em contato com a dieta enteral poderia ocasionar a formação de precipitados com consequente obstrução da sonda. No entanto, os autores demonstraram em seu ensaio que nem todas as soluções com pH ácido formaram precipitado, demonstrando que a obstrução da sonda devido a interações entre a dieta enteral e medicamentos, nem sempre está relacionado ao pH do medicamento.

Para a administração de formas farmacêuticas sólidas através de

sonda nasoenteral, há necessidade de alteração destas formas farmacêuticas; comprimidos são triturados e misturados à água e cápsulas são abertas, com seu conteúdo removido e diluído em água (WILLIAMS, 2008). No entanto, ao alterar a forma farmacêutica inicial, os processos de liberação/dissolução, absorção, metabolismo e eliminação do fármaco, com conseqüente ação farmacológica tornam-se imprevisíveis (CHICHARRO et al., 2012). Isto ocorre principalmente com os comprimidos com revestimento entérico, com liberação sustentada ou liberação controlada (MATYSIAK-LUSNIA, 2014). Comprimidos de liberação prolongada ou com revestimento entérico tem o perfil farmacocinético do princípio ativo modificado quando triturados, o que pode resultar em excessivos picos de concentração plasmática e conseqüente efeitos adversos (WILLIAMS, 2008). Além disso, alguns fármacos apresentam propriedades como sensibilidade à luz e à água, que podem contribuir para a sua degradação, durante o processo de trituração para administração por sonda (BOWMAN, 2007).

Aliado a isto, quando duas ou mais formas farmacêuticas são trituradas concomitantemente, o risco que ocorra reações químicas entre os diferentes fármacos é alto, enquanto que para formas farmacêuticas líquidas, podem ocorrer alterações na estabilidade e solubilidade. Esta conduta pode levar a incompatibilidades e alterações na resposta ao tratamento farmacológico (BANKHEAD et al., 2009).

Para auxiliar na escolha da forma farmacêutica, Lohmann et al. (2015) organizaram um algoritmo que busca facilitar a transição da prescrição de medicamentos em uso na atenção primária para a atenção terciária que poderiam ser utilizados através de sonda. Este algoritmo foi aplicado em uma unidade de internação para pacientes com doenças orais e buco-maxilo-faciais que eram admitidos em uso de sonda nasoenteral ou que poderiam necessitar de sonda durante o período de internação. O algoritmo prevê que, na admissão hospitalar, cada medicamento deve ser avaliado individualmente na busca do mesmo fármaco com uma forma farmacêutica que seja padronizada pela instituição hospitalar e que seja adequada para ser administrada através de sonda nasoenteral. Nos casos de adequação de formas sólidas de liberação sustentada ou prolongada para formas farmacêuticas líquidas, comprimidos de liberação imediata ou mesmo administração endovenosa, o algoritmo recomenda que sejam feitos ajustes de dose.

Os processos de preparo e administração de medicamentos para uso em sonda ficam, frequentemente, sob a responsabilidade das equipes de enfermagem e, principalmente, com as profissionais de nível médio. Pesquisas envolvendo o preparo e administração de medicamentos por

esta via são de cunho observacional. Os aspectos mais observados nos preparos de medicamentos para administração através de sondas são a trituração de vários medicamentos ao mesmo tempo, trituração de comprimidos de maneira insuficiente, restando partículas de diferentes tamanhos e a falta de diluição de formas farmacêuticas líquidas. Já na administração dos medicamentos, é observada principalmente a falta de lavagem da sonda, tanto antes, quanto entre a administração dos medicamentos, e também após (RAMOS et al., 2012, LISBOA; SILVA; MATOS, 2013, HEYDRICH; HEINECK; BUENO, 2009).

Ramos et al. (2012) observaram 26 técnicos e auxiliares de enfermagem no preparo de 45 medicamentos, em sua maior parte em formas farmacêuticas sólidas (69%). Entre as etapas de preparo e administração avaliadas estavam se a trituração dos fármacos era realizada isoladamente ou se havia mistura e se havia lavagem da sonda entre a administração dos medicamentos. Para o primeiro processo, apenas 8 (31%) profissionais observados realizavam a trituração dos comprimidos separadamente. Na lavagem da sonda entre as administrações de medicamentos, somente 6 (23%) profissionais realizavam o procedimento. Para Heydrich, Heineck e Bueno (2009) os achados foram semelhantes. Neste estudo observacional com 60 auxiliares de enfermagem, apenas 4 realizavam a trituração dos comprimidos separadamente, sendo que a trituração ocorreu em 90% dos preparos e, somente 3 realizavam a lavagem da sonda antes e depois da administração dos medicamentos, a lavagem entre as administrações não foi citada.

Em outro estudo observacional de 350 preparos de medicamentos para administração através de sonda, a trituração de formas farmacêuticas sólidas foi considerada insuficiente para 39,87% dos preparos. Em 39,25% houve mistura entre medicamentos durante a trituração e trituração indevida para 5,6% dos preparos observados. Já durante a observação da administração dos medicamentos através de sondas foram salientados dois aspectos, a pausa da dieta quando havia possibilidade de interação fármaco-dieta e a lavagem da sonda. Em 350 doses administradas observadas, 125 necessitariam de pausa devido à possível interação fármaco-dieta. No entanto, em 116 administrações de medicamentos não foi observada a pausa. No que diz respeito à lavagem da sonda, todos os profissionais lavaram a sonda entre e após as administrações de medicamentos, porém em 94,28% das administrações, a sonda não foi lavada antes da administração dos medicamentos (LISBOA; SILVA; MATOS, 2013).

Entre os eventos adversos que podem ocorrer com o uso de sonda

nasoenteral que estão elencados pela ASPEN está a obstrução da sonda, que é uma complicação mecânica que pode ter relação com a administração de medicamentos através da mesma via, dentre outros fatores (BANKHEAD et al., 2009). A obstrução da sonda, evento que pode ocasionar a troca da mesma, pode ocorrer devido à deposição de soluções e fragmentos de medicamentos na parede da sonda, além de precipitação da dieta ou solução de medicamento, ocasionada por incompatibilidade físico-química (PRABHAKARAN et al., 2012). Heineck, Bueno e Heydrich (2009) constataram uma relação direta entre o número de medicamentos administrados por esta via, o número de administrações diárias de medicamentos por esta via e o número de trocas de sonda. Neste estudo, os autores evidenciaram que quando um paciente recebia mais de 5 fármacos através de sonda a possibilidade de troca de sonda era 4,8 vezes maior, já quando o paciente recebia mais de 13 administrações diárias de medicamentos via sonda, a possibilidade de troca era 5,3 vezes maior.

Entre as formas de infusão de dieta enteral mais frequentes para pacientes hospitalizados, está a infusão contínua, através de bombas de infusão. Este tipo de infusão interfere na administração de medicamentos, podendo ocasionar interações entre o fármaco e nutrientes, e também interferir em outros procedimentos de cuidados (BANKHEAD et al., 2009). A interação entre fármaco e nutriente é um tipo de interação medicamentosa na qual pode ocorrer alteração na resposta farmacológica de um medicamento devido à presença de um nutriente ou alteração na atividade de nutriente devido à presença do fármaco. Por este motivo, há necessidade de monitorar a resposta terapêutica e realizar ajustes de dose dos fármacos e/ou de horários de administração de fármacos e dieta enteral com o objetivo de atingir as metas terapêuticas (REIS et al., 2014). Nos estudos sobre a utilização de sonda nasoenteral em ambiente hospitalar também foi evidenciado um número considerável de interações entre fármacos e nutrientes. Estas interações encontram-se sumarizadas no quadro 3 (p. 54).

Quadro 3 - Fármacos que possuem interação com nutrição enteral, relatados na literatura.

(continua)

Fármaco	Interação	Referência
Acetilcisteína	Devido o seu pH ácido (< 3,5), é necessário interromper a NE 1h antes da administração.	BASSO; PINHEIRO (2014)
Atenolol	Administração com NE pode reduzir absorção em 20%.	BASSO; PINHEIRO (2014)
Captopril	Administração junto com NE reduz a absorção de até 30-40%.	BASSO; PINHEIRO (2014)
Carbamazepina	Ligação do fármaco a proteínas da NE, reduzindo sua absorção e aumentando a aderência à sonda.	CARVALHO et al. (2010); BASSO, PINHEIRO (2014).
Ciprofloxacino	Em contato com os cátions da nutrição, precipita e há redução da sua absorção.	CARVALHO et al. (2010)
Cloreto de potássio	Pode haver interação física com a NE se o suplemento não for diluído, podendo resultar na precipitação da dieta.	BASSO; PINHEIRO (2014)
Diazepam	Resulta no aumento da biodisponibilidade na presença de alimentos	BASSO; PINHEIRO (2014)
Fenitoína	Se for misturado aos nutrientes, altera-se a solubilidade do fármaco e sua concentração. Administração concomitante com NE reduz absorção de 35 a 80% por complexação com caseinatos e íons.	CARVALHO et al. (2010); MARTINS et al. (2013); REIS et al. (2014)
Fosfato sódio monobásico e dibásico para enema	Incompatibilidade física com NE.	BASSO; PINHEIRO (2014)
Hidralazina	Há decréscimo de absorção e concentração do fármaco.	CARVALHO et al.(2010).

Quadro 3 - Fármacos prescritos que possuem interação com nutrição enteral, relatados na literatura.

(conclusão)

Fármaco	Interação	Referência
Hidroclortiazida	Administração concomitante com NE reduz absorção.	MARTINS et al. (2013)
Lactulose	Ao se misturar com a nutrição enteral, altera a absorção dos nutrientes e produz precipitação.	CARVALHO et al. (2010)
Levotiroxina	Deve ser administrado em jejum.	REIS et al. (2014);BASSO; PINHEIRO (2014).
Nimodipino	Administração concomitante com NE reduz absorção.	MARTINS et al. (2013)
Óleo mineral	Pode aderir à sonda e gradualmente decrescer a luz, favorecendo a adesão da dieta	BASSO; PINHEIRO (2014)
Varfarina	Pode interagir com a vitamina K da nutrição.	CARVALHO et al. (2010); MARTINS et al. (2013); REIS et al. (2014).

3. METODOLOGIA

3.1. TIPO E LOCAL DE ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal de abordagem quantitativa. Foram incluídos no estudo pacientes internados na Clínica Médica I do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina no período de 01 de julho a 31 de dezembro de 2015 que fizeram uso de medicamentos através de sonda nasoesférica. O Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) foi fundado em 1980 e atende exclusivamente usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). É um hospital referência no estado, além de ser o único hospital federal em Santa Catarina (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR POLYDORO ERNANI DE SÃO THYAGO, 2018). O HU/UFSC é um Hospital Geral, que tem por finalidade além da assistência, constituir-se em espaços de educação, formação de recursos humanos, pesquisa e avaliação de tecnologias em saúde (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA, 2015).

A Clínica Médica I do HU/UFSC possui 21 leitos, entre masculinos e femininos. No período de realização deste estudo, a clínica estava restrita como uma unidade de isolamento, sendo os pacientes oriundos da Unidade de Terapia Intensiva, de outras clínicas de internação, como a Clínica Médica II e as Clínicas Cirúrgicas, e da Emergência Adulta.

3.2. ETAPAS DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada em locais e momentos distintos.

(i) Etapa 1:

Inicialmente, no setor de Farmácia do hospital, foi realizado o levantamento dos prontuários dos pacientes que continham medicamentos prescritos para administração através de sonda. Para isso foi utilizado o formulário de pesquisa 1 (Apêndice A), no qual foram elencados números de prontuário, nomes dos pacientes e se a prescrição continha ou não medicamentos prescritos por via SNE.

Em um segundo momento, no setor de prontuário do paciente (SPP), cada prontuário elencado no formulário 1 foi analisado para que o formulário de pesquisa 2 (Apêndice B) fosse preenchido com os dados correspondentes a sexo, idade, motivo de internação, comorbidades, tempo de internação hospitalar, tempo de internação na clínica médica I,

tempo de uso de sonda nasoenteral na clínica médica I, posicionamento da sonda, eventos adversos relacionados ao uso da sonda, medicamentos prescritos e suas formas farmacêuticas, bem como o desfecho clínico de cada paciente.

Os medicamentos prescritos para administração via SNE foram agrupados em classes terapêuticas farmacológicas de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), que classifica as substâncias ativas conforme órgãos ou sistemas biológicos que atuam e quanto às formas farmacêuticas prescritas, bem como foram estimadas as proporções de medicamentos prescritos via SNE e por outras vias de administração de medicamentos.

(ii) Etapa II:

A segunda etapa consistiu na avaliação da adequabilidade da administração dos medicamentos prescritos via SNE. Para isso, foi realizada uma revisão em literatura das restrições de uso dos medicamentos através desta via; assim como a classificação biofarmacêutica e de índice terapêutico destes fármacos; além da busca em literatura das possíveis interações dos fármacos prescritos com a dieta enteral.

