

Automatização em nutrição parentérica: controlo de qualidade antes e após a sua implementação

BARBOSA R, CAPELA A, SAMPAIO C, FRAGA S, SOARES T

Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de São João (CHUSJ), EPE. Porto (Portugal)

Fecha de recepción: 09/08/2019 - Fecha de aceptación: 25/11/2019

RESUMO

A nutrição parentérica (NP) desempenha um papel vital em doentes críticos, sendo muitas vezes necessária a sua preparação personalizada, ajustada às necessidades de doentes com carências específicas. A manipulação de NP poderá ser realizada de forma manual ou automatizada, requerendo sempre condições assépticas e pessoal treinado. A implementação de um sistema automatizado requer uma análise cuidada da sua necessidade/justificação, de forma a que, baseado em fundamentação adequada, se estruture um plano exequível. A monitorização do desempenho do sistema automatizado é um processo fundamental de validação farmacêutica. Nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar e Universitário de São João (CHUSJ), elaborou-se um estudo de controlo de qualidade gravimétrico antes e após implementação do sistema automatizado, no sentido de mo-

nitorizar a precisão dos resultados obtidos para este ensaio de verificação. Como resultados estatísticos, o método de enchimento automatizado relacionou-se com a menor média para o desvio ao peso teórico, assim como menor desvio padrão, corroborando uma menor percentagem de erro e também uma menor dispersão dos resultados. Da análise dos resultados obtidos concluiu-se que a implementação da automatização se traduziu em melhorias a nível de precisão de resultados para o controlo gravimétrico das bolsas nutritivas, aumentando a segurança das misturas produzidas e, consequentemente, a qualidade dos cuidados prestados ao doente. É de elevada importância que se implementem procedimentos de validação do desempenho do sistema automatizado, como foi o caso, sendo que deverão ser complementados com outro tipo de avaliações, preferencialmente realizadas por entidades externas à instituição em causa.

Palavras-chave: **Automatização, monitorização, nutrição parentérica, controlo de qualidade, controlo gravimétrico.**

Automation in parenteral nutrition: quality control of the process before and after its implementation

SUMMARY

Parenteral nutrition (PN) plays a vital role in critically ill patients and custom preparation is often necessary, adjusted to the needs of patients with specific needs.

Compounding PN handling can be performed manually or automated, always requiring aseptic conditions and trained personnel. The implementation of an automated system requires a careful analysis of its need/justification, so that, based on adequate rationale, a feasible execution plan may be structured. Monitoring the performance of the auto-

matized system is a key process which requires of pharmaceutical validation.

In the Pharmaceutical Service of the Centro Hospitalar e Universitário de São João (CHUSJ), a study of gravimetric quality control was carried out before and after the implementation of the automated system, in order to monitor the accuracy of the results obtained for this verification test. As statistical results, the automated filling method was related to the lower average for the deviation to the theoretical weight, as well as lower standard deviation, corroborating a lower per-

centage of error but also a smaller dispersion of the results with this method. From the analysis of the results obtained, it was concluded that the implementation of automation resulted in improvements in the accuracy of results for the gravimetric control of nutritional bags, increasing the safety of the mixtures produced and, consequently, the quality of care provided to the patient. It is of highly importance that procedures for validating the performance of the automated system are implemented, as was the case, and these should be complemented by other types of evaluations, preferably performed by external entities to the institution in question.

Key Words: **Compounding, automation, monitorization, parenteral nutrition, quality assurance, gravimetric control.**

I. INTRODUÇÃO

A nutrição parentérica (NP) é frequentemente prescrita quando a alimentação entérica é insuficiente ou intolerada a um nível razoável para manter ou melhorar o estado nutricional. Esta desempenha um papel vital em doentes críticos, sendo muitas vezes necessária a sua preparação personalizada por inadequação das bolsas comercializadas pela indústria farmacêutica às necessidades de doentes com carências específicas, o que acontece frequentemente em doentes pediátricos.

A manipulação de NP, de forma manual ou automatizada, requer condições assépticas e pessoal treinado. A Farmacopeia Americana (USP), no seu capítulo 797¹, assim como as orientações Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)² ou Eudralex³, são documentos científicos validados que descrevem normas e procedimentos para minimizar o risco de contaminação destas preparações, incluindo instruções baseadas em evidência para projeto de instalações, procedimentos de limpeza, garantia de qualidade e treino dos profissionais envolvidos, assim como métodos de avaliação da técnica asséptica praticada^{1,4}.

A preparação de misturas nutritivas para NP é uma combinação complexa de atividades de alto risco que reflete a qualidade da prescrição, da avaliação farmacêutica, da técnica e precisão na produção das mesmas⁵. Otimizar a confiabilidade do processo é de importância primordial para a redução de risco de erro, seja o procedimento manual ou automatizado.

