

Uso *off-label* de medicamentos por sonda de nutrição enteral em Unidade de Terapia Intensiva em Fortaleza, Brasil

Gabriela Araujo de ABREU¹, Elana Figueiredo CHAVES¹, José Alcântara NETO², Livia Porto MOREIRA¹, Johann Vargas SILVA³, Andreína Fontenele TEIXEIRA, Marjorie Moreira GUEDES², Milena Portela BESERRA²

¹Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Atenção Hospitalar à Saúde, Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil; ²Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, Brasil; ³Programa de Residência Médica em Terapia Intensiva, Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil

Autor correspondente: Abreu GA, ga.abreu@gmail.com

Submetido em: 13-01-2021 Reapresentado em: 07-03-2021 Aceito em: 07-03-2021

Revisão por pares: revisor cego e Juliana Miranda Ferreira

Resumo

Objetivo: Analisar o perfil de prescrição de medicamentos por sonda de nutrição enteral em unidade de terapia intensiva adulto e reunir recomendações para uma administração segura. **Métodos:** Trata-se de estudo descritivo e transversal realizado com pacientes críticos clínicos adultos de um hospital universitário em Fortaleza-Ceará, de março a maio de 2018. Foi realizado a partir da análise do prontuário e das segundas vias das prescrições, do Serviço de Farmácia, quanto a fármacos, apresentações farmacêuticas e possibilidade de uso por sonda enteral. **Resultados:** Avaliou-se 489 prescrições com 1914 medicamentos, sendo 16,6% destes prescritos por sonda. Predominaram medicamentos para sistema cardiovascular (34,6%), sistema nervoso (27,4%) e sistema digestivo e metabolismo (15,1%), com média de 5,8 (DP: 4,2) fármacos por paciente. Quanto à apresentação farmacêutica, observou-se alta frequência de prescrição de sólidos orais (67,9%) via sonda, sendo os mais prescritos a risperidona (8,8%), o carvedilol (8,3%) e a amiodarona (7,9%). Existia contraindicação para administração por sonda para 21,6% das formulações sólidas orais, havendo forma farmacêutica alternativa padronizada no hospital para 43,1% dos sólidos orais prescritos e possibilidade de substituição por preparação líquida existente no mercado para 43,1% deles. Entre os que não possuíam formulação alternativa, prevaleceram medicamentos para o sistema cardiovascular (52,2%). A partir dos resultados obtidos, elaborou-se uma tabela com orientações para administração adequada dos medicamentos sólidos prescritos. **Conclusão:** Houve alta frequência de prescrição por sonda enteral de medicamentos sólidos orais, especialmente daqueles para o sistema cardiovascular sem formulações alternativas, evidenciando-se a necessidade de orientações para promoção da segurança dos envolvidos no processo.

Palavras-chave: preparações farmacêuticas; vias de administração de medicamentos; nutrição enteral; cuidados críticos; unidades de terapia intensiva; segurança do paciente.

Off-label use of drugs administered by enteral feeding tubes in an Intensive Care Unit in Fortaleza, Brazil

Abstract

Objective: To analyze the prescription profile of drugs administered through enteral feeding tubes in an adult intensive care unit and gather recommendations for their safe administration. **Methods:** This is a descriptive and retrospective study conducted with adult critical clinical patients of a university hospital in Fortaleza-Ceará from March to May 2018. We performed analyses of patients' medical records and prescriptions regarding drugs, pharmaceutical presentations and the possibility of administration through enteral tubes. **Results:** 489 prescriptions containing 1914 items were evaluated, from which 16.6% (n = 318) through tubes. Medicines for the cardiovascular system (34.6%), nervous system (27.4%) and digestive system and metabolism (15.1%) were the most predominant, with an average of 5.8 (DP: 4.2) different per patient. Regarding the pharmaceutical presentation, oral solids were frequently prescribed via enteral tube (67.9%), especially risperidone (8.8%), carvedilol (8.3%) and amiodarone (7.9%). There were contraindications for administration through tubes in 21.6% of solid oral formulations, while there were alternative standardized pharmaceutical forms in the hospital for 43.1%. In addition, substitution for liquid preparations from the market were possible in 43.1%. Among those to which there were no alternative formulations, drugs targeting the cardiovascular system prevailed (52.2%). A table with guidelines for the proper administration of the prescribed solid medications was elaborated then. **Conclusion:** Solid oral medications were frequently prescribed through enteral tubes, especially those for the cardiovascular system without alternative formulations, which shows the need for guidelines to promote the safety of this process.

Keywords: pharmaceutical preparations; drug administration routes; enteral nutrition; critical care; intensive care units, patient safety.



Introdução

Em pacientes críticos, quadros de desnutrição e disfagia são comuns, por isso é frequente a utilização de sondas de nutrição enteral (SNE) para administração de dieta naqueles com trato gastrointestinal funcionante^{1,2}. Esta via é também utilizada para a administração de medicamentos e é muitas vezes a de escolha por ser menos arriscada e desconfortável, e de menor custo em relação a vias parenterais³. No entanto, a maioria das preparações para uso oral não é licenciada para administração por SNE e há poucos estudos que evidenciem a efetividade e a segurança da utilização *off-label* dessas formulações^{4,5}.

O uso *off-label* de medicamentos refere-se a sua utilização de modo diferente daquele aprovado em bula pela agência sanitária do país, com relação à faixa etária do paciente, indicação, dose, via da administração, entre outros aspectos.⁶ Este uso é bastante comum, especialmente entre pacientes pediátricos e internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Além disso, este uso não é ilegal, não é necessariamente incorreto e pode ser previsto e recomendado em protocolos institucionais e consensos internacionais⁶⁻⁸. No entanto, este uso exige maior atenção dos profissionais de saúde, já que pode aumentar a frequência de eventos adversos^{7,9}.

O uso *off-label* de medicamentos por sonda pode causar eventos adversos secundários à transformação de preparações sólidas orais em líquidas, como inefetividade terapêutica, obstrução de sonda e toxicidade, que podem resultar em lesão ao paciente e aumento do custo associado ao cuidado em saúde. O processo de trituração de medicamentos sólidos, por exemplo, pode trazer um risco ocupacional para o manipulador, especialmente quando os fármacos são substâncias teratogênicas, citotóxicas ou hormônios. Por outro lado, a administração de formulações líquidas por sonda de nutrição enteral, como xaropes e suspensões, também pode resultar em eventos adversos aos pacientes, uma vez que, em caso de altas osmolaridade e viscosidade, pode haver obstrução da sonda^{4,5,10}.

