



Estabilidade físico-química de formulações para nutrição parenteral neonatal manipuladas em hospital universitário

Denise Castagnaro^{1*}; Graziella Gadotti¹; Isabel Machado Canabarro²; Monika Piazzon Tagliari³; Marcos Antônio Segatto Silva³

¹ Centro de Ciências da Saúde - Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC - Brasil

² Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC - Brasil

³ Centro de Ciências da Saúde - Departamento de Ciências Farmacêuticas - Laboratório de Controle de Qualidade - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC - Brasil

RESUMO

A estabilidade físico-química de três formulações para nutrição parenteral neonatal com diferentes quantidades de cátions bivalentes e de emulsão lipídica foi avaliada. As formulações foram analisadas nos tempos: 0, 24 e 48 horas, em três condições de temperatura diferentes de armazenamento: 2°C-8°C, 25°C e 37°C, mediante os seguintes parâmetros: pH, potencial zeta, tamanho e distribuição de partículas, microscopia óptica, propriedades reológicas, osmolaridade e aspecto visual. Os valores de pH mantiveram-se em todas as condições de estudo, em torno de 6,00 e os resultados de potencial zeta, em média, mostraram valores de - 27,65 mV. O tamanho das gotículas lipídicas apresentou-se constante e estável, em escala nanométrica, com gotículas não superiores a 5 µm em diâmetro. Os valores de viscosidade mantiveram-se constantes e os índices de fluxo apresentaram-se todos acima e próximos de 1,00. As osmolaridades teóricas apresentaram, em média, 822 mOsmol/L, todas inferiores ao limite máximo recomendado. Os sistemas emulsionados permaneceram visualmente estáveis e não foram notadas alterações de coloração, tampouco foram evidenciados processos de separação de fases nas formulações. Pode-se afirmar que as formulações apresentaram-se estáveis nas condições avaliadas. Demonstrou-se a necessidade e a importância da adoção de procedimentos de avaliação físico-química, somando-se ao controle microbiológico das formulações parenterais, para a garantia da eficácia da terapia e, principalmente, da segurança dessas formulações para os recém-nascidos.

Palavras-chave: Nutrição parenteral. Soluções de Nutrição Parenteral. Controle de qualidade. Neonatologia.

INTRODUÇÃO

A nutrição parenteral (NP) consiste na infusão de nutrientes pela via endovenosa, em forma de solução ou emulsão, estéril e apirogênica, composta basicamente de macronutrientes e micronutrientes, visando à síntese ou manutenção de tecidos, órgãos ou sistemas (Brasil,1998). A Terapia de Nutrição Parenteral (TNP) é indicada quando a alimentação oral normal não é possível ou indesejável, quando a absorção de nutrientes é incompleta ou quando todas essas situações estiverem associadas, devendo atender as necessidades nutricionais e metabólicas individuais, pois é estimada para cada paciente.

Formulações para NP contendo emulsão lipídica, carboidratos, aminoácidos e eletrólitos tornam-se sistemas instáveis quando pequenas gotículas lipídicas transformam-se em grandes glóbulos de gordura, podendo causar sérios problemas fisiológicos quando administradas. Glóbulos com tamanhos superiores a 5 µm podem obstruir vasos de pequeno calibre, levando a uma série de complicações, por exemplo, embolia pulmonar, caso obstrua capilares pulmonares. Além disso, formulações que apresentam osmolaridade acima de 1200 mOsmol/L por via central podem acarretar em flebite (Driscoll, 2006; Silva, 2009).

No Brasil, a legislação que regulamenta a preparação de NP, assim como todos os processos relacionados à terapia é a Portaria nº 272, de 8 de abril de 1998. Esta Portaria rege as etapas da TNP, o comprometimento de uma equipe multiprofissional, procedimentos de Boas Práticas de Preparação e Controle de Qualidade da NP para garantir a eficácia e segurança da mesma. De acordo com essa regulamentação, cabe ao farmacêutico a responsabilidade pela manipulação, pelo controle de qualidade e pelo transporte da NP, bem como pela avaliação da prescrição quanto a sua adequação, concentração e compatibilidade físico-química entre seus componentes (Brasil,1998). Como controle de qualidade da NP pronta para uso, a Portaria preconiza a inspeção visual das formulações, a verificação da exatidão das informações prescritas ou dos rótulos e avaliação da esterilidade. Testes de estabilidade físico-química não são claramente estabelecidos nessa regulamentação.