A mudança do método de enchimento manual para automatizado é resultado não só dos atuais avanços tecnológicos, mas também da necessidade de resposta ao aumento das exigências nos cuidados de saúde, de forma a dar origem a misturas nutritivas mais seguras, eficientes e precisas.

As *guidelines* americanas⁶ sobre automatização na preparação de misturas nutritivas têm como propósito delinear as ideias-chave para integrar a automatização de forma segura e custo/efetiva nas instituições de saúde. Os benefícios são alcançados na sua plenitude se a tecnologia for usada de forma apropriada; se negligenciados ou contornados os procedimentos de controlo de qualidade, a segurança do doente pode ser colocada em risco.

O farmacêutico deve avaliar a necessidade/benefício do sistema automatizado na sua instituição, adaptando os procedimentos de forma a integrar esta realidade nas orientações de manipulação, segurança e controlo de qualidade já existentes.

II. AUTOMATIZAÇÃO EM NUTRIÇÃO PARENTÉRICA NO CHUSJ: CONTROLO DE QUALIDADE GRAVIMÉTRICO ANTES E APÓS A SUA IMPLEMENTAÇÃO

1. Introdução

Nos SF do CHUSJ implementou-se o sistema automatizado para enchimento de bolsas de nutrição em 2016, até então preparadas através de sistema manual e sistema semiautomatizado.

A preparação através do **método manual** (Figura 1) anteriormente usado para bolsas de NP com volume superior a 500 ml, consiste na medição manual, através de seringas de capacidade apropriada ao volume a medir, dos componentes da fórmula. O procedimento é realizado da seguinte forma:

- Acerto dos volumes de macronutrientes (água, glucose e solução de aminoácidos) da composição e adição dos volumes de micronutrientes aos mesmos.

- Esta adição é realizada tendo em conta uma ordem pré-estabelecida, sendo que a solução de fosfato será o primeiro eletrólito, seguindo-se as soluções de iões monovalentes, oligoelementos, iões bivalentes e, por último, o gluconato de cálcio.

- Após acerto dos volumes de macronutrientes e aditivação, nos mesmos, dos volumes de micronutrientes, o enchimento da bolsa é realizado por gravimetria, utilizando um sistema de vácuo.

- Enchimento realizado por ordem semelhante à ordem de aditivação já descrita.

- Nunca adicionado o fosfato e cálcio de forma sequencial.

- Por último, adição das soluções coradas (vitaminas) e opacas (soluções lipídicas), de forma a que a sua coloração/opacidade não oculte a visualização de possíveis precipitados.

- Finalizado o enchimento, é homogeneizada a solução por dupla inversão da bolsa, observando-se a possível formação de precipitados.

Para bolsas com volume inferior a 500 ml, usava-se, até implementação do **método automatizado**, o método semiautomatizado de enchimento (Figura 2), que consistia na medição manual dos micronutrientes e medição semi-automatizada dos volumes de macronutrientes (água, glucose e solução de aminoácidos). Esta medição semi-automatizada era realizada com o equipamento MediMix[®], sendo que o farmacêutico digitava manualmente o volume a medir para cada componente, desclampando a via correspondente. Este equipamento acopla um sistema de vias que conectam as matérias-primas em questão, e uma seringa que efetua as medições de volumes digitados. Intitula-se de semiautomático por conjugar uma medição manual com outra automatizada, sendo que esta última depende da digitação manual/abertura de vias por parte do profissional.

Neste método de preparação/enchimento de bolsas de NP, efetua-se enchimento da bolsa com macronutrientes através do equipamento MediMix[®] e, posteriormente, a medição manual de cada micronutriente, seguindo a mesma ordem de adição do método anterior. A cada adição, agita-se suavemente a solução, de forma a evitar a possibilidade de precipitação local.

Por último, descreve-se resumidamente o funcionamento através de **método automatizado** (Figura 3), no caso específico aplicado ao equipamento Exactamix 2400 Baxa[®].

- Consiste num sistema fechado de bombeamento automatizado que combina várias matérias-primas estéreis numa solução final única para administração intravenosa ao doente, usando uma fórmula fornecida eletronicamente.

- Usa um sistema com 24 portas, medindo volumes específicos para cada componente da fórmula: desde 0,2 ml até a um máximo de 5.000 ml/bolsa.

- Uma bomba peristáltica procede ao enchimento das bolsas de nutrição parentérica por medição volumétrica. Estas medições vão depender do *flow factor* determinado/parametrizado para cada produto, sendo que este está relacionado com a sua densidade, tipo/volume e fonte (se partimos de frasco, saco ou seringa). Este fator vai determinar o ajuste da velocidade de bombeamento para cada produto e, consequentemente, a exatidão do volume bombeado a partir da porta pré-definida para esse mesmo produto.