Nesse contexto, é necessário avaliar o uso *off-label* de medicamentos, considerando que a SNE foi feita para administração de líquidos, que muitos medicamentos não possuem apresentação líquida disponível no mercado e que há poucos estudos nacionais que avaliem o uso de medicamentos SNE em adultos internados em UTI. Deste modo, o objetivo do presente estudo foi caracterizar a prescrição de medicamentos por SNE em uma UTI adulto e reunir recomendações para uma administração segura, mais especificamente das formulações sólidas.

Métodos

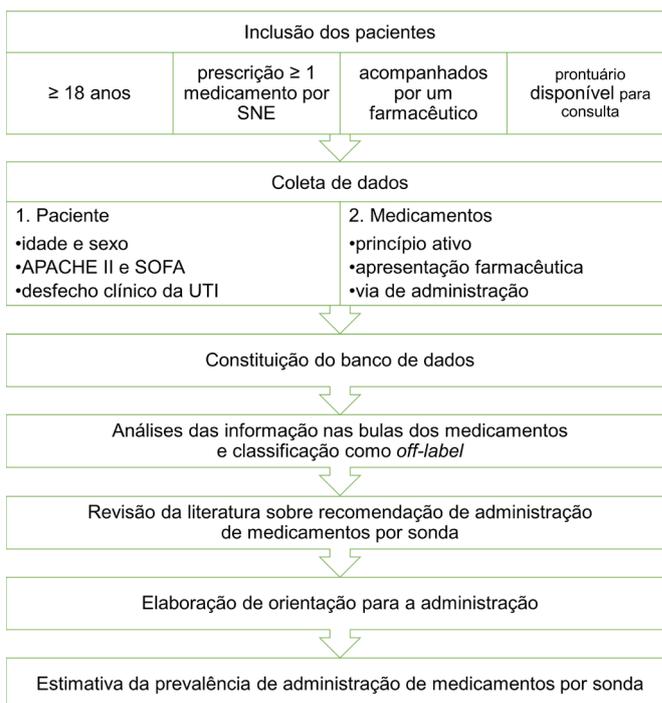
Trata-se de um estudo descritivo e transversal realizado para identificar e avaliar dos medicamentos utilizados por SNE em pacientes de uma UTI clínica adulto, do Hospital Universitário Walter Cantídio, em Fortaleza, Brasil, no período de março a maio de 2018. O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital, sob o parecer número 2.781.072.

O local do estudo é um hospital de alta complexidade, vinculado à rede do Sistema Único de Saúde (SUS), que não possuía sistema de prescrição eletrônica, nem protocolo institucional de administração de medicamentos por SNE, no momento da coleta de dados. A UTI clínica é composta por oito leitos e conta com uma equipe multiprofissional, que inclui médicos, enfermeiros,

técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas, assistentes sociais e farmacêuticos.

O fluxo metodológico do estudo está esquematizado na Figura 1. No estudo, foram incluídos pacientes com idade a partir de 18 anos, internados na UTI por pelo menos 48 horas e com prescrição de pelo menos um medicamento por SNE. Medicamentos prescritos como “se necessário” ou “a critério médico” não foram incluídos no estudo devido a falta de dados, especialmente quanto à indicação. Os dados foram coletados em formulário próprio, a partir do prontuário do paciente e das segundas vias das prescrições arquivadas pelo Serviço de Farmácia do hospital. Estes incluíram dados dos pacientes como gênero, idade, desfecho da UTI (alta, óbito ou transferência hospitalar), e dados das prescrições como o medicamento prescrito, forma de prescrição e apresentação farmacêutica. Os pacientes foram classificados de acordo com sua idade em idosos (idade ≥ 60 anos) e não idosos (< 60 anos), a fim de descrever o perfil demográfico da população estudada. Foram ainda coletadas os escores APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II*), sistema de classificação de gravidade de doença em pacientes adultos internados em UTI¹¹, e SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), uma ferramenta avaliação de gravidade de morbidade e predição de mortalidade de pacientes de UTI¹², calculadas nas primeiras 24 horas da admissão pela equipe médica. Os fármacos prescritos foram classificados de acordo com a Classificação Anatómico Terapêutico Química (*Anatomical Therapeutic Chemical – ATC*) níveis 1 e 2, que correspondem ao grupo anatómico e ao grupo terapêutico, respectivamente. Foi realizada também a categorização de Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP), estabelecida pelo Instituto para a Prática de Medicação Segura (ISMP) – organização não governamental, independente e sem fins lucrativos que atua na promoção de práticas seguras no uso de medicamentos e produtos para saúde no Brasil^{13,14}.

Figura 1. Fluxo metodológico do estudo realizado em uma unidade de terapia intensiva clínica adulto de um hospital de ensino em Fortaleza, Brasil, de março a junho de 2018.



Uma vez que dúvidas sobre a administração de medicamentos por sondas podem ser comuns na prática clínica, foi elaborada uma tabela que reúne recomendações necessárias para garantir a segurança e a efetividade da administração de medicamentos sólidos por SNE. Para isso, realizou-se uma revisão da literatura por meio de busca nas bases de dados SciELO e PubMed. Como estratégias de busca de informação, foram identificados e definidos os descritores (*enteral feeding tube*, *enteral nutrition* e *drug administration*). Os descritores foram utilizados com e sem a inclusão do operador booleano *and*. Foram selecionados artigos de 2008 a 2019 em português, espanhol e inglês que abordassem a utilização de medicamentos por SNE em pacientes adultos. As listas “Do not crush list”¹⁵ e “Enteral feeding tubes and enteral delivery”¹⁶ da base de dados Micromedex®, e a lista “Oral dosage forms that should not be crushed”¹⁷ do Institute for Safe Medication Practices (ISMP) foram utilizadas. Livros, guias, o bulário eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁸ e outras publicações relevantes sobre o tema¹⁹⁻²⁶, foram também usadas como bibliografia complementar. Tais bibliografias foram consultadas com o fim de se obter dados sobre forma farmacêutica, possibilidade de administração por sonda, recomendações para uso, existência de interações com a nutrição enteral, riscos ocupacionais, alterações farmacocinéticas. Além disso, verificou-se a existência de forma farmacêutica alternativa no hospital e no mercado brasileiro, para uso por SNE, e a existência de forma farmacêutica para administração por via alternativa.