A terapia possui grande importância em neonatologia em que o recém-nascido prematuro é o grande candidato a utilizá-la, tendo em vista a imaturidade anatômica e funcional do seu trato gastrointestinal. Recém-nascidos de baixo peso, com doenças associadas, com funções metabólicas alteradas e/ou erros inatos do metabolismo recebem a NP para desenvolvimento e ganho de peso mais rapidamente (Valentine & Puthoff, 2007; Tan & Cooke, 2008). A NP é classificada como produto estéril, com nível de risco médio. Este nível corresponde à probabilidade de contaminação microbiológica e/ou de instabilidade físico-química (USP, 2010).

Como as prescrições são específicas para cada neonato de acordo com suas necessidades nutricionais, diferenças nas quantidades de componentes podem ocasionar problemas na estabilidade físico-química (Aspen, 2004; Riskin et al., 2006). Dessa forma, faz-se necessária a avaliação das formulações destinadas aos neonatos, a fim de garantir eficácia terapêutica e, principalmente, segurança aos pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

A avaliação da estabilidade físico-química foi realizada através de estudo experimental mediante seleção de três formulações (Tabela 1) para NP manipuladas no setor de NP do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina, em Florianópolis.

As formulações foram manipuladas sob capela de fluxo laminar horizontal, classe ISO 5, por meio de método manual, utilizando-se técnicas assépticas, com o auxílio de agulhas e seringas estéreis, estabelecidas pela Portaria nº 272, de 1998 da ANVISA (Brasil, 1998).

A seleção das amostras foi realizada a partir da análise de formulações rotineiramente preparadas pelo Setor de NP. Foram revisadas 96 prescrições de NP emitidas pela UTI-Neonatal do hospital entre os dias 1º e 31 de maio de 2011, onde foram selecionadas três formulações que continham diferenças quantitativas entre o número total de mililitros (mL) prescritos de cátions mono e bivalentes (sódio, potássio e cálcio) e a quantidade total de mililitros (mL) prescritos de emulsão lipídica, conforme mostra a Tabela 1. O fabricante, a marca e o lote dos produtos utilizados para a preparação das amostras estão presentes na tabela 2.

Dessa forma foram analisadas três formulações diferentes, a primeira (NP1) contendo uma concentração semelhante entre eletrólitos e lipídeos (3,4 % de eletrólitos para 3,36 % de lipídeos); a segunda (NP2) apresentando uma concentração maior de lipídeos em relação à eletrólitos (4,8 % de eletrólitos para 10,8 % de lipídeos) e, uma terceira formulação contendo uma concentração maior de eletrólitos do que de lipídeos (2,8 % de eletrólitos para 1,72 % de lipídeos) (Tabela 3).

Com relação ao quantitativo prescrito de aminoácidos com taurina 20%, não houve diferença quantitativa significativa em mililitros por formulação selecionada (NP1 – 36,4 mL de aminoácidos; NP2 – 48,6 mL de aminoácidos e NP 3- 34 mL de aminoácidos). Esta diferença não é significativa, pelo fato da solução de aminoácidos compreender uma solução tampão, cujo

pH é 7, não interagindo quimicamente com os demais componentes da formulação.

As formulações prescritas no período em estudo não continham polivitamínicos nem oligoelementos, pois estes nutrientes ainda não estavam disponíveis no Serviço de Farmácia do hospital, em virtude do processo de aquisição por meio de pregão eletrônico ainda não ter sido concluído na ocasião da pesquisa.