As bases pesquisadas foram: *World Healthy Organisation* (WHO): https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, *Pubmed* (*National Center for Biotechnology Information*), *DrugReax System do Micromedex® Healthcare 2.0*, bulário eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), além de fontes secundárias.

3.3. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Foram avaliados prontuários de pacientes maiores de 18 anos, que estiveram internados por mais de 48 horas na Clínica Médica I do HU/UFSC. Foram excluídos os pacientes que foram internados no período anterior ao início do estudo ou que tiveram desfecho no período posterior ao término do período de estudo; pacientes com informações divergentes entre prescrição médica e prontuário; e pacientes com jejunostomia ou gastrostomia.

3.4. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina (CEP/UFSC), sob o parecer nº 1.721.231. Foi conduzido respeitando os aspectos éticos previstos na Resolução Nº 466/2012 (BRASIL, 2012). Este estudo teve grau de risco

mínimo, pois foi realizado de forma descritiva e retrospectiva a partir de condutas já tomadas pela equipe multiprofissional da unidade, não possibilitando à pesquisadora nenhum tipo de intervenção que pudesse alterar quaisquer condutas da equipe multiprofissional.

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados em planilhas e gráficos no programa Microsoft Excel 2010 e analisados estatisticamente através do programa de análise MedCalc, versão 12.3.0.0 (MedCalc Software bvba 1993-2012, Bélgica).

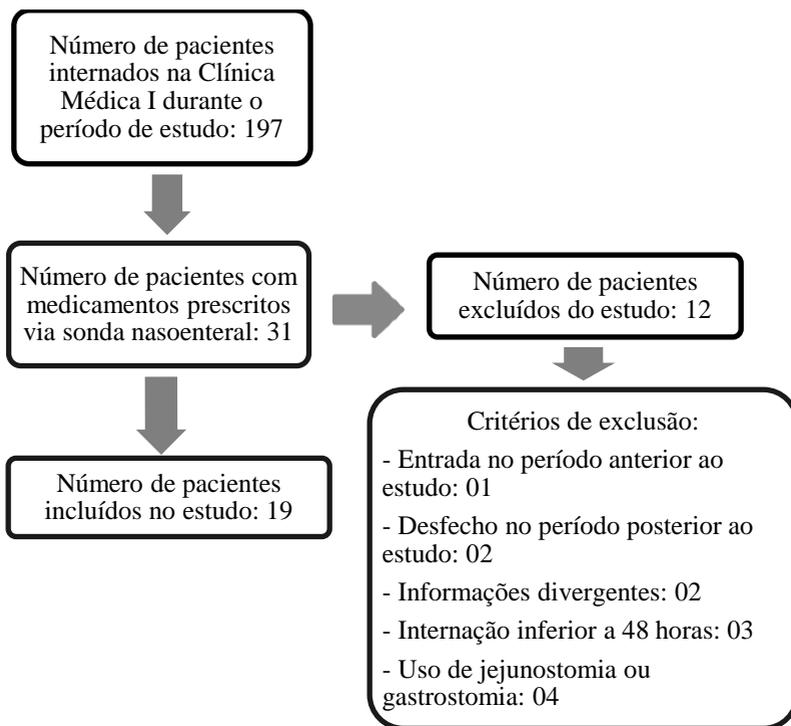
As variáveis categóricas foram apresentadas em frequência relativa e as numéricas em mediana, devido à submissão ao teste de Shapiro-Wilk rejeitar a normalidade. As comparações das variáveis numéricas foram realizadas pelo teste de correlação de Spearman, considerando valor significativo um valor de $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DOS PRONTUÁRIOS – ETAPA 1

O presente trabalho teve como objetivo avaliar as prescrições para administração de medicamentos por sonda nasoenteral e, assim, contribuir para a tomada de decisões quanto à administração de medicamentos em ambiente hospitalar, buscando a efetividade da terapia medicamentosa, sem riscos ao paciente. Durante o período de estudo, 197 pacientes deram entrada na unidade de Clínica Médica I, conforme dados obtidos junto ao SPP do hospital. No primeiro levantamento realizado, 31 prontuários tinham prescrição de medicamentos para serem administrados via sonda nasoenteral e, conforme critérios de exclusão no estudo, 19 pacientes tiveram seus prontuários analisados (figura 7).

Figura 7 - Seleção da amostra para o estudo.

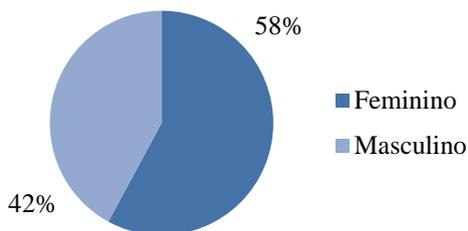


Fonte: Autoria própria.

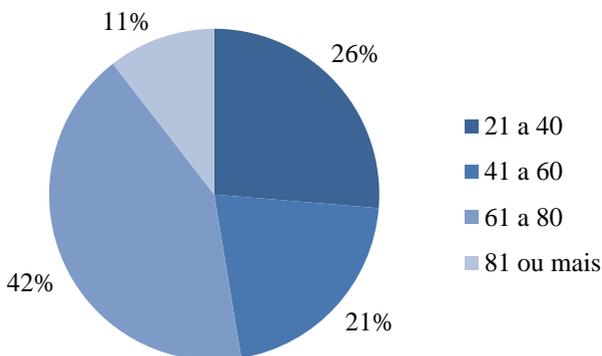
Dos 19 pacientes incluídos no estudo, 42,1% eram do sexo masculino e 57,9% eram do sexo feminino. Em relação à idade, a maior parte possuía entre 61 e 80 anos (42%), seguida da faixa etária de 21 e 40 anos (26%), da faixa etária de 41 a 60 anos (21%) e, por fim, dos pacientes com mais de 81 anos (11%), figuras 8(a) e 8(b). A faixa etária predominante encontrada foi superior à encontrada em estudo semelhante que avaliou as prescrições de pacientes em Clínicas Médicas de outro Hospital Universitário, na qual com 23% dos pacientes apresentavam idade acima de 60 anos (CARVALHO et al., 2010).

Figura 8 - Distribuição dos pacientes selecionados quanto ao (a) sexo e (b) faixa etária.

(a)



(b)

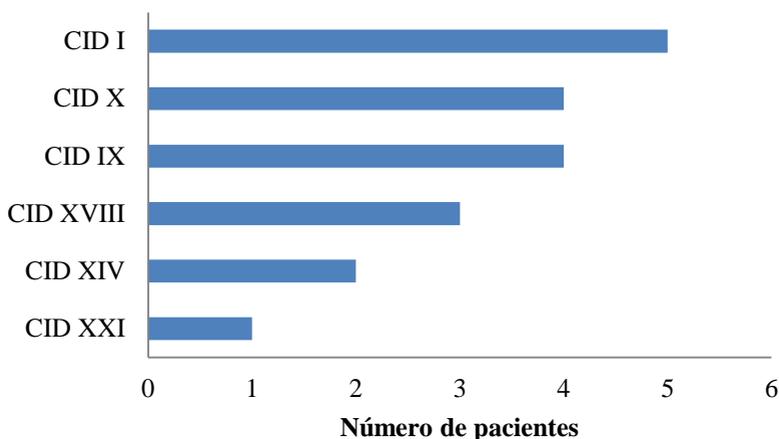


Fonte: Autoria própria.

Para classificar os motivos de internação, foi utilizado o sistema adotado pelo Ministério da Saúde (MS), o qual emprega a Classificação

Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) com finalidade de padronizar e catalogar as diferentes patologias. Na figura 9 estão relacionadas as classes CID -10 aos quais os pacientes apresentaram no momento da internação hospitalar (OMS, 2008). Predominaram as doenças infecciosas e parasitárias, doenças do aparelho respiratório e circulatório com 68,4% (N=13) dos pacientes estudados. Este resultado pode estar relacionado à característica da Clínica Médica I do HU/UFSC ter se tornado uma unidade de isolamento e a grande maioria dos pacientes serem oriundos da UTI do hospital (73,7%).

Figura 9 - Prevalência das doenças no momento de internação hospitalar conforme CID-10 (OMS, 2008).



CID I: algumas doenças infecciosas e parasitárias;

CID X: doenças do aparelho respiratório;

CID IX: doenças do aparelho circulatório;

CID XVIII: sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte;

CID XIV: doenças do aparelho geniturinário;

CID XXI: fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde.

Fonte: Autoria própria.

Os pacientes avaliados apresentavam doenças concomitantes às causas que motivaram sua internação, foram encontradas 29 doenças

diferentes, sendo que a mediana nos 19 pacientes avaliados foi de 3. Destacaram-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS) presente em 9 pacientes, HIV/AIDS presente em 5 pacientes e diabetes mellitus (DM) presente em 4 pacientes e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em 3 pacientes. As comorbidades encontradas, os números de pacientes e respectivos percentuais estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Comorbidades encontradas nos pacientes estudados com sua respectiva frequência.

Comorbidades	Pacientes	
	N	%
Hipertensão arterial sistêmica	9	47,4
HIV/AIDS	5	26,3
Diabetes mellitus	4	21,0
Insuficiência cardíaca congestiva	3	15,8
Doença pulmonar obstrutiva crônica; Epilepsia; Hipotireoidismo; Transtorno devido a uso de substância; Tuberculose.	2	10,5
Outras comorbidades	1	5,2

Fonte: Autoria própria.

A avaliação e indicação da terapia nutricional são realizadas por profissionais nutricionistas, seguindo padrões e recomendações de sociedades e associações internacionais com indicações específicas para determinadas patologias. Como parte integrante dos prontuários estudados, foram encontradas prescrições e evoluções realizadas por profissionais nutricionistas, no entanto, a indicação do uso da terapia nutricional não estava descrita claramente, ou estava descrita em linguagem específica, o que pode ter dificultado a interpretação e coleta deste dado. Apesar disto, foi possível perceber que os pacientes apresentavam algum grau ou risco de desnutrição.

O tempo de permanência hospitalar foi de no mínimo 10 e no máximo de 95 dias, com uma mediana de 41 dias. O tempo de permanência de internação na unidade de Clínica Médica I foi de no mínimo de 3 e no máximo de 60 dias, com mediana de 10 dias. O tempo

de uso de sonda na clínica médica variou de 2 a 37 dias, com uma mediana de 7 dias. Em apenas um paciente o posicionamento da sonda foi inicialmente na porção gástrica, permanecendo 18 dias neste posicionamento, quando foi trocada pela sonda de posição enteral. Os demais pacientes tiveram a sonda em posição enteral durante todo o período de internação na Clínica Médica I.

A relação entre medicamentos prescritos via SNE e o tempo de internação, em dias, na Unidade de Clínica Médica foi avaliada usando a correlação de Spearman. Neste caso, houve uma associação entre o número de medicamentos prescritos por SNE com o tempo de internação na unidade, com o coeficiente de correlação, $\rho=0,635$ (intervalo de confiança de 0,255 – 0,846 e $p=0,0035$), demonstrando que o número de medicamentos prescritos através de SNE pode aumentar no tempo de internação do paciente. Invariavelmente, o número de medicamentos prescritos pode indicar o estado clínico do paciente, bem como se o mesmo apresenta maior número de comorbidades e/ou comorbidades mais graves.

Foram considerados eventos adversos com a sonda nasoenteral: as trocas de sonda, as saídas inadvertidas e as obstruções da sonda. O total de eventos adversos foi de 34, conforme apresentado na tabela 2 (p. 66). As trocas de sonda ocorreram em seis pacientes, assim como as saídas inadvertidas da sonda. As trocas de sonda tiveram uma frequência de 19 vezes, sendo que em um paciente ocorreram 9 vezes. As saídas inadvertidas ocorreram em 14 vezes, das quais seis em um único paciente. A obstrução da sonda pode ser ocasionada pela deposição de partículas da forma farmacêutica na parede da sonda, assim como a deposição de líquidos viscosos ou lipofílicos. A obstrução de sonda ocorreu com apenas um paciente.

Para Carvalho et al. (2010), a frequência de obstruções e retiradas inadvertida de sondas ocorreram em 18,5% dos pacientes para ambos eventos. Corroborando com estes dados, Heineck, Bueno e Heydrich (2009) comprovaram uma relação direta entre o número de trocas de sonda e o número de medicamentos administrados por esta via, com Odds Ratio de 4.8 para troca de sonda em pacientes com mais de 5 medicamentos administrados por esta via, aumentando para 5.3 em pacientes com mais de 13 administrações de medicamentos por esta via por dia.

Tabela 2 - Eventos adversos com sonda nasoenteral nos pacientes estudados.

Eventos adversos	Frequência (%)	
	No.	(%)
Trocas de sonda	19	55,9
Saídas inadvertidas	14	41,2
Obstrução	1	2,9
Total	34	100

Fonte: Autoria própria.