Os dados foram coletados e analisados por farmacêuticos no Microsoft Excel®, versão 2016. As variáveis numéricas foram apresentadas como média e desvio-padrão e as variáveis categóricas foram expostas como frequência, de modo a investigar fatores de risco associados com a prescrição *off-label* de medicamentos por sonda. Foi adotado um nível de significância de 5%⁷. Na investigação de associação entre as variáveis, foi realizado o teste exato de Fisher, devido ao pequeno tamanho amostral, no programa estatístico Graph Pad Prism®, versão 7.0d (USA).

Resultados

Foram incluídos no estudo 37 pacientes, dos quais avaliou-se um total de 489 prescrições com pelo menos um item por sonda enteral. Prevaleram pacientes do gênero feminino (59,5%, n=22), não idosos (51,3%, n=19), com desfecho alta (70,3%, n=26) e com os escores de importância clínica APACHE II e SOFA de menor gravidade. A idade média foi de 56,9 (DP: 16,7). Não houve associação estatisticamente significativa entre gênero, idade, desfecho e os escores de importância clínica e a existência ou não de alternativa para a administração por SNE (Tabela 1).

Houve prescrição de 1.914 medicamentos para estes pacientes, dos quais 16,6% (n=318) eram de administração por SNE. Destes, 68,9% (n=219) foram prescritos pela primeira vez após a admissão na UTI. Foram prescritos 61 fármacos diferentes por SNE, pertencentes a 10 classes de acordo com a classificação ATC nível 1.

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos pacientes do estudo internados uma unidade de terapia intensiva clínica adulto de um hospital de ensino em Fortaleza, Brasil, de março a junho de 2018.

Informação	Todos N= 318	Com alternativa ⁵ N= 112	Sem alternativa ⁵ N= 106	Valor p
Sexo feminino¹ n (%)	213 (67,0)	72 (33,0)	78 (35,8)	0,147
Idoso (≥ 60 anos)^{1,2} média (DP)	171 (53,8)	63 (28,9)	73 (33,5)	0,069
Escores de importância clínica n (%)				
APACHE II ≤ 253	264 (83,0)	90 (41,3)	94 (43,1)	0,097
APACHE II > 253	54 (17,0)	22 (10,1)	12 (5,5)	
SOFA ≤ 124	315 (99,1)	111 (50,9)	106 (48,6)	1,000
SOFA > 124	3 (0,9)	1 (0,5)	0 (0)	
Desfecho				
Alta	254 (79,9)	88 (40,4)	82 (37,6)	0,871
Óbito	64 (20,1)	24 (11,0)	24 (11,0)	

¹Variável dicotômica para a qual foram apresentados os resultados de somente uma categoria. ²No Brasil, é definida como idosa a pessoa que tem 60 anos ou mais de idade¹⁹. ³Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. A estratificação do APACHE II foi aplicada aleatoriamente, considerando o risco de mortalidade superior a 50% de mortalidade para valores acima de 25.¹¹ ⁴Organ Failure Assessment. A estratificação SOFA foi aplicada aleatoriamente, considerando a estimativa de falência orgânica superior a 50% de para valores acima de 12.¹² ⁵Nesta análise, foram consideradas apenas alternativas para as formas farmacêuticas sólidas. ⁶Desvio padrão (DP).

Predominaram prescrições de medicamentos dos grupos de sistema cardiovascular (34,6%; n=110), sistema nervoso (27,4%; n=87), e sistema digestivo e metabolismo (15,1%; n=48) (Tabela 2). No primeiro grupo, a maior frequência de prescrição foi de medicamentos para terapia cardíaca (25,4%, n=28), que engloba, entre outros, os antiarrítmicos, os glicosídeos cardíacos e vasodilatadores; o segundo mais frequente foi o dos agentes betabloqueadores (20,9%, n=23). Dos medicamentos do sistema nervoso, os mais frequentes foram psicodélicos (50,6%, n=54) e antiepilépticos (34,5%, n=30); os agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos (41,7%, n=20) e laxativos (33,3%, n=16) foram os mais comumente prescritos do sistema digestivo e metabolismo.

A média de fármacos diferentes administrados por sonda foi de 5,8 (DP: 4,2) por paciente (variando de 1 a 16). Os medicamentos mais prescritos foram clonazepam (9,4%, n=20), risperidona (6,0%, n=19) e carvedilol (5,7%, n=18) (Tabela 2). Dos medicamentos usados por sonda, 13,5% (n=43) eram MPP. Desses, a amiodarona (39,5%, n=17) foi a mais prevalente, seguido do diazepam (18,6%, n=8), do cloreto de potássio em xarope (9,3%, n=4) e do tacrolimo (9,3%, n=4).

Com relação aos itens prescritos por sonda, 67,9% (n=216) eram sólidos orais e 88,3% (n=190) destes eram comprimidos. Entre os pacientes, 91,4% (n=32) receberam prescrições de 51 fármacos em formas farmacêuticas sólidas por SNE, apresentando uma média de 4,5 (DP: 3,4) fármacos em preparações sólidas por paciente (variando de 1 a 13), enquanto 8,6% (n=3) receberam outros tipos de formulações por sonda. Entre os sólidos orais prescritos com maior frequência estavam risperidona (8,8%, n=19), carvedilol (8,3%, n=18), amiodarona (7,9%, n=17), anlodipino (6,9%, n=15), hidralazina (6,9%, n=15) e ácido acetilsalicílico (5,6%, n=12). As apresentações dos medicamentos utilizados e os tipos de comprimidos prescritos com as frequências de prescrição correspondentes estão detalhadas na tabela 2.

Tabela 2. Classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) dos medicamentos mais prescritos por sonda de nutrição enteral em uma unidade de terapia intensiva clínica adulto em Fortaleza, Brasil, de março a junho de 2018.