Tabela 1. Composição das formulações para nutrição parenteral neonatal

Composição	NP1	NP2	NP3
Glicose 50%	28,00 mL	23,60 mL	24,50 mL
Água para injeção	104,60 mL	56,10 mL	63,40 mL
Oligoelementos (Zn, Cu, Mn, Co)	---	---	---
Aminoácidos com taurina 10%	36,40 mL	48,60 mL	34,00 mL
Cloreto de sódio 20%	2,00 mL	1,70 mL	0,70 mL
Cloreto de Potássio 19,1%	1,00 mL	1,20 mL	0,80 mL
Gluconato de cálcio 10%	2,40 mL	3,30 mL	1,70 mL
Glicerosfato de sódio 200mcg	0,80 mL	1,10 mL	0,60 mL
Polivitamínico	---	---	---
Emulsão lipídica 20%	6,10 mL	16,40 mL	2,20 mL
Volume Total	181,30 mL	152,00 mL	127,90 mL

Tabela 2. Marca, fabricante e lote dos produtos utilizados para manipulação das formulações para nutrição parenteral neonatal

Componente	Marca	Fabricante	LOTE
Lipídeos	Lipoveno 20%	Lab. Fresenius	16EB0121
Aminoácidos	Aminovem 10% Infant	Lab. Fresenius	16EF0203
Glicose 50%	Glicose 50%	Lab. Isofarma	32074101
Gluconato de cálcio 10%	Gluconato de cálcio 10%	Lab. Isofarma	32264101
Cloreto de sódio 20%	Cloreto de sódio 20%	Lab. Isofarma	32264101
Cloreto de potássio 19,1%	Cloreto de potássio 19,1%	Lab. Isofarma	22131301
Glicerosfato de sódio	Glicerosfato de sódio	Lab. Isofarma	20000259V021
Água para injeção	Água para injeção	Lab. Farmace	10412

De cada formulação selecionada foram manipuladas três bolsas, totalizando nove amostras que foram analisadas dentro de um período de 48 horas, nos respectivos tempos: 0,24 e 48 horas, em três condições de temperaturas diferentes de armazenamento: 2°C a 8°C sob refrigeração, conforme legislação vigente (Brasil, 1998), em temperatura ambiente a 25°C e em estufa a 37°C.

Tabela 3. Diferença das concentrações entre eletrólitos bivalentes e emulsão lipídica nas formulações para nutrição parenteral neonatal

Componentes	NP1	NP2	NP3
Eletrólitos	3,40%	4,8%	2,98%
Lipídeos	3,36%	10,8%	1,72%

A estabilidade físico-química das formulações foi analisada mediante os seguintes parâmetros: pH, potencial zeta, tamanho e distribuição de partículas, microscopia óptica, propriedades reológicas (viscosidade e índice de fluxo), osmolaridade e aspecto visual.

A determinação do pH foi realizada com a utilização de peagâmetro pHTEK, previamente calibrado, através da imersão direta do eletrodo em 10mL da formulação (Farmacopeia Brasileira, 2010).

O potencial zeta das formulações foi determinado em equipamento Zetasizer 3000 Hs, Malvern Instrumentes Ltda, através da diluição das formulações em água destilada para obtenção de diluição 1:500. Foram inseridos 3 mL da amostra em cubeta de acrílico e a análise realizada utilizando-se a célula microeletroforética do equipamento em software de análise integrado (Roland et al., 2003).

Para a determinação do tamanho e distribuição de partículas foi utilizado método de difração de raios laser formados pelos gases Hélio e Néon, captados por detectores em equipamento Mastersizer 2000 acoplado a software, utilizando a teoria de Mie (Driscoll, 2006) para realizar os cálculos do tamanho e distribuição. Essa teoria permite um espalhamento preliminar da superfície da partícula, com a intensidade calculada pela diferença de índice de refração

entre a partícula e o meio de dispersão (USP, 2011). Devido às formulações tratarem-se de emulsões lipídicas, o índice de refração foi pré-determinado pelo software, utilizando-se como padrão o Intralipid® 20%, de 1,46 e o meio dispersante utilizado foi a água. A análise foi realizada por estimativa estatística enquanto o fluido percorre o equipamento.

