

Recomendações para Preparo da Nutrição Parenteral

*Autoria: Sociedade Brasileira de Nutrição
Parenteral e Enteral
Associação Brasileira de Nutrologia*

Elaboração Final: 8 de setembro de 2011

Participantes: Auad GRV, Buzzini R

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, como busca manual, sem limite de tempo. Foram utilizados os seguintes descritores: *environmental control, parenteral nutrition, sterile preparation, pharmaceutical compounding, sterile reparations*.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Esta diretriz tem por finalidade proporcionar aos profissionais da saúde uma visão geral sobre as recomendações de preparo de nutrição parenteral, com base na evidência científica disponível.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

NORMAS PARA O PREPARO DE NUTRIÇÃO PARENTERAL

No Brasil, a terapia nutricional parenteral (TNP) é regulamentada pela Portaria nº 272/98 ANVISA/MS, que, além de pontuar os requisitos mínimos exigidos para esta terapia, fixa os procedimentos de boas práticas de preparo de nutrição parenteral (BPPNP)¹(D).

As formulações de nutrição parenteral (NP) são caracterizadas como estéreis e apirogênicas, podendo ser envasadas em recipientes de vidro ou plástico¹(D). Para que tais formulações extemporâneas apresentem a qualidade exigida após sua manipulação, a validação da manipulação asséptica e do ambiente se faz necessária, assim como também é recomendada a validação técnica de cada manipulador, antes de sua liberação para a rotina de manipulação. A validação é o ato documentado que visa que o procedimento, processo, equipamento ou operação realmente conduza a resultados esperados²(D).

As formulações de NP devem ser manipuladas em área limpa ISO Classe 5 ou fluxo laminar, circundada por área ISO classe 7^{1,3,4}(D).

A qualidade da formulação de NP preparada está diretamente relacionada ao rigoroso controle de qualidade, realização de validações, existência de procedimentos operacionais padrão, registro das etapas do processo de manipulação e, sobretudo, gerência, vigilância e consistência por parte tanto do pessoal responsável como de todos os funcionários envolvidos de forma direta ou indireta com a manipulação de NP.

1. QUAIS SÃO OS CONTROLES AMBIENTAIS QUE DEVEM SER REALIZADOS PARA O PREPARO SEGURO DA NP E SUAS RESPECTIVAS PERIODICIDADES?

O controle do nível de contaminação ambiental deverá ser realizado de forma sistemática e seguir procedimento descrito. Os resultados devem ser registrados e estarem disponíveis para as inspeções. Deve haver um programa de validação e monitoração do controle ambiental, a fim de garantir a qualidade microbiológica da área de preparo¹(D).

Um programa de testes de amostragem de ar poderá prover informações que demonstrem se o ambiente em questão apresenta os níveis aceitáveis de partículas viáveis e não viáveis. A amostragem de ar de partículas não viáveis tem por objetivo verificar o funcionamento e a

adequação do ambiente avaliado, no que diz respeito ao número de partículas em suspensão, conforme ISO da área em questão^{3,4}(D). A contagem total de partículas pode ser utilizada para certificar que uma área de classificação ISO está de acordo com o estabelecido⁴(D). Outro parâmetro a ser monitorado é o diferencial de pressão nas áreas. Um planejamento adequado de amostragem de partículas viáveis deve ser desenhado, baseado na análise de risco das atividades de preparo desenvolvidas⁴(D). Este planejamento deverá incluir local da amostra, método de coleta, frequência de amostragem, volume de ar coletado e momento da coleta relacionado à atividade de preparo desenvolvida, bem como nível de ação.

A coleta de ar para análise pode ser realizada pelo menos a cada seis meses, observando que volume suficiente de ar deve ser coletado para realização do controle³(D).

Recomendações

- O controle do nível de contaminação ambiental deverá ser realizado de forma sistemática e seguir procedimento descrito. Os resultados devem ser registrados e disponibilizados para inspeção;
- O controle ambiental deverá considerar a análise de partículas viáveis e não viáveis, assim como o diferencial de pressão entre as áreas;
- A coleta de ar para análise deverá ser realizada pelo menos a cada seis meses;
- Para ser atribuída a classificação ISO das áreas relacionadas ao preparo da NP, é necessária a certificação destas.