Informações	n (%)
Medicamentos mais prescritos por sonda	
Sistema cardiovascular	110 (34,6)
Carvedilol	18 (5,7)
Amiodarona	17 (5,4)
Anlodipino	15 (4,7)
Hidralazina	15 (4,7)
Sistema nervoso	87 (27,4)
Clonazepam	20 (6,3)
Risperidona	19 (6,0)
Haloperidol	15 (4,7)
Sistema digestivo e metabolismo	48 (15,1)
Lactulona	16 (5,0)
Simeticona	14 (4,4)
Domperidona	6 (1,9)
Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	20 (6,3)
Benzoilmetronidazol	11 (5,1)
Ivermectina	5 (1,6)
Secnidazol	3 (0,9)
Sangue e órgãos hematopoiéticos	15 (4,7)
Ácido acetilsalicílico	12 (3,8)
Ácido fólico	1 (0,3)
Vitamina B12	1 (0,3)
Clopidogrel	1 (0,3)
Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas	13 (4,1)
Prednisolona	6 (1,9)
Levotiroxina	4 (1,3)
Prednisona	3 (0,9)
Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	10 (3,1)
Sulfametoxazol + trimetoprima	3 (0,9)
Metronidazol	3 (0,9)
Rifampicina	2 (0,6)
Vancomicina	2 (0,6)
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	8 (2,5)
Tacrolimo	4 (1,3)
Micofenolato de mofetila	3 (0,9)
Micofenolato de sódio	1 (0,3)
Sistema respiratório	5 (1,6)
Loratadina	5 (1,6)
Sistema musculoesquelético	2 (0,6)
Ibuprofeno	2 (0,6)
Apresentações prescritas	
Comprimido	190 (59,7)
Comprimido de liberação imediata	153 (80,5)
Comprimido revestido	27 (14,2)
Comprimido sublingual	5 (2,6)
Comprimido revestido com liberação prolongada	4 (2,1)
Comprimido mastigável	1 (0,5)
Solução oral/gotas	34 (10,7)
Xarope	22 (6,9)
Solução oral	18 (5,7)
Suspensão oral	17 (5,3)
Drágea	15 (4,7)
Cápsula	10 (3,1)
Solução injetável	9 (2,8)
Pó para solução injetável	2 (0,6)
Pó para preparação extemporânea	1 (0,3)

Verificou-se que 21,6% (n=11) dos sólidos orais administrados por SNE apresentavam alguma contraindicação para uso por essa via. Observou-se que para 43,1% (n=22) havia forma farmacêutica alternativa padronizada no hospital. No entanto, havia apresentações líquidas para 25,5% (n=13) e endovenosa para 25,5% (n=13) dos casos. Avaliando-se a existência de forma farmacêutica líquida no mercado brasileiro, havia possibilidade de substituição para 43,1% (n= 22) dos medicamentos prescritos.

Durante o período do estudo, foram prescritos quatro medicamentos não padronizados no hospital: atorvastatina, escitalopram, levetiracetam e racecadotril, os quais foram utilizados em suas formas sólidas devido à obtenção por doação, empréstimo ou permuta com outros hospitais, mesmo existindo apresentações líquidas no mercado para três deles. Entre os que não possuíam formulação alternativa, prevaleceram os medicamentos para o sistema cardiovascular (52,2%, n=12). A partir desses resultados, foi elaborada uma tabela de orientações para administração adequada das formas farmacêuticas sólidas prescritas (Tabela 3).

Discussão

No presente estudo, foi possível observar uma alta frequência de prescrição *off-label* de medicamentos que atuam sobre o sistema cardiovascular devido a administração por sonda enteral, predominando os comprimidos de liberação imediata sem formulações alternativas. Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar este tipo de uso *off-label* de medicamentos em pacientes adultos críticos cearenses com a disponibilização de uma tabela de orientação de administração. Ademais, destaca-se que a avaliação do uso *off-label* de medicamentos em pacientes adultos críticos é escassa e que os poucos estudos brasileiros sobre a avaliação desse uso envolvem populações pediátrica e neonatal^{27,28}.

A administração de medicamentos sonda de nutrição enteral envolve vários aspectos relacionados com o paciente e com o medicamento que desafiam a equipe assistencial. A responsabilidade dessa prática, na maioria das vezes, não é compartilhada pela indústria farmacêutica e a tomada de decisão fica por parte da equipe interprofissional de assistência. Além disso, a falta de informações sobre a prática, a indisponibilidade de formas alternativas líquidas no mercado e a inconveniência de outras vias de administração são problemas frequentes na rotina hospitalar e pode causar erros de medicação⁵. Diante desse cenário, em que dúvidas sobre a administração de medicamentos por sondas são comuns, a elaboração da tabela de administração de medicamentos por sonda foi feita com o objetivo de reunir as recomendações necessárias para garantir a segurança e a efetividade da terapia medicamentosa administrada via sonda, especialmente em ambiente de terapia intensiva.

A frequência de 16,6% de prescrições de medicamentos por sonda neste trabalho é comparável ao encontrado em estudo em ambiente de UTI de outro hospital brasileiro de ensino²⁹. Neste estudo, a análise do perfil de prescrição por SNE permitiu observar predominância de fármacos que atuam no sistema cardiovascular, sistema nervoso e sistema digestivo e metabolismo, resultado semelhante ao encontrado em estudo realizado em uma UTI adulto no Rio de Janeiro³⁰. Isto reflete o perfil dos pacientes admitidos na unidade: com alta prevalência de doenças cardiovasculares crônicas e que frequentemente apresentam-se com agravos como delirium e constipação³¹⁻³³.

Tabela 3. Informações para administração adequada das formas farmacêuticas sólidas prescritas por sonda enteral para pacientes de uma unidade terapia intensiva clínica adulto de um hospital de ensino em Fortaleza, Brasil, de março a junho de 2018 (n=216).(Continua)