Para a coleta de imagens da microscopia foi utilizada lente objetiva com aumento de 400x através de câmera digital acoplada em microscópio óptico Olympus Bx41.

As propriedades reológicas foram determinadas medindo-se a resistência ao movimento de rotação de eixos metálicos quando imersos em 6 mL das formulações, adicionados a câmara do reômetro rotacional de Brookfield modelo DVII + Pro com Spindle Small Sample Adapter conectado a um computador dotado de software de aquisição de dados (USP, 2011).

A osmolaridade teórica foi calculada somando-se as osmolaridades dos diferentes componentes das formulações informadas pelos fabricantes destes, considerando-se a concentração de cada um em cada formulação, expressa em mOsmol/L (Aspen, 2004).

Durante avaliação do aspecto visual (Brasil, 1998), as formulações foram inspecionadas quanto: à separação de fases (formação de camada de creme) e alteração da coloração. As inspeções foram registradas por meio de fotografia digital.

RESULTADOS

Os resultados da avaliação dos seguintes parâmetros: pH, potencial zeta, tamanho e distribuição de partículas, viscosidade e índice de fluxo, nas diferentes condições de estudo, estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados dos parâmetros analisados: pH, potencial zeta, tamanho e distribuição de partículas, viscosidade e índice de fluxo, das formulações para nutrição parenteral NP1, NP2 e NP3, respectivamente, nas temperaturas 2 a 8°C, 25°C e 37°C

Temperatura 2 a 8°C									
Formulação	NP1			NP2			NP3		
Tempo (horas)	0	24	48	0	24	48	0	24	48
pH	6,07	5,98	5,99	6,04	6,01	5,98	5,95	5,91	5,92
Pontencial Zeta (mV)	-29,8	-27,0	-28,9	-28,6	-27,6	-27,6	-28,4	-27,0	-28,9
Tamanho e distribuição(µm)	0,233	0,243	0,238	0,236	0,225	0,225	0,238	0,239	0,228
Viscosidade (cP)	1,32	1,30	1,32	1,48	1,45	1,45	1,40	1,42	1,38
Índice de fluxo	1,06	1,10	1,10	1,07	1,10	1,10	1,08	1,10	1,10
Temperatura 25°C									
Formulação	NP1			NP2			NP3		
Tempo (horas)	0	24	48	0	24	48	0	24	48
pH	6,04	5,99	6,02	6,05	6,01	6,00	6,09	6,05	5,95
Pontencial Zeta (mV)	-26,9	-26,9	-21,9	-27,5	-27,8	-29,4	-27,7	-27,9	-29,4
Tamanho e distribuição(µm)	0,240	0,240	0,233	0,232	0,232	0,224	0,242	0,233	0,238
Viscosidade (cP)	1,30	1,32	1,30	1,47	1,45	1,45	1,38	1,42	1,42
Índice de fluxo	1,12	1,10	1,10	1,08	1,10	1,10	1,12	1,10	1,10
Temperatura 37°C									
Formulação	NP1			NP2			NP3		
Tempo (horas)	0	24	48	0	24	48	0	24	48
pH	6,02	5,97	5,91	6,04	6,00	6,05	5,96	5,92	5,90
Pontencial Zeta (mV)	-26,7	-28,2	-28,1	-27,5	-27,2	-27,7	-27,2	-27,0	-27,9
Tamanho e distribuição(µm)	0,242	0,229	0,246	0,238	0,224	0,217	0,243	0,243	0,236
Viscosidade (cP)	1,33	1,33	1,28	1,47	1,47	1,43	1,43	1,43	1,40
Índice de fluxo	1,05	1,02	1,10	1,05	1,10	1,10	1,06	1,10	1,10

Na avaliação por microscopia óptica, foram observados os sistemas emulsionados das diferentes formulações, visualmente estáveis, por apresentarem glóbulos lipídicos individuais, de distribuição e tamanhos relativamente homogêneos, conforme mostra a Figura 1.