2. NO QUE DIZ RESPEITO À LIMPEZA DA ÁREA DE PREPARO, COMO ESTA DEVE SER REALIZADA E QUAL SUA PERIODICIDADE?

Uma das principais fontes de contaminação de área de preparo está relacionada ao contato, logo, o pessoal que trabalha na área limpa pode ser fonte

de contaminação desta, com partículas viáveis e não viáveis⁵(D).

A limpeza e a desinfecção de áreas, instalações e equipamentos devem ser descritas sob forma de procedimentos operacionais e estes devem estar disponíveis ao pessoal responsável e operacional. Os produtos selecionados para limpeza e desinfecção não devem contaminar com substâncias tóxicas, químicas, voláteis ou corrosivas, as instalações ou os equipamentos de manipulação. Além disso, desinfetantes e detergentes devem ser monitorados no que diz respeito à contaminação microbiana¹(D).

A seleção e o uso de substâncias desinfetantes deve levar em consideração algumas propriedades, como atividade microbiana, inativação, resíduo e prazo de validade³(D). A desinfecção de superfícies deve ser realizada com desinfetantes recomendados¹(D).

Antes do início da manipulação, devem ser verificadas as condições de limpeza de equipamentos e superfícies, bem como seus registros. Uma vez que o fluxo laminar seja desligado, ao religar, deve ser realizada limpeza e o equipamento deverá permanecer em funcionamento por pelo menos 1 hora antes do início do processo de manipulação. E, após o término do trabalho, os equipamentos devem ser limpos e desinfetados¹(D).

Quanto à periodicidade, a cabine de fluxo laminar deverá ser limpa diariamente, no início e após o término de cada seção de trabalho^{1,3}(D).

Recomendação

- Os procedimentos de limpeza e desinfecção das áreas, instalações e equipamentos devem ser descritos e disponíveis ao pessoal responsável e operacional;
- Os produtos selecionados para limpeza e desinfecção não devem contaminar com

substâncias tóxicas, químicas, voláteis ou corrosivas, instalações ou equipamentos da área de manipulação de NP;

- A seleção e o uso de substâncias desinfetantes devem levar em consideração sua atividade microbicida, inativação, resíduos e prazo de validade;
- Uma vez que o fluxo laminar seja desligado, ao religar, deve ser realizada limpeza e o equipamento deverá permanecer em funcionamento por pelo menos 1 hora antes do início do processo de manipulação;
- A cabine de fluxo laminar deverá ser limpa diariamente, antes do início e após o término de cada seção de trabalho.

3. NO QUE DIZ RESPEITO AO CÁLCIO E FÓSFORO NA NP, EXISTE ALGUMA ORDEM DE ADIÇÃO DE NUTRIENTES QUE DEVE SER SEGUIDA DURANTE O PREPARO DESTAS FORMULAÇÕES?

As formulações de NP são consideradas preparações estéreis de médio risco, por serem manipulações assépticas complexas, onde um grande número de substâncias químicas é encontrado no processo de mistura, ou seja, este é caracterizado por mais que uma única transferência de volume^{3,6}(D).

Em decorrência do número elevado de substâncias que compõem a NP, grande é a possibilidade de interação entre estes compostos, o que pode resultar em produtos indesejáveis, como, por exemplo, precipitados, glóbulos de gordura de tamanho aumentado e separação de fases ⁷(B)⁶(D). Além disso, sérios agravos podem ser observados em pacientes que recebem formulações de NP contendo precipitados oriundos da interação química entre componentes presentes em doses elevadas, submetidos a temperaturas elevadas ou adicionados numa sequência indevida^{8,9}(D). A ordem de adição dos componentes da formulação de NP deve ser cuidadosamente definida, a fim de evitar incompatibilidades potenciais

que podem ser letais. Esta ordem de adição deve ser observada tanto nas formulações preparadas manualmente, como nas compostas a partir de misturadores automáticos⁸(D).

Recém-nascidos prematuros necessitam de maiores quantidades de cálcio e fósforo devido à mineralização óssea e essa oferta na NP é dificultada pela baixa solubilidade desses sais¹⁰(B).

É verificado que o fosfato de sódio ou de potássio deve ser adicionado primeiramente e o gluconato de cálcio por último, ou pelo menos próximo a uma concentração mais diluída de fosfato^{11,12}(B)¹³(C)¹⁴⁻¹⁶(D). A emulsão lipídica deve ser o último composto a ser adicionado devido a sua característica opacificante, a fim de prevenir sua desestabilização por variação de pH durante o preparo.