Fármaco	Ap. ¹	Admin. sonda ²	Preval. ³ n (%)	Orientações	Alternativa para SNE ⁴	Apres. mer bras. ⁵	Via altern. ⁶
Ácido acetilsalicílico	cp	Sim	12 (5,6)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ . Administrar junto com a NE ¹⁰ para reduzir os efeitos gastrointestinais.	Não	Não	Não
Ácido fólico	cv	Sim	1 (0,5)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ .	Não	Não	Não
Albendazol	cm	Sim	1 (0,5)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ .	Sim (susp. oral)	Sim (susp. oral)	Não
Amiodarona	cp	Sim	17 (7,9)	Dispensar em 20 mL de AD ⁹ . O fármaco é fotossensível.	Não	Não	Sim (EV ¹²)
Anlodipino	cp	Sim	15 (6,9)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ .	Não	Não	Não
Atenolol	cp	Sim	2 (0,9)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ . Administrar 1h antes ou 2h depois da NE ¹⁰ , pois reduz a biodisponibilidade em até 20%.	Não	Não	Não
Atorvastatina	cv	Sim	2 (0,9)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ . É fotossensível e pouco solúvel em água.	Não	Não	Não
Captopril	cp	Sim	6 (2,8)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ . Administrar 1h antes ou 2h depois da NE ¹⁰ , pois reduz a biodisponibilidade de 30 a 40%.	Não	Não	Não
Carvedilol	cp	Sim	18 (8,3)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ . Quanto maior a dose, maior tempo para dispersar, administrar preferencialmente NE ¹⁰ .	Não	Não	Não
Citalopram	cv	Sim	1 (0,5)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ (dispersão é lenta).	Não	Não	Não
Clonazepam	cp	Sim	20 (9,2)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ .	Sim (sol/gota oral)	Sim (sol/gota oral)	Não
Clonidina	cp	Sim	4 (1,8)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ .	Não	Não	Sim (EV ¹²)
Clopidogrel	cv	Sim	1 (0,5)	Triturar e dispersar em 10 mL AD ⁹ . Administrar junto com a NE ¹⁰ para reduzir os efeitos gastrointestinais. ¹¹	Não	Não	Não
Diazepam	cp	Sim	8 (3,7)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ .	Não	Não	Sim (EV ¹²)
Digoxina	cp	Sim	1 (0,5)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ . Formulação líquida é preferível. Incompatível com dietas ricas em fibras.	Sim (elixir)	Sim (elixir)	Não
Diltiazem	clp	Não	1 (0,5)	Substituir medicamento.	Não	Não	Não
Dinitrato de isossorbida 10 mg	cp	Não	3 (1,4)	Risco de obstrução da sonda. Recomendada opção sublingual, a qual pode ter seu efeito reduzido.	Não	Não	Não
Enalapril	cp	Sim	1 (0,5)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ .	Não	Não	Não
Escitalopram	cv	Não	2 (0,9)	Não há dados disponíveis na literatura. Preferir formulação líquida.	Não	Sim (sol. oral)	Não
Espironolactona	cp	Sim	6 (2,8)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ .	Não	Não	Não
Fenobarbital	cp	Não	2 (0,9)	Preferir formulação líquida.	Sim (sol/gota oral)	Sim (sol/gota oral)	Sim (EV ¹²)
Fluoxetina	cap	Sim	2 (0,9)	Dispensar conteúdo da cápsula em 20 mL de AD ⁹ e administrar imediatamente para reduzir risco de degradação.	Não	Sim (sol/gota oral)	Não
Hidralazina	dg	Sim	15 (6,9)	Triturar e dispersar em 10 mL de AD ⁹ . Trituração degradar o fármaco.	Não	Não	Sim (EV ¹²)
Ibuprofeno	cv	Sim	2 (0,9)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ . Preferir formulação líquida. Administrar junto com a NE ¹⁰ para reduzir os efeitos gastrointestinais; concentração sérica é reduzida.	Sim (susp. oral)	Sim (susp. oral)	Não
Ivermectina	cp	Sim	5 (2,3)	Dispensar em 20 mL de AD ⁹ .	Não	Não	Não
Levetiracetam	cv	Sim	1(0,5)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ e administrar de imediato. Preferir formulação líquida.	Não	Sim (sol. oral)	Não
Levotiroxina	cp	Sim	4 (1,8)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ . Administrar 1h antes ou 2h depois da dieta.	Não	Não	Não
Loratadina	cp	Sim	5 (2,3)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ . Administrar 1h antes ou antes 1h depois da dieta. Parar a dieta 30 minutos antes e depois se a sonda estiver em posição gástrica.	Sim (xarope)	Sim (xarope)	Não
Losartana	cv	Sim	3 (1,4)	Dispensar em 15 mL de AD ⁹ .	Não	Não	Não
Metadona	cp	Sim	3 (1,4)	Dispensar em 10 mL de AD ⁹ .	Não	Não	Sim (EV ¹²)

Tabela 3. Informações para administração adequada das formas farmacêuticas sólidas prescritas por sonda enteral para pacientes de uma unidade terapia intensiva clínica adulto de um hospital de ensino em Fortaleza, Brasil, de março a junho de 2018 (n=216). (Conclusão)

Fármaco	Ap. ¹	Admin. sonda ²	Preval. ³ n (%)	Orientações	Alternativa para SNE ⁴	Apres. mer bras. ⁵	Via altern. ⁶
Metoprolol (succinato)	clp	Não	3 (1,4)	Risco de reações adversas e obstrução da sonda. Substituir medicamento.	Não	Sim (tartarato - comprimido)	Sim ⁷ (tartarato - ev)
Metronidazol	cv	Sim	3 (1,4)	Tritura e dispersar em 10 mL de AD ⁹ . Preferir formulação líquida.	Sim ¹³	Sim ¹³	Sim (EV ¹²)
Micofenolato de mofetila	cv	Sim ⁸	3 (1,4)	Risco ocupacional (fármaco é teratogênico e exige manipulação adequada para minimizar risco)	Não	Não	Não
Micofenolato de sódio	cre	Não	1 (0,5)	Risco ocupacional (fármaco teratogênico) e de obstrução da sonda.	Não	Não	Não
Mononitrato de isossorbida	cp	Sim	2 (0,9)	Dispersar em 20 mL de AD ⁹ . Pode ocorrer maior absorção com risco de efeitos adversos. Considerar início com dose reduzida.	Não	Não	Sim (EV ¹²)
Morfina	cp	Sim	3 (1,4)	Triturar e dispersar em 10 mL de AD ⁹ .	Não	Sim (sol/gota oral)	Sim (EV ¹²)
Ondansetrona	cv	Sim	1 (0,5)	Dispersar em 10 mL de AD ⁹ .	Não	Sim (comprimido orodispersível)	Sim (EV ¹²)
Paracetamol	cp	Sim	2 (0,9)	Dispersar em 10 mL de AD ⁹ .	Sim (sol/gota oral)	Sim (sol/gota oral)	Não
Prednisona	cp	Sim	3 (1,4)	Triturar e dispersar em 10 mL de AD ⁹ . Administrar com a NE ¹⁰ .	Sim ¹⁴	Sim ¹⁴	Não
Propatilnitrato	cs	Sim	5 (2,3)	Dispersar em 10 mL de AD ⁹ . Efeito pode ser reduzido.	Não	Não	Não
Racecadotril	cap	Não	2 (0,9)	Risco de obstrução da sonda. Preferir formulação em pó.	Não	Sim (sol. oral)	Não
Ranitidina	cv	Não	3 (1,4)	Risco de obstrução da sonda pelo revestimento. Substituir por formulação líquida.	Sim (sol. oral)	Sim (sol. oral)	Sim (EV ¹²)
Rifampicina	cap	Não	2 (0,9)	Não há dados disponíveis na literatura consultada. Preferir formulação líquida.	Sim (susp. oral)	Sim (susp. oral)	Não
Risperidona	cv	Sim	19 (7,8)	Dispersar em 10 mL de AD ⁹ .	Não	Sim (sol. oral)	Não
Saccharomyces boulardii	cap	Sim	2 (0,9)	Dispersar conteúdo da cápsula em 10 mL de AD ⁹ .	Sim (pó oral)	Sim (pó oral)	Não
Secnidazol	cp	Sim	3 (1,4)	Dispersar em 10 mL de água AD ⁹ .	Não	Sim (susp. oral)	Não
Sinvastatina	cv	Sim	6 (2,8)	Dispersar em 10 mL de AD ⁹ . Evitar introdução do revestimento na sonda.	Não	Não	Não
Sulfametoxazol + trimetoprima	cp	Não	3 (1,4)	Risco de obstrução da sonda. Preferir formulação líquida.	Sim (susp. oral)	Sim (susp. oral)	Sim (EV ¹²)
Tacrolimo	cap	Sim	4 (1,8)	Dispersar conteúdo da cápsula em 15mL de água AD ⁹ e administrar 1h antes ou 2h depois da dieta, incompatível com PVC.	Não	Não	Não
Topiramato	cv	Sim	3 (1,4)	Triturar e dispersar em 10 mL de AD ⁹ .	Não	Não	Não