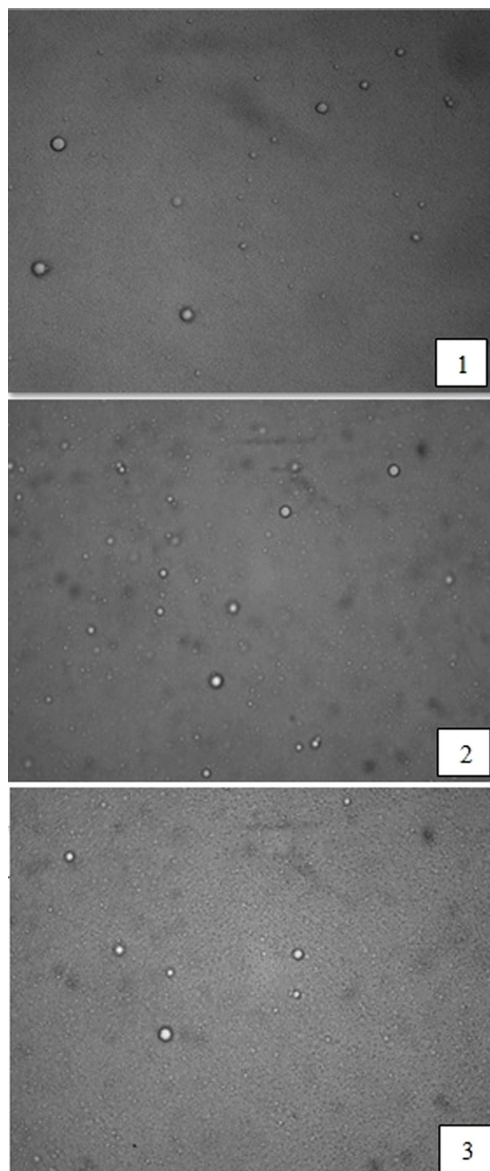


Figura 1. Fotomicrografias dos glóbulos lipídicos das formulações para nutrição parenteral neonatal 1, 2 e 3, respectivamente, em aumento de 400x.

Os valores das osmolaridades teóricas calculadas para as diferentes formulações NP1, NP2 e NP3 foram respectivamente: 731,4 mOsmol/L, 880,3 mOsmol/L e 853,9 mOsmol/L.

Quanto à inspeção visual, não foram notadas alterações de coloração e processo de separação de fases em nenhuma das formulações.

DISCUSSÃO

Um pH adequado é responsável pela manutenção das cargas superficiais de gotículas lipídicas, de forma a

garantir a estabilidade de uma emulsão. Alterações no pH podem reduzir o potencial eletrostático, facilitando o processo de coalescência dos glóbulos lipídicos resultando em instabilidade da formulação (Driscoll, 2005; USP 2011). Recomenda-se que o pH de formulações para NP apresentem-se entre 5 e 7 (Hicks & Hardy, 2001). Os valores de pH das amostras avaliadas mantiveram-se em todas as condições de estudo, em torno de 6,00.

A estabilidade físico-química das emulsões lipídicas intravenosas é atingida com o uso de fosfolipídios derivados da lecitina do ovo, que atua como agente emulsificante (Driscoll, 2005). Esses fosfolipídios se posicionam na interface óleo/água, conferindo às gotículas de óleo uma carga eletrostática negativa, resultando na estabilização da emulsão e originando o potencial zeta. Deste modo, a mensuração desse potencial é uma maneira efetiva de controlar o comportamento dos glóbulos lipídicos nas formulações, pois indica a relação entre o potencial de superfície e as forças de repulsão entre os glóbulos (Morrison & Ross, 2002). O potencial zeta em emulsões lipídicas estáveis deve estar compreendido entre - 30 mV e - 50 mV (Netz & Ortega, 2002). Considerando-se a formulação como um todo, e não somente a emulsão lipídica, é provável que a presença de eletrólitos tenda a reduzir a carga superficial das gotículas das formulações (Chaieb, 2008). A adição de cátions bivalentes pode desestabilizar a emulsão por um processo de neutralização das cargas superficiais das gotículas lipídicas possibilitando a coalescência (Driscoll, 2005). Ainda assim, os valores determinados são capazes de manter a estabilidade das formulações em análise.