A precipitação de cálcio e fósforo pode ser evitada utilizando-se o fósforo orgânico⁶(D).

Recomendações

- A ordem de adição dos componentes da NP deve considerar as concentrações de cálcio e fósforo da prescrição;
- Deve ser considerada a concentração dos nutrientes, bem como o volume da mistura, no momento da adição do cálcio e do fósforo;
- O fósforo deve ser adicionado primeiro e o cálcio por último;
- O lipídeo deve ser o último nutriente a ser adicionado à mistura.

4. LEVANDO-SE EM CONSIDERAÇÃO O FATO DE QUE AS FORMULAÇÕES DE NP SÃO EXTEMPORÂNEAS, QUAIS CONTROLES DE QUALIDADE DEVEM SER REALIZADOS PARA GARANTIR A SUA INTEGRIDADE?

As formulações de NP manipuladas são preparações extemporâneas, que não são submetidas a ne-

nhum processo de esterilização após o seu preparo. Logo, a validação de todos os processos envolvidos em seu preparo, antes do início das atividades, deve ser realizada. Um rigoroso controle de qualidade também é necessário para garantir sua esterilidade e apirogênicidade^{1,8}(D). Além disso, um controle microbiológico das bolsas de NP preparadas, equivalente à raiz quadrada de “n” mais um, ($\sqrt{n+1}$), de cada sessão de manipulação, deve ser realizado. Portanto se, por exemplo, em uma sessão de preparo foram preparadas 8 bolsas de NP, então 8 mais 1 é igual a 9 ($8+1=9$) e, a raiz quadrada de 9 é igual a 3, ($\sqrt{9}=3$), logo 3 das 8 bolsas preparadas deverão ser sorteadas aleatoriamente e uma alíquota de cada uma destas bolsas selecionadas deverá ser retirada e inoculada em um meio de cultura adequado para análise microbiológica^{1,17}(D). O resultado aceitável desta análise é de nenhum crescimento de microrganismo. Além disso, uma alíquota de contraprova deve ser retirada de cada uma das bolsas preparadas em cada sessão¹(D). Nos casos em que forem utilizados misturadores automatizados, estes também devem ser submetidos a um processo de validação antes do início de seu uso.

Recomendações

- Todos os procedimentos envolvidos no preparo da NP devem ser validados antes do início das atividades de preparo;
- Todos os procedimentos envolvidos no preparo da NP devem ser descritos;
- Análise microbiológica de amostra representativa de uma sessão de manipulação deve ser realizada;
- Uma alíquota de contraprova de cada bolsa de NP preparada deve ser retirada e armazenada de forma adequada para ser submetida a análise quando necessário;
- Controle microbiológico do ambiente de preparo, bem como de equipamentos, deve ser realizado.

5. É POSSÍVEL ADICIONAR EM UMA MESMA BOLSA DE NP VITAMINAS E OLIGOELEMENTOS?

As formulações de NP são formulações complexas, onde, em um único recipiente de envase, são adicionados mais de 40 componentes. A mistura complexa resultante da adição destes nutrientes em uma única bolsa pode resultar em perda de eficácia de um ou mais destes nutrientes, além da possibilidade de interação entre estes que pode levar à formação de produtos indesejáveis, como precipitados ou glóbulos de gordura desestabilizados^{11,12}(B)¹³(C)^{6,8,9,14-16}(D). Portanto, degradações químicas e incompatibilidades físicas podem resultar da combinação destes nutrientes em um único sistema⁶(D).

Os oligoelementos ou elementos-traço, nutrientes necessários em diminutas quantidades, assim como as vitaminas, são necessários para o metabolismo orgânico normal, desta forma, estes nutrientes também fazem parte da composição de uma formulação de NP. A pequena concentração dos elementos-traço na NP confere certo grau de desafio à análise da estabilidade química e compatibilidade física destes compostos. Alguns estudos demonstram que elementos como o zinco, cobre, manganês e cromo são compatíveis e estáveis com as formulações de NP^{18,19}(B)²⁰(D). Altas concentrações de ácido ascórbico podem reduzir o íon selenito a selênio elementar, que é uma forma insolúvel. Esta reação pode ser incrementada por outros cátions com alto poder de redução, como o cobre²¹(B)²²(D). Concentrações de 5 g de ácido ascórbico por litro de formulação de NP reduziram significativamente o selenito, ao passo que concentrações de 1 g/L de ácido ascórbico não evidenciaram perda do selênio²¹(B)²³(D). Além deste aspecto, outros fatores como, por exemplo, pH, também podem contribuir para a precipitação do selênio^{21,24}(B). Em contrapartida, as vitaminas são, dentre os