¹Apresentação: Comprimido (cp), Comprimido mastigável (cm), Comprimido revestido (cv), Comprimido com revestimento entérico (cre), Comprimido de liberação prolongada (clp), Comprimido sublingual (cs), Cápsula (cap), Drágea (dg). ²Pode ser administrado por sonda? ³Prevalência. ⁴Apresentação alternativa para administração por SNE padronizada no hospital em estudo. ⁵Apresentação alternativa no mercado brasileiro. ⁶Há apresentação para administração por via alternativa padronizada. ⁷Não há estudos na literatura evidenciando efetividade e segurança do uso prolongado da solução injetável de tartarato de metoprolol. ⁸A literatura consultada recomenda a administração por sonda desde que seja realizada preparação de forma adequada (uso de cabine de segurança biológica e de equipamentos de proteção individual) para reduzir risco ao manipulador. ⁹Água destilada (AD). ¹⁰Nutrição enteral (NE). ¹¹Farmacocinética pode ser alterada, mas não há relato de efeitos adversos resultantes na literatura consultada. ¹²Endovenosa (EV). ¹³Alternativa: suspensão oral de benzoilmetronidazol. ¹⁴Alternativa líquida: solução oral de prednisona.

No presente estudo, as prescrições de medicamentos sólidos por sonda não foram associadas com as características demográficas e clínicas dos pacientes. Nossos dados indicam que tais prescrições *off-label* de formas farmacêuticas sólidas estão distribuídas de forma semelhante entre pacientes de ambos os sexos, idosos e não idosos, clinicamente graves e não graves e que tiveram desfecho de alta e óbito. No entanto, o pequeno tamanho amostral pode ter impactado no resultado nas análises.

A administração de medicamentos por SNE é preferível ao uso parenteral, por estar menos associada a infecções e ter menor custo comparativo³⁴. Entretanto, é considerada *off-label* para a

maioria dos sólidos orais disponíveis, levando a um uso baseado em evidências limitadas, o que não garante que seja uma prática efetiva e segura. Além disso, há risco para os profissionais envolvidos no processo de uso de medicamentos por essa via, pois, por não haver o respaldo sobre trituração e dispersão de formas farmacêuticas sólidas pelas indústrias, a responsabilidade legal recai totalmente sobre quem prescreve e administra⁴.

A frequência de prescrição de medicamentos sólidos por sonda neste estudo foi similar à encontrado em estudo realizado no Irã³⁵. É importante salientar que esta prática aumenta o risco de obstrução de sonda, especialmente daquelas de menor diâmetro,

em geral usadas por causar menos desconforto no paciente. Esse evento adverso requer maior tempo da equipe assistencial para desobstrução/troca do dispositivo, elevando os custos, prolonga a pausa na administração da dieta e de medicamentos e pode comprometer ainda mais o estado do paciente crítico^{3,36}.

A média de sólidos orais por paciente foi semelhante à de 4,7 reportada por estudo iraniano com pacientes críticos³⁵. Heineck, Bueno e Heydrich (2009)³⁷ evidenciaram que existe correlação direta entre a administração de medicamentos por sonda e o número de trocas de SNE. Os autores associaram a administração de cinco ou mais fármacos por sonda e mais de 13 administrações por dia com maior necessidade de substituição da SNE³⁷. A literatura mostra que esta prática é frequente^{24,35,37} e deve-se a fatores como inexistência de formulações alternativas disponíveis, desconhecimento da equipe sobre a disponibilidade do mesmo fármaco em outra forma farmacêutica e falta de informação sobre contraindicações de certas formulações para uso por sonda^{38,39}.

Em nosso estudo, observou-se uma taxa de 21,6% (n=11) de preparações farmacêuticas sólidas com contraindicação para administração por sonda, não havendo, portanto, restrição de uso pela via prescrita para a maioria dos sólidos orais escolhidos. Esse resultado é semelhante ao relatado por outros autores em cenário de terapia intensiva^{29,39}. No entanto, verificou-se a prescrição de formulações como comprimidos sublinguais, com revestimento entérico e de liberação prolongada e MPP.

A administração de determinadas apresentações farmacêuticas pode resultar em inefetividade ou insegurança terapêutica, como é o caso dos comprimidos sublinguais, dos comprimidos com revestimento entérico e das apresentações gastroresistentes. No caso das formas gastroresistentes, isto dependerá do posicionamento da SNE³⁸. Já os comprimidos de liberação prolongada objetivam uma liberação mais lenta do fármaco possibilitando uma menor frequência de administração. A administração por sonda desse tipo de formulação resulta na liberação imediata do fármaco, podendo levar a níveis séricos tóxicos e obstrução da sonda pelos excipientes³⁸. Por outro lado, uso de MPP por sonda, como a morfina, pode causar graves consequências clínicas ao paciente. Mesmo quando o uso por sonda de um MPP não é contraindicado, a sua administração requer atenção especial e maior vigilância⁴⁰.