- A ordem de medição/adicação é pré-estabelecida no software do equipamento, pelo farmacêutico responsável pelo processo, sendo ainda parametrizadas as incompatibilidades entre componentes, de forma a que estes nunca possam ser adicionados de forma sequencial (exemplo: fosfato e cálcio).

- É realizado, integrado neste sistema, um controlo gravimétrico dos volumes bombeados por pesagem do produto final. Verificam-se pesagens intermédias do produto individual, sempre que o volume do mesmo seja superior a 100 ml.

Para todos os métodos, as soluções lipídicas são adicionadas num último passo, facilitando a inspeção visual da fase aquosa e reduzindo o risco de rutura da emulsão por cátions bivalentes.

Em teoria, os equipamentos de enchimento automatizado são dotados de uma maior precisão que os métodos tradicionais de medição/enchimento. No entanto, este desempenho deve sofrer um processo de validação farmacêutica, que deve conceber medidas de garantia de qualidade para o equipamento, bem como ações corretivas. Idealmente, deverá ser também realizado por uma entidade externa, podendo esta avaliação compreender, por exemplo, a medição da glucose⁶ ou outros componentes, tal como realizado por Chelsey Collins e Irene Krämer⁸, através da análise físico-química das concentrações dos componentes das misturas nutritivas.

Os SF devem desenvolver um plano de monitorização e vigilância que garanta a segurança e eficácia de utilização do equipamento. Os resultados do desempenho do equipamento deverão estar documentados.

O controlo gravimétrico é um ensaio de verificação de qualidade usado na elaboração de misturas nutritivas. As orientações internacionais determinam que o erro máximo aceitável para este ensaio de verificação deve ser de 5% e recomendam este controlo ao produto final, assegurando-se assim a precisão e segurança destas soluções endovenosas. No entanto, é recomendável que esta margem seja reduzida para os 3%, especialmente em NP pediátrica⁹.

2. Métodos

De forma a avaliar o impacto da implementação do sistema automatizado (Exactamix 2400[®] Baxa) na qualidade da elaboração de bolsas de NP, realizou-se um estudo de avaliação dos resultados do controlo de qualidade gravimétrico antes e após a sua implementação. Pretendeu-se ainda estudar a possibilidade de redução do limite aceitável de erro de 5% para 3%, tal como recomendado para bolsas com volume menor que 100 ml⁹.

Para tal, procedeu-se à avaliação estatística, através do programa informático Excell[®] 2017, dos resultados do controlo de qualidade gravimétrico das bolsas de nutrição parentérica resultantes do enchimento das mesmas através dos diferentes métodos: método manual, método semiautomatizado (equipamento mediMix[®]) e método automatizado (equipamento Exactamix 2400[®] Baxa).

Foram consideradas 3 amostras de 580 bolsas de NP para cada método de enchimento especificado, referentes a Setembro/Octubre de 2016 (método manual e semi-automatizado) e Agosto/Setembro 2018 (método automatizado).

3. Resultados

Apresentam-se os resultados obtidos na Tabela 1, sendo que o método de enchimento automatizado relacionou-se com a menor média para o desvio ao peso teórico, assim como menor desvio padrão, o que nos indica uma menor percentagem de erro e uma menor dispersão dos resultados

Figura 1. Método manual, fase de enchimento por gravimetria com sistema de vácuo

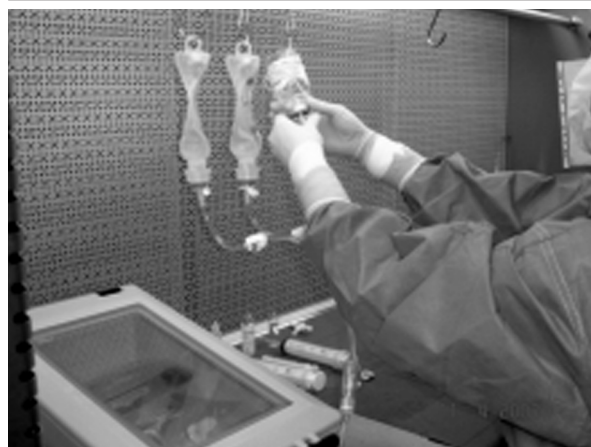


Figura 2. Método semi-automatizado, com equipamento MediMix[®] (fase de medição/enchimento com macronutrientes)



Figura 3. Método automatizado, com equipamento Exactamix 2400[®] Baxa



para este método. Assim, a implementação do sistema automatizado traduziu-se em melhorias a nível de precisão de resultados para o controlo gravimétrico das bolsas de NP, diminuindo a zero o número de bolsas que excedeu o intervalo aceitável, aumentando assim a segurança das misturas produzidas e, conseqüentemente, para o doente.

O número de bolsas que excedeu a margem de 3%, recomendável para NP pediátrica, foi de zero.