O total de medicamentos prescritos, incluindo todas as vias de administração, foi 122, sendo 69 fármacos por SNE em 68 especialidades farmacêuticas distintas, e 53 por outras vias (via subcutânea, via endovenosa e via oral). Dos 69 fármacos via SNE, 61 eram em forma farmacêutica sólida, sendo que 11 destes encontravam-se em 5 associações distintas. A tabela 3 (p.67) traz uma relação dos fármacos prescritos via SNE organizados conforme a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) (WHO, 2016) com sua respectiva dosagem e forma farmacêutica prescrita (ANVISA, 2017) e, na terceira coluna, o número de pacientes que possuíam prescrição dos referidos fármacos.

Na avaliação individual dos prontuários, a mediana de fármacos prescritos via SNE foi 6, com o mínimo de 1 e máximo de 23. Já para outras vias a mediana ficou em 8, mínimo de 1 e máximo de 20 fármacos prescritos. Foram calculadas as proporções individuais entre as vias de administração – SNE e outras vias. A média encontrada foi para administração através SNE foi de 43,4%, já para outras vias de administração foi de 56,6%.

Tabela 3 - Classificação ATC das especialidades farmacêuticas prescritas via SNE, forma farmacêutica prescrita e número de pacientes. (WHO, 2016; ANVISA, 2017). (continua)

Classificação ATC	Forma Farmacêutica	Número de Pacientes
A: Trato alimentar e metabolismo		20
Cloreto de potássio 60mg/mL	Xarope	2
Escopolamina (Butilbrometo) 10mg	Drágea	3
Lactulose 667mg/mL	Xarope	3
Loperamida (cloridrato) 2mg	Comprimido	1
Metoclopramida (cloridrato) 10mg	Comprimido	1
Óleo mineral	Óleo	2
Omeprazol 20mg	Cápsula com microgrânulos de liberação retardada	5
Ondansetron (cloridrato) 8mg	Comprimido revestido	1
Ranitidina (cloridrato) 150mg	Comprimido revestido	1
Tiamina (cloridrato) 300mg	Comprimido revestido	1
B: Sangue e órgãos hematopoiéticos		6
Ácido acetilsalicílico 100mg	Comprimido	3
Clopidogrel (bissulfato) 75mg	Comprimido revestido	1
Varfarina sódica 5mg	Comprimido	2
C: Sistema Cardiovascular		26
Amiodarona (cloridrato) 100mg	Comprimido	2

Tabela 3 - Classificação ATC das especialidades farmacêuticas prescritas via SNE, forma farmacêutica prescrita e número de pacientes. (WHO, 2016; ANVISA, 2017). (continuação)

Classificação ATC	Forma Farmacêutica	Número de Pacientes
Anlodipino (besilato) 5mg	Comprimido	3
Atenolol 25mg	Comprimido	2
Carvedilol 3,125mg	Comprimido	1
Clonidina (cloridrato) 0,200mg	Comprimido	4
Enalapril (maleato) 10mg	Comprimido	1
Espironolactona 50mg	Comprimido	1
Furosemida 40mg	Comprimido	2
Hidralazina (cloridrato) 50mg	Comprimido	3
Isossorbida (mononitrado) 20mg	Comprimido	3
Sinvastatina 20mg	Comprimido revestido	4
H: Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulina		7
Levotiroxina sódica 75mcg	Comprimido	3
Prednisona 20mg	Comprimido	4
J: Anti-infecciosos para uso sistêmico		18
Aciclovir 200mg	Comprimido	1
Azitromicina diidratada 1g	Comprimido revestido	1
Ciprofloxacino (cloridrato) 500mg	Comprimido revestido	1

Tabela 3 - Classificação ATC das especialidades farmacêuticas prescritas via SNE, forma farmacêutica prescrita e número de pacientes. (WHO, 2016; ANVISA, 2017). (continuação)

Classificação ATC	Forma Farmacêutica	Número de Pacientes
Darunavir 600mg	Comprimido revestido	1
Fluconazol 100mg	Cápsula	1
Lamivudina 150mg	Comprimido revestido	1
Lamivudina 3000mg/Tenofovir (fumarato) 300mg/ Efavirenz 600mg	Comprimido revestido	1
Levofloxacino 500mg	Comprimido revestido	1
Lopinavir 200mg/ Ritonavir 50mg	Comprimido revestido	1
Metronidazol 250mg	Comprimido revestido	1
Raltegravir potássico 400mg	Comprimido revestido	1
Rifampicina 150mg/Isonizida 75mg/ Pirazinamida 400mg/Etambutol (cloridrato) 275mg	Comprimido revestido	1
Ritonavir 100mg	Comprimido revestido	1
Sulfadiazina 500mg	Comprimido	1
Sulfametoxazol 400mg/ Trimetoprima80mg	Comprimido	2
Tenofovir (fumarato) 300mg	Comprimido revestido	1
Tenofovir (fumarato) 300mg/ Lamivudina300mg	Comprimido revestido	1
M: Sistema músculo esquelético		1
Ciclobenzaprina (cloridrato) 10mg	Comprimido revestido	1

Tabela 3 - Classificação ATC das especialidades farmacêuticas prescritas via SNE, forma farmacêutica prescrita e número de pacientes. (WHO, 2016; ANVISA, 2017). (continuação)

Classificação ATC	Forma Farmacêutica	Número de Pacientes
N: Sistema nervoso		26
Carbamazepina 200mg	Comprimido	1
Clobazam 20mg	Comprimido	1
Clonazepam 2mg	Comprimido	1
Clonazepam 2,5mg/mL	Solução oral	1
Diazepam 5mg	Comprimido	1
Dipirona sódica 500mg	Comprimido	1
Fenitoína 100mg	Comprimido	2
Haloperidol 5mg	Comprimido	1
Haloperidol 2mg/mL	Solução oral	2
Hidroxizine (dicloridrato) 25mg	Comprimido	2
Oxcarbazepina 600mg	Comprimido revestido	1
Paracetamol 200mg/mL	Solução oral	1
Piridostigmina (brometo) 60mg	Comprimido	1
Risperidona 2mg	Comprimido revestido	1
Sertralina (cloridrato) 50mg	Comprimido revestido	3
Sulpirida 50mg	Cápsula	1
Tioridazina (cloridrato) 100mg	Drágea	1

Tabela 3 - Classificação ATC das especialidades farmacêuticas prescritas via SNE, forma farmacêutica prescrita e número de pacientes. (WHO, 2016; ANVISA, 2017). (conclusão)

Classificação ATC	Forma Farmacêutica	Número de Pacientes
Tramadol (cloridrato) 50mg	Cápsula	2
Valproato de sódio 50mg/mL	Xarope	2
P: Produtos antiparasitários		5
Albendazol 400mg	Comprimido	1
Ivermectina 6mg	Comprimido	3
Pirimetamina 50mg	Comprimido	1
R: Sistema respiratório		1
Prometazina (cloridrato) 25mg	Comprimido revestido	1
V: Vários		3
Ácido folínico 15mg	Comprimido	3

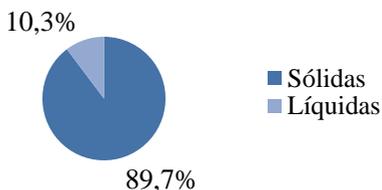
Fonte: Autoria própria.

Como ilustrado na tabela 3, os fármacos mais prescritos pertenciam às classes para o sistema cardiovascular e para o sistema nervoso central, aparecendo 26 vezes cada, os fármacos que se destacaram foram a clonidina e a sinvastatina, com prescrição para 4 pacientes cada e haloperidol e sertralina, com prescrição para 3 pacientes cada. A terceira classe mais prescrita foi de fármacos para o trato alimentar e metabolismo, aparecendo 20 vezes, com destaque para o omeprazol com 5 pacientes prescritos. A clonidina apresenta baixo índice terapêutico e, por este motivo, necessita acompanhamento dos níveis pressóricos do paciente, já a sinvastatina possui hipromelose em sua formulação, excipiente que sofre intumescimento na presença de água. Já o haloperidol solução apresenta pH ácido o que pode levar a precipitação do fármaco e conseqüente falha terapêutica (SILVA et al., 2011). A sertralina possui restrições para administração, pois pode causar obstrução na sonda (LIMA; NEGRINI, 2009). Em relação ao omeprazol, cuja apresentação é em cápsulas com microgrânulos de liberação retardada, um dos objetivos de seu revestimento seria a proteção da acidez gástrica, mas devido à posição entérica da sonda, o preparo de uma suspensão com a partir dos grânulos com solução de bicarbonato de sódio a 8,4% está permitida (LISBOA; SILVA; MATOS, 2013).

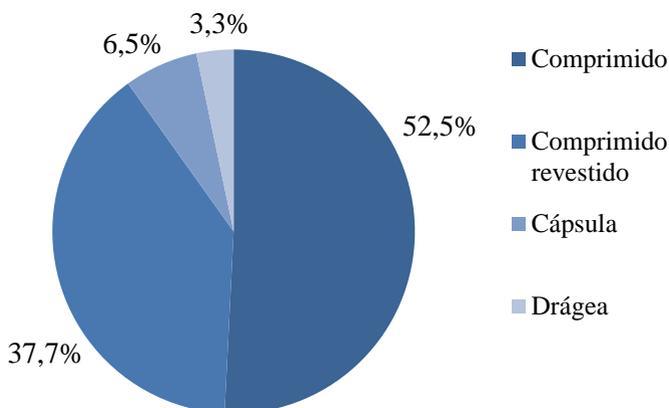
As formas farmacêuticas encontradas nas especialidades farmacêuticas para serem administradas através de sonda nasoentérica foram: formas farmacêuticas sólidas - 89,7% - comprimidos convencionais (52,5%), comprimidos revestidos (37,7%), drágeas (3,3%) e cápsulas de gelatina dura (6,5%), sendo que um dos fármacos, o omeprazol, possuía apresentação em cápsula com grânulos de liberação retardada; formas farmacêuticas líquidas - 10,3% - sendo empregadas unicamente as soluções (figura 10, p. 73).

Figura 10 - Classificação das prescrições por sonda nasoenteral conforme (a) forma de apresentação (sólida ou líquida) e (b) tipo de forma farmacêutica sólida.

(a)



(b)



Fonte: Autoria própria.

A administração de medicamentos líquidos por sonda tem sido descrita na literatura como sendo preferível a formas sólidas. Entretanto, cuidados devem ser tomados quanto à osmolalidade destas preparações. A osmolalidade das secreções do TGI varia de 100 a 400 mOsm/kg. Diarreia, cólica, distensão abdominal e vômitos podem ocorrer com a administração de líquidos hiperosmolales e recomenda-se que a medicação seja diluída com 10 a 30 mL de água antes da administração. Dos medicamentos líquidos prescritos, a solução de paracetamol (> 5000 mOsm/kg), Xarope de Cloreto de potássio (1600 mOsm/kg), Xarope de lactulose (3600 mOsm/kg) foram identificadas como sendo

hiperosmolares (BECKWITH et al., 2004, LISBOA; SILVA; MATOS, 2013). Além disso, foi relatada a administração de óleo mineral para tratamento de constipação. O óleo mineral é uma mistura de hidrocarbonetos líquidos, obtidos do petróleo, indigerível e apenas parcialmente absorvidos. Recomenda-se sua administração com o estômago vazio ou duas horas antes das refeições. No entanto, o óleo mineral não deve ser administrado por sonda, pois se adere a ela e obstrui a via quando misturados com fluidos (LISBOA; SILVA; MATOS, 2013; BASSO; PINHEIRO, 2014).

Apesar da administração de líquidos ser preferível, a maior parte nos medicamentos prescritos para administração por sonda encontrava-se na forma sólida (89,7%). Em geral, esta proporção é encontrada nos estudos observacionais de utilização de sonda para administração de medicamentos (CARVALHO et al., 2010; RODRIGUES et al., 2014). Para administração, comprimidos precisam ser triturados e cápsulas precisam ter seu conteúdo removido, o que tem causado erros no uso destes medicamentos. Em princípio, comprimidos simples podem ser triturados com certa segurança. No entanto, comprimidos sublinguais, entéricos, de liberação prolongada ou retardada não podem ser triturados, pois visto que foram desenvolvidos de modo a produzir um perfil de liberação específico, a sua trituração pode levar a níveis plasmáticos erráticos ou indesejáveis (BECKWITH et al., 2004).