Interações entre fármacos e dieta também são uma ameaça potencial à efetividade e à segurança das terapias medicamentosa e nutricional. Podem ocorrer diversos tipos de interações, como a fisiológica, que frequentemente resulta em intolerância gastrointestinal e, por vezes, é associada apenas à dieta enteral^{25,41}. Há ainda interação farmacocinética, em que absorção, distribuição, biotransformação ou excreção podem ser alteradas. Este é o caso da digoxina cuja absorção é reduzida quando há administração concomitante com dietas ricas em fibras²⁵.

Entre as preparações sólidas, houve predomínio de comprimidos de liberação imediata, cuja formulação em si não possui nenhuma contraindicação para administração por sonda enteral, resultado condizente com a literatura^{29,30}. Apesar disso, o uso desses medicamentos não é isento de risco. Primeiramente, é necessária uma manipulação adequada para garantir a estabilidade físico-química e microbiológica da preparação extemporânea⁴². Deve-se adotar um método de preparo que minimize a perda de fármaco antes da administração e utilizar sondas feitas com materiais compatíveis, já que podem ocorrer perdas significativas de massa do comprimido, especialmente durante a passagem pela SNE⁴³.

É importante também saber qual o posicionamento distal da sonda e os locais de absorção de cada substância. Um dos medicamentos prescritos com maior frequência no presente estudo foi o ácido acetilsalicílico, o qual necessita de um pH ácido para ser absorvido. Deste modo, sua administração por sonda em posição pós-pilórica levaria a uma possível inefetividade terapêutica⁴⁴. No entanto, é importante salientar que nem sempre a condição clínica do paciente permitirá uma adequação total ao que é recomendado e deve-se avaliar o caso para determinar a conduta mais adequada.

Neste estudo, a frequência de prescrições com formas líquidas orais foi de 28,6%, acima dos 10% encontrados por Triki e colaboradores (2012)⁴⁵. No local do nosso estudo, havia formulação líquida padronizada para 25,5% das formas sólidas prescritas. Mas, considerando também as apresentações não padronizadas na instituição, observou-se que um 43,1% dos sólidos orais prescritos por sonda possuíam alternativa líquida disponível. A administração de líquidos orais por SNE é preferível por reduzir a chance de obstrução e o tempo gasto com preparo do medicamento e proporcionar maior segurança. Contudo, fatores como viscosidade, osmolalidade e pH podem contribuir para a obstrução da sonda e a ocorrência de reações adversas incluindo diarreia, náusea, vômitos e distensão abdominal^{34,38}.

Muitas formulações líquidas contêm sorbitol, um potente laxante osmótico, para melhorar a palatabilidade do produto. Doses de 10 a 20 g/dia podem resultar em distúrbios gastrointestinais. Considerando que formulações líquidas são geralmente elaboradas para populações pediátricas e, portanto, contêm fármacos em baixas concentrações para melhor ajuste de dose, os volumes necessários para adultos levam a uma exposição a grandes quantidades desse excipiente, elevando o risco de RAM desses pacientes³⁴.

Neste estudo, os medicamentos para o sistema cardiovascular sem formulações líquidas alternativas foram os mais frequentemente prescritos. O carvedilol, a amiodarona, o anlodipino e a hidralazina estavam entre os medicamentos mais prescritos. Para esse grupo de medicamentos, as opções de formulações alternativas são restritas, o que força a equipe assistencial a basear-se em recomendações empíricas e nos parâmetros clínicos e laboratoriais do paciente para determinar se o tratamento é efetivo e seguro⁴. Também foi identificada utilização de apresentações injetáveis (2,8%, n=9), valor semelhante ao encontrado em estudo tunisiano⁴². Formulações endovenosas, por não serem desenvolvidas para administração, por via enteral, podem ter alta osmolalidade ou conter excipientes que provocam diarreia osmótica, como é o caso do propilenoglicol³⁸.

É importante notar que muitos dos eventos adversos mencionados podem ser evitados pela aplicação de protocolos institucionais para administração de medicamentos por SNE, priorização do uso de formulações líquidas, em especial emulsões e elixires, diluição daquelas de maior osmolalidade e viscosidade, preparação adequada das formas farmacêuticas sólidas e verificação da posição da sonda. Ainda, a adoção do correto procedimento de administração incluindo lavagem da sonda com água destilada antes, durante e após a infusão, minimiza a probabilidade de diarreia por uso de água contaminada e de precipitação por interação da substância com a dieta²⁶.

As inconsistências entre o recomendado na literatura e o executado pelos profissionais envolvidos no processo, evidenciadas no presente estudo, também foram observadas por outros pesquisadores, resultando em práticas que ameaçam a segurança

do paciente^{39,46}. No entanto, foi possível observar baixa frequência de prescrição de medicamentos com revestimento entérico e que possuem alternativas terapêuticas mais adequadas, como foi o caso da prednisona comprimido e do micofenolato sódico.

Em estudo realizado em dois hospitais iranianos, foi possível observar uma melhora do conhecimento da equipe de enfermagem quanto à adequação da administração de medicamentos sólidos orais por SNE por meio de ações educacionais lideradas pelo farmacêutico clínico⁴⁷. É, portanto, fundamental possibilitar a presença de um farmacêutico clínico e a formação continuada da equipe assistencial para promover a utilização das formas farmacêuticas adequadas e a avaliação do risco-benefício da administração por sonda de preparações com restrições¹⁰.

No presente estudo, pouco mais de 10% dos medicamentos prescritos por sonda eram considerados MPP. Embora a frequência desse uso não tenha sido alta, esse achado pode indicar uma maior necessidade de vigilância. Os MPP aumentam o risco de causar eventos adversos graves aos pacientes se usados incorretamente. Portanto, esses medicamentos devem ser sujeitos a maior vigilância institucional e seu uso em condições não regulamentadas (*off-label*) tende a ser menos frequente na prática clínica⁴⁸.

Nosso estudo fornece informações valiosas sobre o uso *off-label* de medicamentos por sonda pacientes críticos adultos, além de fornecer orientações práticas de administração. No entanto, ele possui algumas limitações. Em primeiro lugar, os dados de prevalência de prescrição de medicamentos por sonda não podem ser generalizados para hospitais comunitários ou rurais, instituições sem a presença diária do farmacêutico nas unidades de UTI e populações de UTIs não adultas. Além disso, este foi um estudo unicêntrico realizado em um curto período e com um pequeno tamanho amostral, sem a avaliação dos benefícios e efeitos adversos associados ao uso de medicamentos por sonda enteral. Futuros estudos em diferentes centros de saúde devem ser realizados para elucidar tais lacunas.