componentes da NP, os que apresentam menor estabilidade⁶(D). O ácido ascórbico, uma das vitaminas menos estáveis, pode se degradar a partir de uma reação de oxidação, e esta pode ser catalisada por elementos como íons cobre, ferro, zinco e manganês^{25,26}(D). Quando a NP é estocada em bolsas de múltiplas camadas, pode reduzir a permeabilidade aos gases, evitando a oxidação da vitamina C. Outras perdas químicas são causadas pela fotossensibilidade, principalmente de vitaminas, como a vitamina A e a riboflavina, durante a administração da NP⁶(D).

Recomendações

- Vitaminas e oligoelementos podem ser adicionados em uma mesma bolsa de NP, desde que sejam respeitadas concentrações seguras dos dois nutrientes em solução;
- Deve ser utilizado mais de um parâmetro para análise e avaliação da compatibilidade de vitaminas e oligoelementos na bolsa de NP.

6. A EMULSÃO LIPÍDICA PODE SER ADICIONADA À NP OU DEVE SER ADMINISTRADA À PARTE?

As emulsões lipídicas, fontes calóricas e de ácidos graxos essenciais da NP, podem apresentar composição variada. As emulsões podem ser compostas por triglicerídeos de cadeia longa somente ou por combinações de triglicerídeos de cadeia longa e média²⁷(B)²⁸(D). As concentrações podem ser de 10%, 20% ou 30%²⁷(B). Além disso, as emulsões podem ser oriundas do óleo de soja, óleo de coco, óleo de peixe e óleo de oliva²⁷(B)²⁹⁻³¹(D). Desde o início do seu desenvolvimento até a presente data, um grande número de trabalhos tem sido publicado a respeito do uso da emulsão lipídica na NP²⁷(B)²⁸⁻³¹(D). A estabilidade destas emulsões tem sido documentada na literatura, assim como os fatores relacionados à manutenção da mesma, como, por exem-

plo, tempo de armazenamento, temperatura, concentração dos outros nutrientes, volume final da mistura, prazo de validade, entre outros^{8,15,29,31}(D). A administração da emulsão lipídica em separado à NP tem sido descrita na literatura³¹(D). É recomendado que infusão de lipídeos à parte da NP deve ser realizada em um período máximo de 12 horas, devido ao risco aumentado de contaminação e questões de estabilidade. Todavia, quando a emulsão lipídica é adicionada à formulação de NP, o prazo de infusão pode ser de 24 horas^{31,32}(D).

Recomendação

- As emulsões lipídicas podem ser adicionadas à formulação de NP para composição de uma formulação do tipo 3:1 ou pode ser administrada à parte da bolsa de NP;
- Quando as emulsões lipídicas forem administradas à parte da bolsa de NP, o tempo de infusão não deve ser superior a 12 horas;
- Quando as emulsões lipídicas forem infundidas na forma de formulação do tipo 3:1, o tempo de infusão pode ser de 24 horas, respeitando-se os critérios de estabilidade da formulação.

7. PODEM SER ADICIONADOS MEDICAMENTOS À NP?

As formulações de NP são composições complexas, compostas por uma série de nutrientes (aminoácidos, glicose, lipídeos, eletrólitos, vitaminas e oligoelementos). Dessa forma, estas formulações já apresentam grande possibilidade de interações, resultando em compostos indesejáveis^{11,12}(B)^{8,9,14-16,31,33}(D). Portanto, apesar do volume elevado, as formulações de NP não são por excelência veículo para administração de medicamentos³⁴(D).