Dentre as formas sólidas, a maioria era de comprimidos simples (52,5%). O uso de formas farmacêuticas de liberação prolongada não foi encontrado neste trabalho. No entanto, comprimidos revestidos peliculados foram encontrados em um elevado percentual (37,7%), seguido de cápsulas (6,5%) e drágeas (3,3%), em menor proporção. O revestimento de formas farmacêuticas sólidas pode ter objetivos diversos, entre eles a proteção do fármaco frente à degradação em condições ambientais, mascarar um sabor desagradável ou atribuir características de liberação modificada (PORTER, 2016). Comprimidos com revestimento entérico recebem a aplicação externa de uma película protetora de substâncias que evitam sua desagregação precoce no meio gástrico. O revestimento entérico é empregado para proteger a substância ativa da destruição estomacal, evitar irritação da mucosa gástrica pelo contato direto com certas substâncias irritantes e necrosantes, impedir a diluição do princípio ativo no suco gástrico para favorecer uma ação local em meio intestinal ou ainda e ainda favorecer a liberação do medicamento no sítio adequado de absorção (PEZZINI, SILVA, FERAZ, 2007). Considerando que na amostra estudada a

sonda encontrava-se posicionada na região pós-pilórica onde o pH é mais elevado, os efeitos da trituração de comprimidos entéricos parece não ser tão relevante. Polímeros derivados do ácido metacrílico possuem, entre outras funções, pode exercer o papel de modulador da liberação de fármacos, podendo ser liberação sustentada ou entérica (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010). As especialidades farmacêuticas prescritas que apresentam derivados destes polímeros em sua formulação são: prometazina, omeprazol (no revestimento de seus microgrânulos) e tiamina.

No entanto, são vários os relatos da literatura que indicaram a obstrução da sonda pelos excipientes do revestimento, especialmente pela presença de hipromelose (ou hidroxipropilmetilcelulose), um derivado da celulose que intumescce na presença de água (ALDERBORN, 2016). Ao avaliar as formulações das especialidades (ver Apêndice C), encontramos 17 especialidades com hipromelose na formulação e, 6 destas, na composição do revestimento. A presença deste excipiente na formulação pode significar a composição de uma matriz de liberação diferenciada do fármaco (ALDERBORN, 2016).

Para o desfecho clínico foi considerado alta (hospitalar ou por transferência) e óbito. Dos 19 pacientes incluídos no estudo, 12 receberam alta (63,2%) e sete foram a óbito (36,8%).

4.2. AVALIAÇÃO DA ADEQUABILIDADE DA ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS POR SONDA NASOENTERAL – ETAPA 2

Nesta segunda etapa do trabalho, as prescrições foram avaliadas quanto à adequação para uso por sonda nasoenteral. Primeiramente, as indicações foram confrontadas com dados da literatura quanto às restrições ou não recomendação para uso por sonda nasoenteral. Estes resultados foram compilados na tabela 4 (p. 76). Os fármacos também foram avaliados quanto a sua Classificação Biofarmacêutica, seu índice terapêutico, a sua formulação farmacêutica e sua interação com a dieta enteral.

Tabela 4 - Medicamentos com restrições ou não recomendados para uso por meio de sonda nasoesférica.

(continua)

Fármaco	Forma Farmacêutica	Restrições	Referência
Albendazol	Comprimido Mastigável	Medicamento sólido não triturável.	SILVA; BRITO; GUARALDO (2016)
Atenolol	Comprimido	Pa parcialmente solúvel em água, risco de deposição na sonda.	LIMA; NEGRINI (2009); JAMAL; DUMKE (2012)
Azitromicina	Comprimido	Comprimidos com revestimento e excipientes que podem obstruir a sonda.	JAMAL; DUMKE (2012)
Carbamazepina	Comprimido	Não triturar.	JIMÉNEZ (2017)
Ciclobenzaprina	Comprimido	Comprimido possui excipientes que conferem viscosidade a solução depois de triturado.	JAMAL; DUMKE (2012)
Clopidogrel	Comprimido	Pa fotossensível.	JAMAL; DUMKE (2012)
Cloreto de Potássio	Xarope	Interação física com a NE, podendo ocorrer precipitação da dieta.	BASSO; PINHEIRO (2014)
Hidralazina	Drágea	Medicamento sólido não triturável.	SILVA; BRITO; GUARALDO (2016)
Efavirenz	Comprimido Revestido	Medicamento sólido não triturável.	SILVA; BRITO; GUARALDO (2016)
Enalapril	Comprimido	Pa sensível à umidade. Em contato com a água inicia processo de hidrólise e formação de metabólitos ativos e inativos.	JAMAL; DUMKE (2012)

Tabela 4 - Medicamentos com restrições ou não recomendados para uso por meio de sonda nasoenteral.

(continuação)

Fármaco	Forma Farmacêutica	Restrições	Referência
Escopolamina	Drágea	Medicamento sólido não triturável.	SILVA; BRITO; GUALDO (2016)
Espironolactona	Comprimido	Pa insolúvel em água.	JAMAL; DUMKE (2012)
Haloperidol	Solução	Possui pH baixo e pode precipitar.	JIMÉNEZ (2017)
Hidralazina	Comprimido	A trituração pode acarretar degradação do Pa e conseqüente redução da eficácia do fármaco.	LIMA; NEGRINI (2009)
Ivermectina	Comprimido	Medicamento sólido não triturável.	SILVA; BRITO; GUALDO (2016)
Lactulose	Xarope	Pode precipitar em contato com a dieta. Devido sua alta osmolaridade (cerca de 3600 mOsm/Kg) pode ocasionar diarreia, diminuindo absorção dos nutrientes da nutrição, quando em altas doses.	CARVALHO et al., (2010) REIS et al.(2010) BASSO; PINHEIRO (2014)
Lopinavir/Ritonavir	Comprimido revestido	O comprimido não pode ser triturado, quebrado ou mastigado.	DUGGAN et al. (2015)
Metronidazol	Comprimido	A trituração reduz os níveis plasmáticos do fármaco.	JAMAL; DUMKE (2012)
Óleo mineral	Óleo	Adere-se à parede da sonda e diminui gradualmente sua luz, favorecendo a adesão da dieta.	REIS et al.(2010); BASSO; PINHEIRO (2014)

Tabela 4 - Medicamentos com restrições ou não recomendados para uso por meio de sonda nasoenteral. (conclusão)

Fármaco	Forma Farmacêutica	Restrições	Referência
Prometazina	Comprimido	Não pode ser triturado.	BASSO; PINHEIRO (2014)
Ranitidina	Comprimido	Comprimidos com revestimento e excipientes que podem obstruir a sonda.	LIMA; NEGRINI (2009); JAMAL; DUMKE (2012)
Ritonavir	Comprimido revestido	O comprimido não pode ser triturado, quebrado ou mastigado.	DUGGAN et al. (2015)
Sertralina	Comprimido	Há risco de obstrução da sonda.	LIMA; NEGRINI (2009)
Sinvastatina	Comprimido	Comprimido possui excipientes que conferem viscosidade a solução depois de triturado. PA é bastante insolúvel em água e é passível de hidrólise, podendo comprometer sua eficácia.	JAMAL; DUMKE (2012)
Sulfametoxazol/ Trimetoprina	Comprimido	Pa e os excipientes quando macerados podem obstruir a sonda. Medicamento sólido não triturável	LIMA; NEGRINI (2009); JAMAL; DUMKE (2012); SILVA;BRITO; GUARALDO (2016)

Pa: Princípio ativo

Fonte: Autoria própria.

Ao todo, 25 medicamentos apresentaram restrição quanto à administração por sonda, sendo que 4 destes são em forma farmacêutica líquida. Entre as restrições que se destacam estão a presença de excipientes ou revestimento nos comprimidos que, quando triturados, podem ocasionar obstrução da sonda; a obstrução da sonda também configura entre as principais restrições encontradas, assim como as características físico-químicas dos princípios ativos. Das formas farmacêuticas líquidas com restrição de uso, destacam-se o óleo mineral, que pode ficar aderido à parede da sonda, causando obstrução e a lactulose, que devido sua osmolaridade pode precipitar a dieta e também causar diarreia osmótica.

Considerando que a biodisponibilidade dos fármacos é dependente da capacidade dos mesmos em se dissolver nos fluidos biológicos e de atravessar as membranas plasmáticas, os fármacos prescritos para administração por SNE a partir de formas farmacêuticas sólidas foram avaliados quanto à classe do Sistema de Classificação Biofarmacêutica a qual pertence. O intuito de aplicar esta classificação neste trabalho foi de tentar prever como a modificação da forma farmacêutica (trituração de comprimidos, abertura de cápsulas) poderia afetar a velocidade de absorção e o do fármaco. Os resultados sumarizados na tabela 5 (p.80) indicam que 14,7% dos fármacos pertencem Classe I, ou seja fármacos que exibem elevada solubilidade e elevada permeabilidade, e seriam, portanto, mais propensos a alterações da velocidade de absorção, após administração por sonda, após modificação da forma farmacêutica. Fármacos da Classe II com limitada solubilidade aquosa nos fluidos do TGI e elevada permeabilidade perfizeram 29,4% das prescrições, e fármacos das classes III e IV, que geralmente exibem biodisponibilidade variável, corresponderam a 20,6% e 11,8% das prescrições, respectivamente.

Tabela 5 - Classificação Biofarmacêutica dos fármacos prescritos via SNE, com sua respectiva frequência no total de fármacos prescritos via SNE.

Classe	Fármaco				N (%)	Referência
I	Anlodipino; Ciclobenzapri- na;	Cloreto de potássio; Enalapril;	Levofloxacino; Levotiroxina; Ondansetron;	Prometazina; Sertralina; Tramadol.	10 (14,7)	KASIM et al., 2004; WHO, 2005; NICHD; FDA (2011).
II	Albendazol; Azitromicina; Carbamazepina; Carvedilol; Clopidogrel; Diazepam;	Espironolacto- na; Fenitoína; Haloperidol; Hidroxizine; Lopinavir;	Metocloprami- da; Omeprazol; Pirimetamina; Rifampicina;	Risperidona; Ritonavir; Sinvastatina; Valproato; Varfarina.	20 (29,4)	KASIM et al., 2004; WHO, 2005; NICHD; FDA (2011).
III	Aciclovir; Atenolol; Ciprofloxacino; Efavirenz;	Etambutol; Fluconazol; Hidralazina; Isoniazida;	Lamivudina; Pirazinamida; Piridostigmina; Ranitidina;	Tenofovir; Tiamina.	14 (20,6)	KASIM et al., 2004; WHO, 2005; NICHD; FDA (2011).
IV	Ácido acetilsa- licílico; Furosemida;	Loperamida; Metronidazol;	Oxcarbazepina; Sulfadiazina;	Sulfametoxazol; Trimetoprima.	8 (11,8)	KASIM et al., 2004; WHO, 2005; NICHD; FDA (2011).
Não classi- ficados.	Ácido fólnico; Amiodarona; Clobazam; Clonazepam;	Darunavir; Dipirona; Escopolamina; Isossorbida;	Ivermectina; Lactulose; Óleo mineral; Paracetamol;	Prednisona; Raltegravir; Sulpirida; Tioridazina.	16 (23,5)	
Total					68(100)	

Fonte: Autoria própria.

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica tem sido adotado por órgãos regulatórios para a proposição de fármacos candidatos à bioisenção, em que a correlação *iv/iv* é esperada, mas também sido utilizado como ferramenta para identificar os possíveis problemas de biodisponibilidade de fármacos. Este sistema classifica os fármacos quanto à solubilidade aquosa relativa à dose do mesmo, em alta solubilidade e baixa solubilidade, e em relação à permeabilidade através das membranas plasmáticas, em alta permeabilidade e baixa permeabilidade (ver 2.1.4) (OLIVEIRA; MANZO, 2009). Dentre os fármacos prescritos por sonda nasoenteral, a maioria pertence à classe II (29,4%), seguido da classe III (20,6%), classe I (14,7%) e classe IV (11,8%). De acordo com estes resultados, fármacos pertencentes à Classe I, em que a correlação *iv/iv* é esperada (ex. anlodipino, enalapril), seria possível estimar que a trituração de comprimidos ou abertura de cápsulas pudesse acelerar a absorção do fármaco, visto que a etapa de desintegração da forma farmacêutica não está mais presente. No entanto, esta é uma avaliação complexa a ser feita, pois a biodisponibilidade do medicamento depende de vários fatores, incluindo o tipo e concentração de excipientes usados na formulação, os quais podem afetar a velocidade de desintegração e dissolução, o sítio de absorção do fármaco, e as características físico-químicas e dos mesmos. Por exemplo, muitos fármacos são ácidos ou bases fracas e o grau de ionização dependem do seu pKa e do pH no sítio de absorção. Fármacos são preferencialmente absorvidos na forma não dissociada ou não ionizada, portanto, a relação solubilidade/proporção de espécies não ionizadas no sítio de absorção deve ser levada em consideração. Isto é particularmente importante para fármacos da Classe II que são bases fracas (ex. lopinavir/ritonavir), em que a dissolução é a etapa limitante para absorção. Tais compostos são mais solúveis em pHs mais ácidos e a administração enteral poderia retardar a dissolução e a absorção. Por outro lado, fármacos da Classe III em que a baixa permeabilidade é limitante para absorção, seriam menos afetados pela administração nasoenteral (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Uma importância também deve ser dada àqueles fármacos que exibem estreita faixa terapêutica, em que a dose efetiva é próxima da dose tóxica, devido ao risco associado à mudança da quantidade disponível para a absorção. Os fármacos apresentam baixo índice terapêutico, conforme a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 67 (BRASIL, 2007) e a prevalência de pacientes que possuíam prescrição destes fármacos estão elencados na tabela 6 (p. 82).