Em sistemas emulsionados, a estabilidade pode ser avaliada através da distribuição do tamanho dos glóbulos lipídicos. Alterações nesse parâmetro revelam mudanças na estabilidade da emulsão lipídica injetável. A Farmacopeia Americana especifica que a medida das gotículas de uma emulsão lipídica injetável, para que esta se mantenha estável, não pode exceder 500 nm, independente da concentração da fase lipídica dispersa (USP, 2011). Da perspectiva clínica, o tamanho limitado dos glóbulos para emulsões lipídicas injetáveis é importante, pois reflete a segurança da formulação (Driscoll, 2006; USP, 2011). Tamanhos de gotículas superiores a 5 μm podem obstruir pequenos capilares, já que esses apresentam um diâmetro entre 4 a 9 μm (Silva, 2009). O tamanho das gotículas lipídicas nas formulações analisadas apresentou-se constante e estável, em escala nanométrica, não apresentando gotículas superiores a 5 μm .

A microscopia óptica é um método interessante por possibilitar a visualização direta do aspecto real das gotículas lipídicas, e a detecção de possíveis alterações como agregação e coalescência (Antunes, 2004). Foram observados os sistemas emulsionados das diferentes formulações, visualmente estáveis, por apresentarem glóbulos lipídicos individuais, de distribuição e tamanhos relativamente homogêneos.

O aumento da viscosidade da NP pode ser indicativo de instabilidade, já que a floculação pode causar o aumento desta característica em emulsões, assim como pode acarretar em maior desconforto na administração (Hippalgaonkar et al., 2010). Os valores de viscosidades mantiveram-se constantes, observando-se apenas que a NP2 apresentou valores maiores de viscosidade.

Possivelmente, por apresentar maior quantidade de emulsão lipídica na sua composição e índices de fluxo acima e próximos de 1,00, caracterizou-se um comportamento dilatante, ocorrendo aumento da viscosidade decorrente do aumento da velocidade de cisalhamento.

As osmolaridades calculadas a partir dos sistemas analisados, para as três formulações, foram inferiores a preconizada (Silva, 2009). O conhecimento da osmolaridade da NP é fundamental para que se determine a via a ser administrada, periférica ou central (Aspen, 2004). No hospital do estudo, os neonatos recebem a NP por meio de Catéter Central de Inserção Periférica (PICC), portanto, por via central. Para essa via, a osmolaridade máxima recomendada para evitar complicações como flebite ou ressecamento de veias é de 1200 mOsmol/L.

Quanto à inspeção visual, todas as formulações avaliadas não foram notadas alterações de coloração e processo de separação de fases. As formulações para NP manipuladas prontas para uso devem ser inspecionadas visualmente para assegurar a integridade física da embalagem, ausência de partículas, precipitações e separação de fases (Brasil, 1998).

Pelos resultados obtidos, as formulações para NP analisadas não apresentaram alterações físico-químicas significativas nas condições estudadas nas 48 horas avaliadas, não se observando também, alterações na estabilidade decorrente da concentração de cátions bivalentes. A adoção de procedimentos para avaliação físico-química de formulações parenterais manipuladas em hospitais, além do controle microbiológico e de inspeção visual já preconizados pela Portaria nº 272/98, é fundamental para a garantia da eficácia da terapia e, principalmente, da segurança dessas formulações para os recém-nascidos. Metodologias como verificação do pH, mensuração da viscosidade e cálculo da osmolaridade podem ser facilmente inseridas na rotina de laboratórios. No entanto, outros métodos de controle como a determinação do tamanho e distribuição de partículas, potencial zeta e índice de fluxo são parâmetros que necessitam de equipamentos especiais para sua verificação, comumente ausentes em laboratórios de hospitais, uma possível solução seria a associação com laboratórios devidamente equipados, para realização dessas análises.