Alguns medicamentos, como antagonistas de receptores de H₂, apresentaram estabilidade e compatibilidade quando adicionados a for-

mulações de NP. Apesar disso, componentes da NP como, por exemplo, aminoácidos, lipídeos, fosfato, sais de cálcio e vitaminas, podem interagir com a ranitidina e alterar a estabilidade desta, bem como da NP³³(D). Além deste, outros medicamentos, como aminofilina, cefazolina, clindamicina, dopamina, heparina e insulina regular, se demonstraram compatíveis e estáveis com a NP³⁴⁻³⁹(D). Porém, para a adição segura de medicamentos nas formulações de NP, é necessária avaliação criteriosa dos estudos referenciados, bem como garantir as mesmas condições para possibilitar a reprodutibilidade e aplicabilidade destes.

Recomendações

- As formulações de NP não devem ser consideradas veículo para administração de medicamentos;
- A adição de medicamentos às formulações de NP deve ser criteriosamente avaliada;
- A utilização de estudos como referência da estabilidade de medicamento em formulações de NP deve ser avaliada e devem ser consideradas as condições do estudo, bem como concentração do medicamento e composição da formulação descrita neste.

8. COMO DEVE SER REALIZADA A AVALIAÇÃO FARMACÊUTICA DA NP?

A avaliação farmacêutica da NP deve ser realizada antes mesmo de seu preparo. A avaliação deve incluir aspectos de compatibilidade e estabilidade físico-química dos componentes, bem como deve considerar a composição quantitativa e qualitativa da formulação de acordo com o paciente em questão^{1,8}(D). A utilização de sistemas informatizados para o cálculo de necessidades nutricionais tem sido descrita na literatura⁴⁰(C). Farmacêuticos atuantes na terapia nutricional avaliam as formulações de NP no que diz res-

peito a adequação dos componentes, dosagem e concentração. A avaliação de compatibilidade e estabilidade da formulação é realizada pelo farmacêutico, com ou sem o auxílio de programas informatizados⁴¹(D). Apesar disso, foi verificado que menos de 50% dos entrevistados seguem as recomendações do *Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition do National Advisory Group* (NAG)^{41,42}(D).

Recomendações

- Todas as formulações de NP devem ser submetidas à avaliação do farmacêutico antes de seu preparo;
- A avaliação farmacêutica da formulação de NP deve contemplar: verificação da dosagem de nutrientes prescrita, composição dos nutrientes, adequação da prescrição ao paciente em questão, compatibilidade da formulação e estabilidade da formulação;
- Nos casos em que forem verificadas incompatibilidades, instabilidade de componentes ou dosagem de nutrientes fora das recomendações, o médico deve ser contatado.

9. COMO DEVEM SER ELABORADOS OS RÓTULOS DAS FORMULAÇÕES DE NP?

As formulações de NP devem receber rótulos que contenham de forma clara e precisa todas as informações referentes aos constituintes da bolsa em questão. A falta de uniformidade de expressão dos componentes pode levar a erros de interpretação⁸(D). Logo, a padronização dos rótulos de NP permite a seleção da melhor unidade de expressão dos componentes, manutenção destas unidades em todas as bolsas de NP preparadas, o que facilita e corrobora para a melhor compreensão e interpretação. As unidades de expressão dos componentes deve se apresentar de acordo com cada componente. No caso dos macronutrientes, a expressão sob

forma de percentual deve ser evitada, uma vez que necessita ainda de cálculos farmacêuticos para compreensão da oferta total do nutriente. A expressão da concentração de macronutrientes em gramas parece ser a mais adequada, uma vez que não necessita de mais cálculos farmacêuticos para compreender o total da oferta. Os eletrólitos, por sua vez, se apresentam disponíveis em várias concentrações e percentuais e sua descrição deve ser em miliequivalentes (mEq) e o fósforo deve ser prescrito em mmOl. No caso da pediatria, os nutrientes são prescritos sob forma da concentração/ quilograma/dia (concentração/kg/dia), logo, os rótulos podem expressar a concentração de nutrientes dessa forma. Portanto, os rótulos de NP devem conter os seguintes itens: nome do paciente, nº do leito e registro hospitalar, composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes, osmolaridade, volume total, volume de infusão, velocidade da infusão, via de acesso, data e hora do preparo, prazo de validade, número sequencial de controle, condições de temperatura para conservação e transporte, nome e CRF do farmacêutico responsável^{1,8,16,43-45}(D).