Tabela 6 - Fármacos de baixo índice terapêutico e frequência de pacientes com prescrição destes fármacos (BRASIL, 2007).

Fármaco	Frequência	
	n (19)	%
Carbamazepina	1	5,3%
Clonidina	4	21,0%
Fenitoína	2	10,5%
Oxcarbazepina	1	5,3%
Valproato de sódio	2	10,5%
Varfarina	2	10,5%

Fonte: Autoria própria.

Os fármacos que foram considerados críticos para administração através de sonda nasoesférica são aqueles cujo preparo para administração por esta via possa implicar na alteração de sua farmacocinética, como os fármacos com baixo índice terapêutico, que podem ter sua concentração máxima alcançada em tempo menor que o esperado, podendo ocasionar efeitos adversos importantes. No período avaliado neste trabalho foram encontrados 6 fármacos administrados por sonda que apresentam estreita faixa terapêutica: carbamazepina, clonidina, fenitoína, oxcarbazepina, valproato e varfarina.

A *carbamazepina* possui baixa solubilidade aquosa e dissolve-se lentamente nos fluidos gastrointestinais. Sua biodisponibilidade é errática após administração oral, com pico de concentração plasmática de quatro a oito horas após ingestão oral e cerca de 75% do fármaco ingerido sofre ligação às proteínas plasmáticas. Sua biotransformação hepática ocorre por epoxidação e hidroxilação e gera principalmente o 10,11 epóxido, um metabólito ativo que, posteriormente é metabolizado e excretado na urina. O tratamento a longo prazo acarreta efeitos adversos como sonolência, cefaleia, visão dupla e diminuição da coordenação motora. A hiponatremia é uma condição que pode ocorrer tardiamente e principalmente em pacientes idosos. Efeitos de toxicidade pelo fármaco podem ser: estupor ou coma, irritabilidade exacerbada, convulsões e depressão respiratória, em casos de *overdose* a frequência de convulsões pode aumentar (MCNAMARA, 2012;

TOLOU-GHAMARI et al., 2013).

O fármaco está recomendado para crises convulsivas tonicoclônicas generalizadas parciais simples e complexas, como estabilizador de humor no transtorno afetivo bipolar, para neuralgia do trigêmeo, entre várias outras indicações. A carbamazepina é indutora enzimática e induz também o seu próprio metabolismo, a primeira característica é responsável por interações com outros fármacos, principalmente fenobarbital, fenitoína e valproato, já a segunda característica é responsável pela redução de sua meia vida com o uso crônico. O monitoramento plasmático está indicado nos primeiros meses de uso do fármaco, os níveis séricos terapêuticos do fármaco devem estar entre 6 e 12µg/mL. No entanto, a relação entre a dose do fármaco e sua concentração plasmática não é regular, pois podem variar entre indivíduos com a mesma dose de fármaco (CORDIOLI, 2011; MCNAMARA, 2012).

A *clonidina* é um fármaco α_2 -adrenérgico, sendo um protótipo dos agonistas α_2 . É indicada primariamente para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica, mas também possui atividade no tratamento de dependência de substâncias, principalmente no manejo da abstinência, além da ação sedativa e ansiolítica pré-operatória. A atividade farmacológica da clonidina advém da ativação de receptores α_2 nos centros de controle cardiovascular do SNC, suprimindo o efluxo de atividade do sistema nervoso simpático. Ela é bem absorvida oralmente e sua biodisponibilidade alcança quase 100%, seu pico plasmático é observado entre uma e três horas após ingestão oral e a meia-vida de eliminação apresenta média de 12 horas. Devido aproximadamente metade da dose administrada ser eliminada inalterada, o fármaco precisa de ajuste de dose em pacientes com injúria renal. Entre os principais efeitos adversos da clonidina estão o ressecamento oral e a sedação (CORDIOLI, 2011; WESTFALL; WESTFALL, 2012). Neste caso, o acompanhamento dos níveis pressóricos do paciente pode ser realizado para avaliar a resposta ao fármaco.

A *fenitoína* é um dos antiepiléticos mais amplamente utilizados. A farmacocinética da fenitoína é influenciada por sua extensa ligação às proteínas plasmáticas (maior que 90%), por ter uma cinética não linear, ou seja, a fenitoína apresenta mudanças desproporcionais na concentração após ajuste de dose, e por seu metabolismo enzimático, além de possuir uma estreita janela terapêutica (MCNAMARA, 2012). O fármaco sofre primariamente hidroxilação, sendo metabolizado a hidroxifenitoína, 5-(4'-hidroxifenil)-5fenilhidantoína (p-HPPP). Acima

de 90% da fenitoína é metabolizada em p-PHPP e depois sofre glicuronidação e é excretada na urina. Dois esteroisômeros de p-HPPH são formados: (R)-p-HPPH e (S)-p-HPPH e há consideráveis variações individuais em suas quantidades relativas. Quando a reação é catalisada pelo CYP2C19, a proporção de formação dos esteroisômeros é de 1:1, mas quando a reação é catalisada pelo CYP2C9, a proporção favorece a formação do isômero S em até 40:1. Assim, as proporções relativas dos esteroisômeros podem ser utilizadas para as variantes genéticas do fenótipo CYP2C9 e CYP2C19. A hidroxifenitoína sofre, então, glicuronidação pelas UGTs (uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase) (THORN et al., 2012). Este sistema enzimático é saturável e esta saturação varia entre indivíduos e, por este motivo, o monitoramento plasmático do fármaco pode ser valioso para garantir a eficácia terapêutica (WU; LIM, 2013).

O efeito clínico da fenitoína, em geral, se correlaciona com a concentração total do fármaco e este é obtido com concentrações acima de 10 µg/mL, com faixa terapêutica sendo estabelecida para indivíduos adultos entre 10 e 20 µg/mL; níveis tóxicos são atingidos em concentrações plasmáticas acima de 30 µg/mL (MCNAMARA, 2012). Os efeitos adversos mais comuns ocorridos com o uso da fenitoína estão relacionados ao SNC como sonolência, fadiga, tonturas, confusão, distúrbios visuais, nistagmo e ataxia e ao trato gastrointestinal como náusea, vômito e anorexia (WU; LIM, 2013). Efeitos tóxicos do tratamento crônico através de via oral são, assim como a *overdose* oral, principalmente referentes ao cerebelo e ao sistema vestibular, assim como a outros efeitos como: alterações comportamentais, aumento da frequência das crises convulsivas, transtornos gastrointestinais, hiperplasia gengival, osteomalacia e anemia megaloblástica. Ajustes de dose são capazes de mitigar estes efeitos (MCNAMARA, 2012).

O monitoramento plasmático da fenitoína está recomendado quando se deseja estabelecer a concentração plasmática terapêutica, alcançando a melhor resposta individual ao tratamento; auxiliar o diagnóstico da toxicidade clínica, realizando um diagnóstico diferencial, pois alguns sintomas de toxicidade da fenitoína podem mimetizar sintomas de outras doenças; avaliar a adesão do paciente ao tratamento, principalmente quando há suspeita de que o paciente não está ingerindo a dose prescrita; servir como guia para o ajuste de dose, pois fatores farmacocinéticos individuais podem tornar imprevisíveis as mudanças no perfil plasmático da fenitoína (WU; LIM, 2013).

A *oxcarbazepina* é um pró-fármaco e é convertida em 10,11-

dihidro-10-hidroxicarbamazepina, um derivado mono hidróxi (MHD), seu metabólito clinicamente relevante. O MHD apresenta cerca de 40% de ligação às proteínas plasmáticas. A oxcarbazepina e o MHD exibem farmacocinética linear, não são indutores enzimáticos, nem auto indutores, como a carbamazepina. Possui recomendação de tratamento similar à carbamazepina, como anticonvulsivante, estabilizador de humor e para nevralgia do trigêmeo. Sua biodisponibilidade oral é maior que 95% e alcança seu pico de concentração entre uma a três horas após ingestão da dose oral, já o pico do metabólito ocorre entre quatro a doze horas após ingestão oral. O efeito da oxcarbazepina parece estar ligado à dose e às concentrações séricas do MHD. As concentrações de MHD entre os pacientes sofrem flutuações relativamente elevadas. O monitoramento terapêutico pode auxiliar no manejo de reações adversas, um valor entre 15 a 35 mg/L para o MHD parece ser apropriado. A oxcarbazepina pode causar tontura, diplopia, sonolência, vômitos, náuseas, cefaleia, fadiga e hiponatremia como efeitos adversos mais comuns (MAY; KORN-MERKER; RAMBECK, 2003; CORDIOLI, 2011; MCNAMARA, 2012).

O *valproato* é um anticonvulsivante de espectro amplo. É absorvido rapidamente e completamente após administração oral e é altamente ligado às proteínas plasmáticas (87 a 95%). Existem pelo menos três rotas de metabolismo do fármaco: glucoronidação, oxidação mitocondrial e oxidação mediada pelo CYP450. Possui metabólitos ativos quase tão potentes quanto o próprio fármaco. Tem meia-vida de 15 horas, mas que sofre redução quando utilizado concomitantemente a outros anticonvulsivantes. Apresenta efeitos adversos hepáticos, com elevação das transaminases hepáticas. Sua faixa terapêutica varia de 30 a 100µg/mL, no entanto, há pouca correlação entre sua concentração plasmática e a eficácia terapêutica (MCNAMARA, 2012; GHODKE-PURANIK et al., 2013). A forma farmacêutica encontrada foi xarope, como visto, as formas farmacêuticas líquidas são, em geral, as preferidas para administração através de SNE. Não foram encontradas restrições para administração desta forma farmacêutica, exceto que, por se tratar de um fármaco de baixo índice terapêutico, precisa de monitoramento de seus efeitos adversos.

A *varfarina* é um anticoagulante oral e como tal o maior risco de toxicidade é a ocorrência de sangramento. Ao ser administrada por via oral, apresenta alta biodisponibilidade. A concentração máxima do fármaco é encontrada com 2 a 8 horas após administração oral. Sua ligação às proteínas plasmáticas é quase que total (cerca de 99%). Seu

tempo de meia vida fica com uma média de 40 horas e sua duração de ação pode ser de até 5 dias. A varfarina é administrada como uma mistura racêmica de enantiômeros, R e S. A S-varfarina é 3 a 5 vezes mais potente inibidor do complexo epóxido redutase da vitamina K. Os estereoisômeros são metabolizados por diferentes enzimas, o metabolismo predominante do isômero S é via CYP2C9 já o isômero R é principalmente metabolizado via CYP3A4. Seus metabólitos inativos são excretados na urina e nas fezes. Os polimorfismos em dois genes (CYP2C9 e VKORC1) são responsáveis por uma contribuição à variabilidade na resposta ao fármaco. As variantes de CYP2C9 afetam a farmacocinética e as variantes de VKORC1 afetam a farmacodinâmica do fármaco. Os efeitos dessas variantes podem ocasionar a necessidade de ajuste de doses. O aparecimento de sensibilidade ao fármaco pode estar relacionado ao polimorfismo genético. O principal efeito adverso considerado do fármaco é o risco de sangramento, que pode ocorrer quando o fármaco estiver em níveis tóxicos. Este efeito pode ocorrer devido a um prolongamento da terapia anticoagulante e interações com outros fármacos. O monitoramento do efeito anticoagulante se dá, classicamente, pelo cálculo da Relação Normalizada Internacional (RNI), que é a razão entre o tempo de protrombina do paciente pelo tempo de protrombina padrão, elevado ao valor de sensibilidade relativa do tempo de protrombina, os dois últimos são fornecidos pelo fabricante do teste. As faixas alvo de RNI dependem da indicação do tratamento de anticoagulação, já que a varfarina está indicada para tratamento de trombose venosa profunda, prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes com próteses de válvulas cardíacas ou em fibrilação atrial crônica (WEITZ, 2012).

Os fármacos foram avaliados quanto à possibilidade de modificação de sua biodisponibilidade na presença de dieta enteral. A tabela 7 (p. 87) traz uma demonstração dos fármacos que, conforme literatura pesquisada sofre algum tipo de interação com a dieta enteral.

Tabela 7 - Medicamentos que apresentam alteração de sua farmacocinética em presença de dieta enteral.