ABSTRACT

Physical and chemical stability of formulations for parenteral nutrition compounded at a university hospital

The physical and chemical stability of three formulations for neonatal parental nutrition, made up with different amounts of divalent cations and lipid emulsion, were assessed. The formulations were analyzed at 0, 24 and 48 hours, under three different conditions of storage temperature: 2–8°C, 25°C and 37°C, in terms of the following parameters: pH, zeta potential, size and distribution of particles, optical microscopy, rheological properties, osmolarity and visual appearance. The pH remained, under all conditions studied, around 6.00 and the zeta potential was - 27.65 mV on average. The lipid droplet size was constant and stable, in the nanometer range, and no droplets exceeded 5 µm in diameter. The viscosities remained constant and all the flow behavior

indices were above and close to 1.00. The theoretical osmolarities were, on average, 822 mOsmol/L, all below the recommended maximum value. The emulsion systems remained stable and there was no visually noticeable color change or evident phase separation in the formulations. It can be reported that all the formulations were stable under the conditions studied. The need and importance of adopting physicochemical evaluation procedures, in addition to the microbiological control of parental formulations, in order to guarantee the effectiveness of therapy, and especially the safety of these formulations for newborns, was demonstrated in this study.

Keywords: Parenteral nutrition. Parenteral Nutrition Solutions. Quality control. Neonatology.

REFERÊNCIAS

American Society for Parenteral and Enteral Nutrition - ASPEN. Safe Practices for Parenteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004;28(6):S39-70.

Antunes MS. Estudo à Microscopia Eletrônica da Estabilidade Física de Emulsões Lipídicas em Soluções Nutritivas Parenterais. Rev Bras Farm. 85(3):121-127.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento Técnico para a Terapia de Nutrição Parenteral. Portaria 272/98, de 8 de Abril de 1998. *Diário Oficial da União*, nº 71, 15 de abril de 1998. p.78-90.

Chaieb DS, Chaumeil JC, Jebnoun S, Khrouf N, Hedhili A, Sfar S. Effect of the Intravenous Lipid Emulsions on the Availability of Calcium when using Organic Phosphate in TPN Admixtures. Pharm Res. 2008;25(11):2545-54. DOI: 10.1007/s11095-008-9671-7.

Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005;8(3):297-303.

Driscoll DF. Lipid Injectable Emulsions: Pharmacopeial and Safety Issues. Pharm Res. 2006;23(9):1959-69.

Farmacopeia Brasileira. 5 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010; v.1. cap. 5.2.7;5.2.19.

Hicks W, Hardy G. Fructose-1,6-diphosphate can improve long term stability of home parenteral nutrition (HPN) admixtures. Riv Ital Nut Par Ent. 2001;19(3):144-51.

Hippalgaonkar K, Majumdar S, Kansara V. Injectable Lipid Emulsions-Advancements, Opportunities and Challenges. AAPS PharmSciTech. 2010;11(4):1526-40. DOI: 10.1208/s12249-010-9526-5.

Morrison ID, Ross S. Emulsions. Colloidal dispersions – Suspensions, Emulsions and Foams. New York: John Wiley & Sons; 2002. p. 420-55.

Netz PA, Ortega G. Fundamentos de físico-química: uma abordagem conceitual para ciências farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed; 2002.

Riskin A, Shiff Y, Shamir R. Parenteral nutrition in neonatology - to standardize or individualize? *Isr Med Assoc J.* 2006;8(9):641-5.

Roland I, Piel G, Delattre L, Evrard B. Systematic characterization of oil-in-water emulsions for formulation design. *Int J Pharm.* 2003;16;263(1-2):85-94.

Silva MLT. Complicações da nutrição parenteral total. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 4 ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1021-32.

Tan MJ, Cooke RWI. Improving head growth in very preterm infants – a randomized controlled trial I: neonatal outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(5):F337-41. DOI: 10.1136/adc.2007.124230.

USP. *The United States Pharmacopeia.* 33 ed. Chapter 797. *Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations.* Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2010.

USP. *The United States Pharmacopeia.* 34 ed. Chapter 729. *Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions.* Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2011.

Valentine CJ, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(2):183-93.

Recebido em 26 de maio de 2012

Aceito para publicação em 24 de outubro de 2012