Tabela 1. Resultados do controlo de qualidade gravimétrico por método de enchimento (manual, semi-automatizado e automatizado) e sua avaliação estatística por intervalo de desvio (%)

Intervalo desvio (%)	Método semi-automático (MediMix)	Manual	Automatizado (Exactamix 2400 BAXA)
>5%	1	0	0
4%-4,99%	1	0	0
3%-3,99%	0	9	0
2%-2,99%	11	26	0
1%-1,99%	75	202	6
0%-0,99%	219	263	362
-0,01% a -0,99%	151	63	211
-1% a 1,99%	59	12	1
-2% a 2,99%	33	0	0
-3% a -3,99%	19	2	0
-4% a -4,99%	8	3	0
<-5%	3	0	0
Número total bolsas NP	580	580	580
Média do desvio	-0,20	0,78	0,10
Desvio padrão	1,44	0,91	0,39
Número bolsas dentro do intervalo 3%	548	566	580
Número bolsas fora do intervalo 3%	32	14	0
Desvio máximo positivo obtido	8,95	3,51	1,5
Desvio máximo negativo obtido	-7,9	-4,35	-1,09

4. Conclusões

A preparação de misturas nutritivas de forma manual implica múltiplas manipulações, com movimentos similares consecutivos e ocorrência de possíveis lesões músculo-esqueléticas, sendo o controlo de qualidade limitado ao controlo visual dos volumes transferidos⁷.

As novas tecnologias, nomeadamente a automatização em NP, surge com enorme potencial de melhoria na precisão da mistura nutritiva final^{7,10}, tal como referido nas orientações americanas⁶, sendo que também enunciam os princípios básicos que refletem a necessidade de mudança de um sistema para outro, assim como requisitos e procedimentos a seguir na análise da sua necessidade/justificação, sua implementação, controlo/monitorização e otimização de processo.

Da análise da nossa experiência, a implementação do sistema automatizado traduziu-se em melhorias a nível de precisão de resultados para o controlo gravimétrico das misturas produzidas, aumentando a segurança das mesmas e permitindo uma melhoria na qualidade dos cuidados prestados ao doente.

Dado o número de bolsas que excedeu a margem de 3%, recomendável para NP pediátrica, ter sido zero no período de estudo, foi possível reduzir a especificação do nosso ensaio de verificação para os 3%.

A automatização dos processos realizados nos SF tem como objetivo final a melhoria nos cuidados ao doente. A implementação deste sistema permitiu alcançar esse objetivo, com melhoria na qualidade do circuito e uso mais eficiente dos recursos disponíveis. Ainda assim, é importante realçar que a implementação de um sistema automatizado assegura a composição da preparação final, dado insuficiente para a garantia de qualidade

final do produto, onde devem ainda ser considerados aspetos como estabilidade físico-química e esterilidade das preparações, assim como o controlo das condições de trabalho.

Conflicto de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

BIBLIOGRAFIA

1. Pharmaceutical Compounding. Sterile Preparations. The United States Pharmacopoeial Convention (2008).
2. PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. Pharmaceutical Inspection Convention (March 2014).
3. EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, European Commission, Good Manufacturing Practice Guidelines, volume 4.
4. Caitlin Curtis, Gordon S. Sacks. Compounding Parenteral Nutrition: Reducing the Risks. Nutrition in Clinical Practice. Volume 24 Number 4. August/September 2009;441-446.
5. P Bonnabry, L Cingria, F Sadeghipour, H Ing, C Fonzo-Christe, R E Pfister. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. Qual Saf Health Care. 2005;14:93-98.
6. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on the Safe Use of Automated Compounding Devices for the Preparation of Parenteral Nutrition Admixtures. Am J Health-Syst Pharm. 2000;57:1343-8.
7. J. M. Llop Talaverón, C. Martorell Puigserver, G. Mercadal Orfila, M. B. Badía Tahull, I. Rancaño, N. Abascal, M.ª Tubau Molas y R. Jódar Masanes. Automatización de la elaboración de nutrición parenteral: adecuación a la legislación actual. Nutr Hosp. 2006;21(2):184-8.
8. Chelsey Collins, Irene Krämer. Evaluation of a Process Monitoring Method for Compounding Parenteral Nutrition with the Baxter EM2400 in a Hospital Pharmacy Department. Pharm. Technol. Hosp. Pharm. 2017;2(3):107-115.
9. Cardona Pera D, et al. Consenso Espanol sobre la preparacion de mezclas nutrientes parenterales 2008. Fam Hosp. 2009;33(supl 1),81-107.
10. Crill, Catherine; Hak, Emily; Helms, Richard. Accuracy of parenteral nutrition solutions compounded with automated systems and by hand. AJHSP, 2005. vol 62;2345,2348.