(continua)

Fármaco	Número de pacientes		Interação	Referência
	N	%		
Atenolol	2	10,5	Administração concomitante com NE reduz absorção em 20%.	NASCIMENTO; RIBEIRO (2010) MARTINS et al.(2013); BASSO; PINHEIRO, (2014).
Carbamazepina	1	5,2	Há diminuição da absorção, o fármaco pode aderir à sonda e ligar-se a proteínas da NE, reduzindo a absorção.	CARVALHO et al.(2010); NASCIMENTO; RIBEIRO (2010); BASSO; PINHEIRO, (2014); JIMÉNEZ (2017).
Ciprofloxacino	1	5,2	Ocorre formação de quelatos com cátions da dieta e reduz a absorção em até 25%.	LIMA; NEGRINI (2009); CARVALHO et al. (2010); NASCIMENTO; RIBEIRO (2010); REIS et al. (2010); JAMAL; DUMKE (2012).
Diazepam	1	5,2	Melhora a biodisponibilidade na presença de alimento.	BASSO; PINHEIRO, (2014).
Fenitoína	2	10,5	Administração concomitante com a NE reduz sua absorção em 35 a 80%, devido sua complexação com caseinatos e íons.	LIMA; NEGRINI (2009); CARVALHO et al. (2010); NASCIMENTO; RIBEIRO (2010); REIS et al.(2010); JAMAL; DUMKE, (2012); MARTINS et al.(2013); BASSO; PINHEIRO (2014); REIS et al.(2014).

Tabela 7 - Medicamentos que apresentam alteração de sua farmacocinética em presença de dieta enteral. (conclusão)

Fármaco	Número de pacientes		Interação	Referência
	N	%		
Furosemida	2	10,5	A dieta reduz absorção. Em jejum, absorção rápida.	JAMAL; DUMKE (2012).
Levotiroxina	3	15,8	A administração concomitante com a dieta acarretar em diminuição da absorção do fármaco.	LIMA; NEGRINI (2009); NASCIMENTO; RIBEIRO (2010); JAMAL; DUMKE (2012); BASSO; PINHEIRO, (2014); REIS et al. (2014).
Metoclopramida	1	5,2	Administração concomitante com NE reduz absorção.	NASCIMENTO; RIBEIRO (2010).
Metronidazol	1	5,2	Administrar junto com NE para aumentar absorção.	NASCIMENTO; RIBEIRO (2010).
Varfarina	2	10,5	Pode ocorrer interação fármaco-nutriente, principalmente com a vitamina K, com consequente diminuição da sua absorção.	LIMA; NEGRINI (2009); CARVALHO et al.(2010); JAMAL; DUMKE (2012); NASCIMENTO; RIBEIRO (2010); MARTINS et al. (2013).

Fonte: Autoria própria

No presente estudo, 12 fármacos que apresentam algum tipo de interação com a dieta enteral. Dois destes, o diazepam e o metronidazol apresentam melhor absorção na presença de dieta. No entanto outros 10 possuem redução na absorção. Antimicrobianos como as quinolonas, caso do ciprofloxacino e levofloxacino, apresentam farmacocinética errática quando administrados via SNE, a causa pode ser a ligação dos fármacos com cátions presentes na dieta, uma forma de reduzir esta interação é a administração dos antimicrobianos em horários distantes da dieta. Porém, quando necessário que a eficácia seja garantida, a administração endovenosa está recomendada (BECKWITH et al., 2004). Outro caso de interação com elementos da dieta é o da varfarina, que interagem principalmente com a vitamina K. Isto foi o que Dickerson et al. (2008) demonstraram em um estudo sobre a influência da dieta no efeito da varfarina, por meio da medida do tempo de protrombina e cálculo do RNI (Relação Normalizada Internacional). Um grupo de 6 pacientes foi subdividido em dois grupos de 3; um subgrupo recebeu a varfarina e infusão de dieta enteral contínua durante 3 dias consecutivos, e o outro subgrupo recebeu a varfarina, com pausa de infusão de dieta uma hora antes e uma hora depois da administração do fármaco, também durante três dias. Os subgrupos apresentaram diferença significativa no valor do RNI, com melhor resultado para o subgrupo em que a dieta foi pausada. Já a fenitoína e a carbamazepina, fármacos anticonvulsivantes, também apresentam redução de sua absorção na presença de dieta enteral. A fenitoína tem suas concentrações plasmáticas reduzidas, estudos *in vitro* sugerem uma formação de complexos entre a fenitoína e a proteína ou cloreto de cálcio da dieta. Já a carbamazepina pode aderir-se à sonda e ligar-se a proteínas da nutrição. Como ambos são fármacos anticonvulsivantes, a redução nas concentrações plasmáticas pode resultar em crises convulsivas aos pacientes. A hidralazina apresenta decréscimo de sua absorção na presença de dieta implicar na ausência da resposta anti-hipertensiva. Desta forma, em pacientes em uso de hidralazina e nutrição enteral é necessário um maior controle dos níveis pressóricos (REIS et al., 2014). A levotiroxina possui meia vida prolongada e, por isso, são necessários de 6 a 8 semanas para que seja alcançado o estado de equilíbrio após o início da terapia ou ajuste de dose. Dickerson, George e Gayle (2010) estudaram a administração da levotiroxina concomitante à dieta enteral em 13 pacientes que estavam há mais de 14 dias recebendo a medicação. Destes pacientes, 2 desenvolveram hipotireoidismo subclínico e 6 desenvolveram hipotireoidismo, em ambos os casos com duas a três semanas de terapia concomitante à nutrição enteral. Os pesquisadores

realizaram 3 tipos de intervenção para tentativa de resolução do hipotireoidismo. A primeira foi pausa da infusão da dieta enteral por uma hora antes e depois da administração do fármaco, a segunda foi o incremento de 25 mcg na dose do fármaco sem pausa de dieta e a terceira foi incremento de 50 mcg na dose do fármaco sem pausa de dieta. As intervenções foram efetivas para 1 paciente em cada grupo, os demais permaneceram com hipotireoidismo ou tiveram dieta suspensa. Os autores sugeriram o monitoramento sérico semanal dos hormônios TSH e T4 livre em pacientes que receberem nutrição enteral, até que o nível plasmático fosse estabilizado.

Em alguns destes também foi verificada problemática de absorção na presença de dieta. Foram os casos da fenitoína e a varfarina, nestas situações Reis et al. (2014) ressaltam a necessidade de monitoramento devido à significância clínica que estas interações podem ocasionar. A monitorização terapêutica é uma importante ferramenta clínica que serve para melhorar a eficácia e minimizar a toxicidade de fármacos, especialmente para fármacos com estreito índice terapêutico ou com variabilidades farmacocinéticas. Algumas considerações são importantes para uma correta interpretação dos resultados das concentrações plasmáticas como: a coleta de amostra sanguínea no horário correto, conhecimento do perfil farmacocinético dos fármacos e informações sobre o quadro clínico sobre o paciente (ALI, 2013).

A via oral para administração de fármacos é a via preferencial e a mais utilizada por diversos motivos. A impossibilidade de administração de medicamentos através desta via incorre na escolha de outras vias de administração. A utilização da sonda nasoenteral para administração de medicamentos é uma prática recorrente no ambiente hospitalar, sendo que esta via é utilizada primariamente para a administração de nutrição enteral a pacientes desnutridos ou em risco de desnutrição. Dada à complexidade desta prática, é necessário avaliar se os medicamentos prescritos podem ou não ser administrados por esta via.

Avaliar fármacos para administração através de SNE implica em conhecer as variáveis que podem influenciar a biodisponibilidade destes fármacos e, ao mesmo tempo, observar o contexto clínico do paciente para que o seguimento do tratamento farmacológico seja específico para cada caso. É preciso reconhecer que a administração de medicamentos via SNE, na sua grande maioria, não é um uso reconhecido pelo fabricante do medicamento, sendo assim, informações sobre esta via de administração não serão facilmente encontradas.

O caminho a seguir nesta avaliação seria buscar entender como a

forma farmacêutica, sendo sólida, se comportaria ao ter sua estrutura triturada e dispersa em água e, sendo líquida, se seus excipientes conseguiriam percorrer através da sonda ficando o mínimo aderido a ela ou se ocasionariam alguma reação adversa. Investigar a composição das formulações farmacêuticas sólidas quanto à presença de excipientes ou de revestimento que possam fornecer liberação modificada do fármaco, revestimento com finalidade de proteção do fármaco ao meio ambiente ou à acidez gástrica; e, quanto às formulações líquidas, conhecer as propriedades da formulação como a osmolalidade e o pH. Neste caso, devido às particularidades das formulações farmacêuticas que podem ser diversas e dependem do fabricante, a variação das especialidades farmacêuticas influencia nesta avaliação, pois cada especialidade teria que ser avaliada individualmente.

Quanto ao fármaco, é necessário conhecer o seu perfil farmacocinético, pois o posicionamento entérico da sonda pode ou não, influenciar na absorção dos fármacos em meio entérico. Fármacos com baixo índice terapêutico precisam de monitoramento plasmático devido ao risco de toxicidade. Quando administrados através de SNE, sua biodisponibilidade pode ser alterada, principalmente quando sua forma farmacêutica contiver excipientes ou revestimento que forneçam propriedades de liberação modificada. Além destes fatores, a administração concomitante de medicamentos e dieta enteral pode influenciar a taxa de absorção dos fármacos.

O presente trabalho buscou contribuir com dados para possibilitar a reflexão sobre as possíveis alterações que podem ocorrer na farmacocinética e, por consequência, no efeito farmacológico esperado dos fármacos administrados via SNE. Para especialidades farmacêuticas que possuam um mecanismo diferenciado de liberação do fármaco, baixo índice terapêutico e interações com dieta enteral, mudanças da conformação original da forma farmacêutica podem influenciar no perfil farmacocinético, sendo de suma importância o acompanhamento da evolução clínica dos pacientes, assim como o monitoramento plasmático de fármacos com baixo índice terapêutico e avaliação de parâmetros laboratoriais que possam indicar inefetividade terapêutica dos fármacos.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, foram encontradas algumas limitações para a realização de coleta de dados como a busca de prescrições em arquivo morto e consulta de prontuários. A busca de prescrições foi dificultada pela falta de organização cronológica adequada das prescrições, apesar de as mesmas estarem em bom estado de conservação. Quanto à consulta a prontuários as limitações ficam em torno do registro dos profissionais que atenderam ao paciente. Em

alguns casos os registros eram insuficientes e em outros casos eram contraditórios, como por exemplo, prescrição médica com via de administração SNE, mas que na evolução clínica do paciente constava que o paciente já estava em via oral, por ser de caráter retrospectivo, não havia possibilidade de checar informações. Outra limitação foi a impossibilidade de acesso aos fabricantes dos medicamentos utilizados no período de estudo, isto poderia auxiliar na coleta de informações sobre as formulações farmacêuticas realmente administradas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tomada de decisão quanto à administração de medicamentos através de sonda nasoesférica em ambiente hospitalar abrange diversos profissionais que estão diretamente envolvidos nos processos de prescrição, dispensação e administração destes. Para que esta decisão seja a mais acertada possível, informações acerca dos medicamentos e do quadro clínico do paciente são necessários. Devido ao grande número de variáveis e características dos diversos medicamentos, as informações precisam ser o mais próximo da realidade possível, para que o uso destes medicamentos traga o menor risco possível ao paciente. Estes riscos variam de inefetividade terapêutica a toxicidade dos fármacos.

O presente estudo trouxe um apanhado de informações sobre os fármacos utilizados por um período de tempo em unidade de internação de clínica médica. Cada fármaco avaliado traz consigo uma gama de informações a serem avaliadas que, no conjunto de outros fármacos, torna a avaliação mais complexa. A compilação das informações sobre os fármacos utilizados neste estudo poderia ter auxiliado na tomada de decisão quanto ao seu uso pela via SNE, ressaltando que cada situação deveria ter sido avaliada individualmente. Espera-se que seja possível, futuramente, que este estudo possa contribuir com um roteiro a ser seguido na avaliação dos medicamentos a serem utilizados via sonda nasoesférica.

REFERÊNCIAS

- ALDERBORN, G. Comprimidos e compactação. In: AULTON, M.; TAYLOR, K.M.G. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 30. p. 484-527.
- ALI, A.S. Basic Principles of Therapeutic Drug Monitoring. **Journal Of Applied Biopharmaceutics And Pharmacokinetics**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.1-9, jan. 2013.
- ALLEN JUNIOR, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C.. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 716 p.
- ASHFORD, M. Trato gastrointestinal - fisiologia e absorção de fármacos. In: AULTON, M.; TAYLOR, K.M.G. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016a. Cap. 19. p. 284-300.
- ASHFORD, M. Biodisponibilidade - fatores físicos-químicos e da forma farmacêutica. In: AULTON, M.; TAYLOR, K.M.G (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016b. Cap. 20. p. 301-319.
- BANKHEAD, R.; BOULLATA, J.; BRANTLEY, S.; CORKINS, M.; GUENTER, P.; KRENITSKY, B.L.; METHENY, N.A.; MUELLER, C.; ROBBINS, S.; WESSEL, J. Enteral nutrition practice recommendations. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. v.3, n.2, p.122-167, 2009.
- BARRETT, K.E.; BARMAN, S.M.; BOITANO, S.; BROOKS, H.L. **FISIOLOGIA MÉDICA DE GANONG**. 24. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda, 2014. 752 p.
- BASSO, A.P.; PINHEIRO, M.S. Avaliação dos medicamentos prescritos para pacientes submetidos à terapia nutricional enteral no CTI. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v.5, n.1, p. 12-18, jan/mar, 2014.
- BECKWITH, M.C.; FEDDEMA, S.S.; BARTON, R.G.; GRAVES, C. A

Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. **Hospital Pharmacy**, S.l., v. 39, n. 3, p.225-237, mar. 2004.