Recomendações

- Os rótulos das formulações de NP devem ser claros e objetivos;
- As unidades de expressão dos nutrientes selecionadas para compor os rótulos devem considerar a maneira mais clara e objetiva de interpretação, evitando a necessidade de mais cálculos farmacêuticos;
- As unidades de grandeza selecionadas para expressão do nutriente devem considerar cada nutriente individualmente (ex. aminoácidos: unidade grama; eletrólitos: unidade em miliequivalentes, etc.);
- Os rótulos devem conter as seguintes informações: nome do paciente, nº do leito e

registro hospitalar, composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes, osmolaridade, volume total, volume de infusão, velocidade da infusão, via de acesso, data e hora do preparo, prazo de validade, número sequencial de controle, condições de temperatura para conservação e transporte, nome e CRF do farmacêutico responsável;

- Os rótulos devem expressar a concentração total de todos os nutrientes.

10. QUAL É O PRAZO DE VALIDADE DA NP E COMO ESTA DEVE SER CONSERVADA?

As formulações de NP são extemporâneas e a determinação do prazo de validade pode ser baseada em informações de avaliações da estabilidade físico-química das drogas e considerações sobre a sua esterilidade, ou este prazo pode ser determinado por meio de realização de testes de estabilidade. As fontes de informações sobre a estabilidade físico-química devem incluir: referências de compêndios oficiais, recomendações dos fabricantes dos mesmos e pesquisas publicadas. Além disso, a NP deve ser conservada em geladeira de medicamentos, sob temperatura de 2° a 8°C¹(D).

Recomendações

- O prazo de validade da NP deve ser estabelecido com base em informações sobre estabilidade físico-química e esterilidade da formulação;
- As formulações devem ser armazenadas em geladeira de medicamentos, sob temperatura de 2° a 8°C;
- Toda NP deve ser iniciada até 24 horas após sua manipulação e o prazo de validade durante o período de infusão deve atender às recomendações dos fabricantes.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Regulamento técnico para terapia de nutrição parenteral. Portaria n.272, de 8 de abril de 1998. Diário Oficial de União; Poder Executivo, Brasília, 1998.
2. Resolução - RDC n° 210, de 04 de agosto de 2003 D.O.U de 14/08/2003 ANVISA.
3. USP Pharmacopeia Chapter 797 2006 Pharmaceutical compounding sterile preparations (general information chapter 797). In: The United States pharmacopeia, 30th rev., and The national formulary, 25th ed. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention; 2007:334-51.
4. Associação Brasileira de Normas Técnicas. ABNT NBR ISO 14644-1 Norma Brasileira. Salas limpas e ambientes controlados associados. Parte 1: Classificação da limpeza do ar. 2005. p.27.
5. Kastango ES. Blueprint for implementing USP chapter 797 for compounding sterile preparations. Am J Health Syst Pharm 2005 15;62:1271-88.
6. Allwood MC, Kearney MC. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. Nutrition 1998;14:697-706.
7. Chaieb SD, Chaumeil JC, Jebnoun S, Khrouf N, Hedhili A, Sfar S. Effect of high calcium and phosphate concentrations on the physicochemical properties of two lipid emulsions used as total parenteral nutrition for neonates. PDA J Pharm Sci Technol 2009;63:27-41.
8. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al. Safe practices for parenteral nutrition. Am J Parent Ent Nutr 2004;28 (6 Suppl):S58-61.
9. McKinnon BT. FDA safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. Nutr Clin Pract 1996;11:59-65.
10. Ribeiro DO, Lobo BW, Volpato NM, Veiga VF, Cabral LM, Sousa VP. Influence of the calcium concentration in the presence of organic phosphorus on the physicochemical compatibility and stability of all-in-one admixtures for neonatal use. Nutr J 2009;8:51.
11. Trissel LA. Trissel's calcium and phosphate compatibility in parenteral nutrition. Houston: Tripharma; 2001.
12. Wong JC, McDougal AR, Tofan M, Aulakh J, Pineault M, Chessex P. Doubling calcium and phosphate concentrations in neonatal parenteral nutrition solutions using monobasic potassium phosphate. J Am Coll Nutr 2006;25:70-7.
13. Allwood MC. Microbiological risks in parenteral nutrition compounding. Nutrition 1997;13:60-1.
14. Lumpkin MM, Burlington DB. FDA safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. Rockville: Food and Drug Administration;1994.

15. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 12nd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists;2007. p.242-58.
16. Food and Drug Administration. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. Am J Hosp Pharm 1994;51:1427-8.
17. Murray PR, Sandrock MJ. Sterility testing of a total nutrient admixture with a biphasic blood-culture system. Am J Hosp Pharm 1991;48:2419-21.
18. Shearer CA, Bozian RC. The availability of trace elements in intravenous hyperalimentation solutions. Ann Pharmacother 2007;41:873-7.
19. Allwood MC. The compatibility of calcium phosphate in paediatric TPN infusions. J Clin Pharm Ther 1987;12:293-301.
20. Kartinos NJ. Trace element formulations in intravenous feeding. In: Johnson IDA, ed. Advances in parenteral nutrition. Lancaster: MTP Press; 1978. p.233.
21. Levander OA. Considerations in the design of selenium bioavailability studies. Fed Proc 1983;42:1721-5.
22. McGee CD, Mascarnhas MG, Ostro MJ, Rasallas G, Jeejeebhoy K. Selenium and vitamin E stability on parenteral solutions. JPEN 1985; 5:568-70.
23. Shils ME, Levander OA. Selenium stability in TPN solutions. Am J Clin Nutr 1982;35:829.
24. Allwood MC, Greenwood M. Assessment of trace element compatibility in total parenteral nutrition infusions. Pharm Weekbl (Sci) 1992;14:321-4.
25. Tolbert BM, Ward JB. Dehydroascorbic acid. In: Advances in chemical series. Washington: American Chemical Society; 1982.
26. Davies MB, Austin J, Partridge DA. Vitamin C: its chemistry and biochemistry. Letchworth: Royal Society of Chemistry Paperback; 1991.
27. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, Meijer VE, Robinson EM, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition associated liver injury. Ann Surg 2009;250:395-402.
28. Waitzberg DL, Torrinhas RS. Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know. Nutr Clin Pract 2009;24:487-99.
29. Driscoll DF, Ling PR, Bistrrian BR. Pharmacopeial compliance of fish oil-containing parenteral lipid emulsion mixtures: globule size distribution (GSD) and fatty acid analyses. Int J Pharm 2009;379:125-30.
30. Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M. Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. Pediatr Surg Int 2009;25:123-4.
31. Driscoll DF. Lipid injectable emulsions: 2006. Nutr Clin Pract 2006;21:381-6.

32. Sacks GS, Driscoll DF. Does lipid hang time make a difference? Time is of the essence. *Nutr Clin Pract* 2002; 17:284-90.
33. Newton DW, Driscoll DF. Calcium and phosphate compatibility: revisited again. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:73-80.
34. Puzovic M, Hardy G. Stability and compatibility of histamine H₂-receptor antagonists in parenteral nutrition mixtures. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:311-7.
35. Niemiec PW Jr, Vanderveen TW, Hohenwarter MW, Gadsden RH Sr. Stability of aminophylline injection in three parenteral nutrient solutions. *Am J Hosp Pharm* 1983;40:428-32.
36. Farago S. Compatibility of antibiotics and other drugs in total parenteral nutrition solutions. *Can J Hosp Pharm* 1983;36:43-51.
37. Feigin RD, Moss KS, Shackelford PG. Antibiotic stability in solutions used for intravenous nutrition and fluid therapy. *Pediatrics* 1973;51:1016-26.
38. Athanikar N, Boyer B, Deamer R, Harbison H, Henry RS, Jurgens R Jr, et al. Visual compatibility of 30 additives with a parenteral nutrient solution. *Am J Hosp Pharm* 1979;36:511-3.
39. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Baker MB, Walter WV, Mirtallo JM. Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:1295-300.
40. Oka R, Nakagawa Y, Shoji T, Matsuda Y, Hamamoto Y, Takeshita M. Usefulness of a nutrition assessment system for parenteral/enteral nutrition therapy. *Yakugaku Zasshi* 2006;126:1351-6.
41. O'Neal BC, Schneider PJ, Pedersen CA, Mirtallo JM. Compliance with safe practices for preparing parenteral nutrition formulations. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:264-9.
42. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition formulations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:49-66.
43. Curtis C, Sacks GS. Compounding parenteral nutrition: reducing the risks. *Nutr Clin Pract* 2009;24:441-6.
44. Calvo MV, García-Rodicio S, Inaraja MT, Martínez-Vázquez MJ, Sirvent M. Practice standards for the hospital pharmacist providing specialized nutritional support. Nutrition Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy. *Farm Hosp* 2007;31:177-91.
45. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:441-8.