BOWMAN, C. Administration of drugs to patients with swallowing difficulties. **Journal Of The Malta College Of Pharmacy Practice**, Malta, v. 12, p.42-45, 2007.

BUENO, M.M.; RECH, N.. Insumos Farmacêuticos — Aspectos Técnicos, Científicos e Regulatórios. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.G; GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 2. p. 12-20.

BUXTON, I.L.O.; BENET, L.Z. Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos. In: BRUNTON, L.L. (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda, 2012. Cap. 2. p. 17-40.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução de Diretoria Colegiada nº67**, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 09 de outubro de 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 529**, de 01 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Brasília, 02 abr. 2013. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html>. Acesso em: 23 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução Conselho Nacional de Saúde nº 466**, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre as Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 10 jun 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA: **Bulário eletrônico**, 2013. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 21 out. 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista A de medicamentos de referência**. 2017a. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/3776804/Lista+A+29-11-2017.pdf/0861442e-f58a-491b-8e7a-27f4da173372>>. Acesso em: 10 jan. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista B de medicamentos de referência**. 2017b. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/3776804/Lista+B+29-11-2017.pdf/87a28ee8-ba14-4ec6-9055-5a5e1eaebe13>>. Acesso em: 10 jan. 2018.

CARVALHO, A.M.R.; OLIVEIRA, D.C.; NETO, J.E. de H.; MARTINS, B.C.C.; VIEIRA, V.M. de S.F.; SILVA, L.I.M.M. da; PONCIANO, A.M. de S.; FONTELES, M.M. de F. Análise da prescrição de pacientes utilizando sonda enteral em um hospital universitário do Ceará. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 1, n. 1, p.17-21, set/dez, 2010.

CAVALLINI, M.E.; BISSON, M.P. **Farmácia Hospitalar: um enfoque em sistemas de saúde**. 2. ed. Barueri: Manole, 2010. 260 p.

CERVO, A. S.; MAGNAGO, T. S. B. S.; CAROLLO, J. B.; CHAGAS, B. P.; OLIVEIRA, A. S.; URBANETTO, J. S. Adverse events related to the use of enteral nutritional therapy. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, [s.l.], v. 35, n. 2, p.53-59, jun. 2014.

CHICHARRO, N.A.; JIMÉNEZ, R.M.R.; ZANUY, M.A.V.; MUÑOZ, P.G.; TEJADA, A.H. Evaluación de las prácticas de administración de fármacos por sonda nasointestinal y enterostomía en pacientes hospitalizados. **Nutricion Hospitalaria**, [s.l.], n. 3, p.879-887, 1 mai, 2012.

CORDIOLI, A.V. **Psicofármacos**. 4ed. Porto Alegre: Artmed, 2011, 841p.

DICKERSON, R.N.; GAMON, W.M.; KUHL, D.A.; BROWN, R.O. Vitamin K–Independent Warfarin Resistance After Concurrent

Administration of Warfarin and Continuous Enteral Nutrition. **Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 28, n. 3, p.308-313, mar. 2008.

DICKERSON, R.N.; GEORGE, O.M.; GAYLE, M. Clinical Relevancy of the Levothyroxine–Continuous Enteral Nutrition Interaction. **Nutrition In Clinical Practice**, [s.l.], v. 25, n. 6, p.646-652, dez. 2010.

DUGGAN, J.M.; AKPANUDO, B.; SHUKLA, V.; GUTTERSON, G.; EITNIEAR, L.; SAHLOFF, E.G. Alternative antiretroviral therapy formulations for patients unable to swallow solid oral dosage forms. **American Journal Of Health-System Pharmacy**, [s.l.], v. 72, n. 18, p.1555-1565, 7 set. 2015.

EL-KATTAN, Ayman; VARMA, Manthena. Oral Absorption, Intestinal Metabolism and Human Oral Bioavailability. In: PAXTON, James (Ed.). **Topics on Drug Metabolism**. S.l.: Intech, 2012. Cap. 1. p. 1-34.

FDA. **Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System: Guidance for Industry**. Silver Spring: FDA, 2017. 19 p.

GAI, M.. Influência dos Alimentos Sobre a Biodisponibilidade dos Medicamentos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.G.; GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 13. p. 151-154.

GHODKE-PURANIK, Y.; THORN, C.F.; LAMBA, J.K.; LEEDER, J.S.; SONG, W.; BIMBAUM, A.K.; ALTMAN, R.B.; KLEIN, T.E.. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Pharmacogenetics And Genomics**, [s.l.], v. 23, n. 4, p.236-241, abr. 2013.

GODOI, K.E.P.; PENTEADO, S.T.S.; MENDES, A.E.M.; ANDRZEJEVSKI, V.M.S. Medicamentos via sonda: perfil prático em um hospital terciário de ensino. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 7, n. 3, p.13-18, jul/set, 2016.

GREENE, R.J.; HARRIS, N.D. **Patologia e Terapêuticas para Farmacêuticos**: Bases para a prática da farmácia clínica. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 968 p.

HEINECK, I.; BUENO, D.; HEYDRICH, J. Study on the use of drugs in patients with enteral feeding tubes. **Pharmacy World & Science**, [s.l.], v. 31, n. 2, p.145-148, 23 nov. 2009.

HEYDRICH, J.; HEINECK, I.; BUENO, D. Observation of preparation and administration of drugs by nursing assistants in patients with enteral feeding tube. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 45, n. 1, p.117-120, jan/mar, 2009.

HILLERY, A. M. Drug Delivery: The Basic Concepts In: HILLERY, A. M.; LLOYD, A. W.; SWARBRICK, K. **Drug Delivery and Targeting for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists**. London: Taylor & Francis, 2001. p. 1-42.

HINKLE, J.L.; CHEEVER, K.H. **Brunner e Suddarth**: tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 13ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 2v.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR POLYDORO ERNANI DE SÃO THYAGO. **Apresentação**. 2018. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/?page_id=12>. Acesso em: 12 mar. 2018.

HOWARD, P.; JONKERS-SCHUITEMA, C.; FURNISS, L.; KYLE, U.; MUEHLEBACH, S.; ODLUND-OLIN, A.; PAGE, M.; WHEATLEY, C. Managing the Patient Journey through Enteral Nutritional Care. **Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 25, n. 2, p.187-195, abr. 2006.

JAMAL, Y.; DUMKE, E.H. Padronização de medicamentos sólidos orais via sonda nasoenteral em um hospital de Cascavel, Paraná. **Revista Thêma Et Scientia**, Cascavel, v. 2, n. 2, p.91-106, dez, 2012.

JIMÉNEZ, R.M.. La polifarmacia del paciente crónico complejo y la nutrición enteral. **Nutrición Hospitalaria**, [s.l.], v. 34, n. , p.57-76, mai, 2017.

KALEPU, S.; MANTHINA, M.; PADAVALA, V.. Oral lipid-based drug delivery systems – an overview. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [s.l.], v.

3, n. 6, p.361-372, dez. 2013.

KASIM, N.A.; WHITEHOUSE, M.; RAMACHANDRAN, C.; BERMEJO, M.; LENNERNÄS, H.; HUSSAIN, A.S.; JUNGINGER, H.E.; STAVCHANSKY, S.A.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; AMIDON, L. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. **Molecular Pharmaceutics**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.85-96, jan. 2004.

KLANG, M.; MCLYMONT, V.; NG, N.. Osmolality, pH, and Compatibility of Selected Oral Liquid Medications With an Enteral Nutrition Product. **Journal Of Parenteral And Enteral Nutrition**, [s.l.], v. 37, n. 5, p.689-694, 17 jan. 2013.

LEE, V.G.L.; YANG, J.J. Oral Drug Delivery. In: HYLLERY, A. M.; LLOYD, A. W.; SWARBRICK, K. **Drug Delivery and Targeting for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists**. London: Taylor & Francis, 2001. p. 131-167.

LIMA, G.; NEGRINI, N.M.M. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada. **Einstein**, São Paulo, v. 7, n. 1, p.9-17, mar. 2009.

LISBOA, C.D.; SILVA, L.D.; MATOS, G. C. Investigação da técnica de preparo de medicamentos para administração por cateteres pela enfermagem na terapia intensiva. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, São Paulo, v. 47, n. 1, p.53-60, 2013.

LOHMANN, K.; FREIGOFAS, J.; LEICHSENRING, J.; WALLENWEIN, C.M.; HAEFELI, W.E.; SEIDLING, H.M. Development and evaluation of an algorithm to facilitate drug prescription for inpatients with feeding tubes. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 71, n. 4, p.489-497, 19 fev. 2015.

MARTINEZ, M.N.; AMIDON, G.L. A Mechanistic Approach to Understanding the Factors Affecting Drug Absorption: A Review of Fundamentals. **Journal Of Clinical Pharmacology**, S.l., v. 42, n. 6, p.620-643, jun. 2002.

MARTINS, M.R.; SOARES, A.Q.; MODESTO, A.C.F.; CARVALHO,

R.F.; MELO, V.V.; DUARTE, I.P. Análise de medicamentos administrados por sonda em unidades de terapia intensiva em hospital de ensino. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.191-196, 31 mar. 2013.

MATYSIAK-LUSNIA, K.; LISENKO, L. Drug administration via enteral feeding tubes in intensive therapy – terra incognita? **Anaesthesiology Intensive Therapy**, Polônia, v.46, n.4, p. 307-311, 2014.

MAY, T.W.; KORN-MERKER, E.; RAMBECK, B. Clinical Pharmacokinetics of Oxcarbazepine. **Clinical Pharmacokinetics**, [s.l.], v. 42, n. 12, p.1023-1042, 2003.

MCNAMARA, J.O. Farmacoterapia das epilepsias. In: BRUNTON, Laurence L (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda, 2012. Cap. 21. p. 583-607.

MORIEL, P.; SHOJI, P.; BORTOLETTO, T.C.; MAZZOLA, P.G. Uso off label de medicamentos através de sondas: divergência entre informações. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 3, n. 2, p.20-24, 2012.

MUDIE, D.M.; AMIDON, G.L.; AMIDON, G.E.. Physiological Parameters for Oral Delivery and in Vitro Testing. **Molecular Pharmaceutics**, [s.l.], v. 7, n. 5, p.1388-1405, 4 out. 2010.

NAINAR, S.; RAJIAH, K.; ANGAMUTHU, S.; PRABAKARAN, D.; KASIBHATTA, R.; Biopharmaceutical Classification System in In-vitro/ In-vivo Correlation: Concept and Development Strategies in Drug Delivery. **Tropical Journal Of Pharmaceutical Research**, [s.l.], v. 11, n. 2, p.319-329, 24 abr. 2012.

NASCIMENTO, M.M.G.; RIBEIRO, A.Q. Compilação de base de dados com recomendações para administração de medicamentos via sonda enteral. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 1, n. 1, p.22-25, dez. 2010.

NICHD; FDA. **Intra-Agency Agreement Between the Eunice**

Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) Oral Formulations Platform—Report 1, 2011

Disponível em:

<https://bpca.nichd.nih.gov/collaborativeefforts/initiatives/documents/formulations_platform_report1.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2018.

OLIVEIRA, M.E.; MANZO, R.H. O Sistema de Classificação Biofarmacêutica e as Bioisenções. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.G; GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 18. p. 187-203.

OMS. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: CID - 10. 2008. Disponível em:

<<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>>. Acesso em: 30 nov. 2016.

OSTERHOUDT, K.C; PENNING, T.M. Toxicidade por fármacos e envenenamento. In: BRUNTON, Laurence L (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda, 2012. Cap. 4. p. 73-87.

PAES, G. O.; MESQUITA, M. G.R.; MOREIRA, M.B. Melhores práticas aplicadas à segurança do paciente na administração de medicamentos. **Rev Enferm Ufpe On Line**, Recife, v. 6, n. 10, p.4969-4973, dez. 2016. Disponível em:

<<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/11280/12926>>. Acesso em: 23 fev. 2018.

PAWAR, V.K.; KANSAL, S.; GARG, G.; AWASTHI, R.; SINGODIA, D.; KULKUKAMI, G.T.. Gastroretentive dosage forms: A review with special emphasis on floating drug delivery systems. **Drug Delivery**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.97-110, fev, 2011.

PAZIN-FILHO, A.; FREZZE, G.; MATSUNG, A.K.; ALCANTARA, S.T.; CASSIOLATO, S.; BITAR, J.P.S.; PEREIRA, M.M.; FÁVERO, F. Princípios de prescrição médica hospitalar para estudantes de medicina. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da Fmrp Universidade de São Paulo**, Ribeirão Preto, v. 46, n. 2, p.183-194, abr. 2013.

PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.S.; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas só lidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Rev Bras Ciênc Farm.** v.43, n.4, p.115-127dez, 2007.

PORTER, S.C. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. In: AULTON, M.; TAYLOR, K.M.G. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 32. p. 544-559.

PRABHAKARAN, S; DORAISWAMY, V. A.; NAGARAJA, V.; CIPOLLA, J.; OFURUM, U.; EVANS, D.C.; LINDSEY, D.E.; SEAMON, M.J.; KAVUTURU, S.; GERLACH, A.T.; JAIK, N.P.; EIFERMAN, D.S.; PAPADIMOS, T.J.; ADOLPH, M. D.; COOK, C. H.; STAWICKI, S. P. A. Scandinavian Journal of Surgery. **Nasoenteric Tube Complications.** v.101, n.3, p.147–155, 2012.

RAMOS, D.C.; CAETANO, J.A.; NASCIMENTO, J.C.; FREITAS, B.M.G.; TELES, L.M.R.; MIRANDA, M.D.C. Avaliação do desempenho da equipe de enfermagem na administração de fármacos via intubação gastrointestinal. **Revista Eletrônica de Enfermagem,** S.l., v. 14, n. 3, p.570-578, set. 2012.

REIS, A.M.M.; CARVALHO, R.E.F.L.; FARIA, M.P.; OLIVEIRA, R.C.; ZAGO, K.S.A.; CAVELAGNA, M.F.; SILVA, A.G.; NETO, M.L.; CASSIANI, S.H.B. Prevalence and clinical significance of interactions drug-enteral nutrition in Intensive Care Units. **Revista Brasileira de Enfermagem,** [s.l.], v. 67, n. 1, p.85-90, 2014.

REIS, V.G.O.; CANDIDO, M.F.; JESÚS, R.P.; MENDES-NETTO, R.S. Perfil de utilización de medicamentos administrados por sonda enteral en el hospital universitario. **Revista Chilena de Nutrición,** Santiago, v. 37, n. 3, p.293-301, set. 2010.

RODRIGUES, J.B.; MARTINS, F.J.; RAPOSO, N.R.B.; CHICOUREL, E.L. Perfil de utilização de medicamentos por sonda enteral em pacientes de um hospital universitário. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde.** São Paulo, v.5, n.3, p.23-27, 2014.

SCHLEIN, K. G. Versus Small Bowel Feeding in Critically Ill Adults. **Nutrition In Clinical Practice,** [s.l.], v. 31, n. 4, p.514-522, 10

jul. 2016.

SILVA, M.F.B.; BRITO, P.D.; GUARALDO, L. Medicamentos orais de uma unidade hospitalar: adequação ao uso por cateteres enterais. **Revista Brasileira de Enfermagem**, s.l., v. 5, n. 69, p.847-854, out. 2016.

SILVA, M.J.S.; CAVA, C.E.M.; PEDROSO, P.K.; FUTURO, D.O. Evaluation of the profile of drug therapy administered through enteral feeding tube in a general hospital in Rio de Janeiro. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 47, n. 2, p.331-337, 2011.

STORPIRTIS, S.; GAI, M.N. Biofarmacotécnica: Princípios de Biodisponibilidade, Bioequivalência, Equivalência Farmacêutica, Equivalência Terapêutica e Intercambialidade de Medicamentos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.G; GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap.1 p.3-11.

THORN, C.F.; WHIRL-CARRILOA; M. LEEDERC, J.S.; KLEINA, T.E.; ALTMAN, R.B. PharmGKB summary. **Pharmacogenetics And Genomics**, [s.l.], v. 22, n. 6, p.466-470, jun. 2012.

TOLOU-GHAMARI, Z.; ZARE, M.; HABIBABADI, J.M.; NAJAFI, M.R. A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. **Journal Of Research In Medical Sciences**, Isfahan, v. 18, n. , p.81-85, mar. 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA (Santa Catarina). Hospital Universitário. **Regimento Interno**. Florianópolis, 2015. Disponível em:
<http://www.hu.ufsc.br/documentos/Regimento_Interno_HU_aprovado_no_Conselho_Diretor.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2018.

VILLANOVA, J.C.O.; ORÉFICE, R.L.; CUNHA, A.S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.51-64, 2010.

WAITZBERG, D.L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. 1 v., 2628p.

WANNMACHER, Lenita. Processos Farmacocinéticos. In: FUCHS,

Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Cap. 8. p. 61-111.

WILLIAMS, N.T. Medication administration through enteral feeding tubes. **American Journal of Health-System Pharmacists**. Maryland, v. 65, n. 15, p.2347-2357, 2008.

WEITZ, J.I. Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários. In: BRUNTON, Laurence L (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda, 2012. Cap. 30. p. 849-876.

WESTFALL, T.C.; WESTFALL, D.P. Agonistas e antagonistas adrenérgicos. In: BRUNTON, Laurence L (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda, 2012. Cap. 12. p. 278-333.

WHITE, R.; BRADNAM, V. **Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes**. London: Pharmaceutical Press, 2015. 732p.

WHO. **Technical Report Series: Annex 8 - Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms**. 937. ed. Geneva: World Health Organization, 2005. 437 p.

WHO. **Guidelines for ATC classification**. 2016. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 15 nov. 2016.

WU, M.F.; LIM, W.H. Phenytoin: A Guide to Therapeutic Drug Monitoring. **Proceedings Of Singapore Healthcare**, Cingapura, v. 22, n. 3, p.198-202, set. 2013.

YANG, Y.; WEST-STRUM, D. **Compreendendo a Farmacoepidemiologia**. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda, 2013. 204 p.

YORK, P. Delineamento de formas farmacêuticas. In: AULTON, Michael e; TAYLOR, Kevin M G (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 1. p. 7-18.

APÊNDICE C - Fármacos em formas farmacêuticas sólidas com revestimento e formulação do correspondente (BRASIL, 2013, BRASIL, 2017a, BRASIL, 2017b).

(continua)

Fármaco	Forma Farmacêutica	Formulação do comprimido
Azitromicina (Zitromax®)	Comprimido Revestido	Amido pré-gelatinizado, fosfato de cálcio dibásico anidro, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e Opa-dry® branco (lactose, hipromelose, dióxido de titânio e triacetina).
Ciclobenzaprina (Miosan®)	Comprimido Revestido	Lactose monoidratada, celulose microcristalina, fosfato de cálcio tribásico, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante de óxido de ferro amarelo.
Ciprofloxacino (Cipro®)	Comprimido Revestido	Celulose microcristalina, amido, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.
Clopidogrel (Plavix®)	Comprimido Revestido	Manitol, celulose microcristalina, macrogol 6000, hiprolose de baixa substituição, óleo de rícino hidrogenado, lactose monoidratada, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina, óxido de ferro vermelho e cera de carnaúba.
Darunavir (Prezista®)	Comprimido revestido	Crospovidona, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, celulose microcristalina, dióxido de silício.
Escopolamina (Buscopam®)	Drágea	Fosfato de cálcio dibásico, amido de milho, dióxido de silício, ácido tartárico, ácido esteárico, povidona, sacarose, talco, goma arábica, dióxido de titânio, macrogol, cera de carnaúba, cera branca de abelha, álcool etílico, água purificada.
Hidralazina (Apresolina®)	Drágea	Dióxido de silício, amido, povidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, copovidona, dióxido de titânio, macrogol, sacarose, talco, óxido férrico amarelo, hipromelose, palmitato de cetila.

APÊNDICE C - Fármacos em formas farmacêuticas sólidas com revestimento e formulação do correspondente (BRASIL, 2013, BRASIL, 2017a, BRASIL, 2017b).

(continuação)

Fármaco	Forma Farmacêutica	Formulação do comprimido
Lamivudina (Epivir®)	Comprimido revestido	Celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, Opadry YS-1-7706-G Branco (hipromelose, dióxido de titânio, polietilenoglicol/ Macrogl 400 e polissorbat 80) e água purificada (removida durante o processo).
Lamivudina /Tenofovir /Efavirenz (Telura®)	Comprimido revestido	Celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hidroxipropilmetilcelulose, laurilsulfato de sódio, cloreto de sódio, estearato de magnésio, lactose monohidratada, revestimento: dióxido de titânio, polietilenoglicol, talco, álcool polivinílico.
Levofloxacino (Levaquin®)	Comprimido revestido	Celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, polissorbat 80, macrogl.
Lopinavir /Ritonavir (Kaletra®)	Comprimido revestido	Copovidona, laurato de sorbitana, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogl, hiprolose, talco, óxido de ferro amarelo, polissorbat 80.
Metronidazol (Flagyl®)	Comprimido revestido	Fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido de milho, estearato de magnésio, povidona K30, hipromelose, macrogl 20.000.
Omeprazol (Genérico Brainfarma)	Cápsula com Microgrânulos de liberação retardada	Componentes dos grânulos: manitol, sacarose, laurilsulfato de sódio, fosfato de sódio hidrogenado, carbonato de cálcio, talco, hipromelose, ácido metacrílico, ftalato de etila, dióxido de titânio, polissorbat 80 e hidróxido de sódio.
Ondansetrona (Zofran®)	Comprimido Revestido	Lactose, celulose microcristalina, amido de milho pré-gelatinizado, estearato de magnésio, hipromelose, opaspray amarelo (E171 e 172) e água purificada.

APÊNDICE C - Fármacos em formas farmacêuticas sólidas com revestimento e formulação do correspondente (BRASIL, 2013, BRASIL, 2017a, BRASIL, 2017b).

(continuação)

Fármaco	Forma Farmacêutica	Formulação do comprimido
Oxcarbazepina (Trileptal®)	Comprimido Revestido	Dióxido de silício, celulose microcristalina, hipromelose, óxido de ferro amarelo, estearato de magnésio, crospovidona, macrogol, talco e dióxido de titânio.
Prometazina (Fenergan®)	Comprimido Revestido	Amido de milho, lactose monoidratada, açúcar pulverizado amiláceo, sílica hidratada, talco, estearato de magnésio, copolímero de metacrilato butilado básico, macrogol 6000, dióxido de titânio, riboflavina.
Ranitidina (Antak®)	Comprimido Revestido	Celulose microcristalina, estearato de magnésio, opadry OY-S-7322 (hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio e triacetina).
Rifampicina /Isoniazida /Pirazinamida /Etambutol (Fiocruz)	Comprimido Revestido	Celulose microcristalina, crospovidona, amido pré-gelatinizado, ácido ascórbico, água purificada, gelatina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, opadry (álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, lecitina de soja e goma xantana).
Risperidona (Risperdal®)	Comprimido Revestido	Amarelo crepúsculo, amido, celulose microcristalina, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, propilenoglicol, dióxido de silício, talco.
Ritonavir (Norvir®)	Comprimido Revestido	Copovidona, laurato de sorbitana, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, fosfato de cálcio dibásico, água purificada. Constituintes do revestimento do comprimido: hipromelose, dióxido de titânio, magrogol, hiprolose, talco, dióxido de silício, polissorbato 80.

APÊNDICE C - Fármacos em formas farmacêuticas sólidas com revestimento e formulação do correspondente (BRASIL, 2013, BRASIL, 2017a, BRASIL, 2017b).

(conclusão)

Fármaco	Forma Farmacêutica	Formulação do comprimido
Sertralina (Zoloft®)	Comprimido revestido	Fosfato de cálcio dibásico diidratado, hiprolose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, Opadry® branco (hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e polissorbato 80) e Opadry® transparente (hipromelose, macrogol).
Sinvastatina (Zocor®)	Comprimido revestido	Butil-hidroxianisol, ácido ascórbico, ácido cítrico monoidratado, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, lactose monoidratada, hipromelose, hiprolose, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo e/ou óxido de ferro vermelho.
Tenofovir (Viread®)	Comprimido revestido	Excipientes: croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina e amido. Revestimento: azul de indigotina laca de alumínio, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de titânio e triacetina.
Tenofovir /Lamivudina (Dupliver®)	Comprimido revestido	Excipientes: croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina e amido. Revestimento: azul de indigotina laca de alumínio, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de titânio e triacetina.
Tiamina (Benerva®)	Comprimido revestido	Povidona, talco, estearato de magnésio, macrogol, carmelose e polímero metacrílico.
Tioridazina (Melleril®)	Drágea	Amido, dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, goma arábica, lactose monoidratada, palmitato de cetila, povidona, sacarose, talco, azul de indigotin, óxido de ferro amarelo, água e álcool etílico.