Conclusão

No presente estudo, observou-se alta frequência de prescrição por sonda enteral de medicamentos para o sistema cardiovascular, em formas farmacêuticas sólidas, com predomínio dos comprimidos de liberação imediata, e sem formulações alternativas como carvedilol, amiodarona e anlodipino. Deste modo, as orientações sobre administração adequada por sonda dos medicamentos encontrados auxiliam na tomada de decisão quanto aos riscos e benefícios do uso *off-label* deles em pacientes sondados, promovendo mais segurança aos envolvidos nesse processo.

Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Colaboradores

Concepção do projeto: GAA, EFC, JAN, MMG, MPP. Análise e interpretação dos dados: GAA, EFC, JAN, JVS. Coleta de dados: EFC, JVS. Redação do artigo e responsabilidade por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade

de qualquer parte da obra: GAA, EFC. Revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada: MMG, MPB.

Agradecimentos

Os autores agradecem a contribuição da médicos e farmacêuticos do Hospital Universitário Walter Cantídio que colaboraram para a realização deste estudo.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Medscape. Medication administration through enteral feeding tubes. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/585397>. Accessed on: 14 de out 2019.
2. Oliveira ACM, Friche AAL, Salomão MS, et al. Predictive factors for oropharyngeal dysphagia after prolonged orotracheal intubation. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84(6):722-28.
3. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. Am J Health Syst Phar. 2008;65(24): 2347-57.
4. Wright D, Griffith R, Merriman H, et al. Medication management of patients with nasogastric (NG), percutaneous gastrostomy (PEG), or other enteral feeding tubes. Guidelines 2019. Available from: <https://www.guidelines.co.uk/dysphagia/medication-management-of-patients-with-enteral-feeding-tubes/454634>.article. Accessed on: 23 de out 2019.
5. Beserra MPP. Método de administração de medicamentos por sonda de alimentação: desenvolvimento, validação e análise da segurança e efetividade [tese] – Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2016.
6. Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(12): 2615–2625.
7. Smithburger PL, Buckley MS, Culver MA, et al. A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical i. Crit Care Med. 2015;43(8):1612–21.
8. Shoulders BR, Smithburger PL, Tchen S, et al. Characterization of Guideline Evidence for Off-label Medication Use in the Intensive Care Unit. Ann Pharmacother. 2017;51(7):529–42.
9. Aagaard L. Off-label and unlicensed prescribing of medicines in paediatric populations: occurrence and safety aspects. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;117:215–8.
10. Hossaini AS, Ghorbani R, Vazin A. Improving knowledge, attitudes, and practice of nurses in medication administration through enteral feeding tubes by clinical pharmacists: a case-control study. Adv Med Educ Pract. 2019;10:493–500.
11. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1995;13:818-29.



12. Vincent JL, Moreno R, Takala J, *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-10.
13. World Health Organization. The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/DDD). Norway: WHO. 2006. Available from: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Accessed on: 01 Jan 2018.
14. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos Potencialmente Perigosos de Uso Hospitalar e Ambulatorial- Listas Atualizadas 2015. *Boletim ISMP Brasil.* 2015; 4(3). Available from: <http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/12/V4N3.pdf>. Accessed on: 12 Oct 2019.
15. Micromedex Healthcare Series [Internet]. Do not crush list [Internet]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>. Accessed on: 13 Oct 2019.
16. Micromedex Healthcare Series [Internet]. Enteral feeding tubes and enteral delivery [Internet]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>. Accessed on: 13 Oct 2019.
17. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Oral dosage forms that should not be crushed [Internet]. Available from: <https://www.ismp.org/recommendations/do-not-crush>. Accessed on: 13 Oct 2019.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Bulário eletrônico [Internet]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Accessed on: 25 Oct 2019.
19. Lima G, Negrini NMM. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada. *Einstein.* 2009;7(1):9-17.
20. Gorzoni ML, Torre AD, Pires SL. Medicamentos e sondas de nutrição. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):17-21.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Lista de Medicamentos de Referência [Internet]. Available from: <http://www.portal.anvisa.gov.br>. Accessed on: 13 Oct 2019.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Lista de Medicamentos Genéricos [Internet]. Available from: <http://www.portal.anvisa.gov.br>. Accessed on: 13 Oct 2019.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Lista de Medicamentos Similares [Internet]. Available from: <http://www.portal.anvisa.gov.br>. Accessed on: 13 Oct 2019.
24. Silva MFB, Brito PD, Guaraldo L. Medicamentos orais de uma unidade hospitalar: adequação ao uso por cateteres enterais. *Rev Bras Enferm.* 2016;69(5):847-54.
25. Jiménez RMR, Navarro CO, Compés CC. La polifarmacia del paciente crónico complejo y la nutrición enteral. *Nutr Hosp.* 2017;34(1):57-76.
26. White R, Bradnam V. *Handbook of drug administration via enteral feeding tubes.* 3 ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2015.
27. Gonçalves MG, Heineck I. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34(1):11-17.
28. Souza AS, Santos DB, Rey LC, *et al.* Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatrics.* 2016;16(1):1-10.
29. Martins MR, Soares AQ, Modesto ACF, *et al.* Análise de medicamentos administrados por sonda em unidades de terapia intensiva em hospital de ensino. *Rev Eletr Enf [Internet].* 2013;15(1):191-6.
30. Souza MRNS, Contarine LM, Barreto JBC, *et al.* Obstrução do cateter de nutrição enteral e a administração de fármacos sólidos na unidade de terapia intensiva adulto. *Persp Online: Biol & Saúde.* 2018;8(26):42-53.
31. Bastos AS, Beccaria LM, Silva DC, *et al.* Identification of delirium and subsyndromal delirium in intensive care patients. *Rev Bras de Enferm.* 2019;72(2):463-7.
32. Guerra TLS, Mendonça SS, Marshall NG. Incidência de constipação intestinal em uma unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(2):87-92.
33. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, *et al.* Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation.* 2016;133(4):422-33.
34. Bandy KS, Albrecht S, Parag B. Practices Involved in the Enteral Delivery of Drugs. *Curr Nutr Rep.* 2019;16.
35. Sohrevardi SM, Jarahzadeh MH, Mirzaei E, *et al.* Medication errors in patients with enteral feeding tubes in the intensive care unit. *J Res Pharm Pract.* 2017;6(2):100-5.
36. Kurien M, Penny H, Sanders DS. Impact of direct drug delivery via gastric access devices. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;12(3):455-63.
37. Heineck I, Bueno D, Heydrich J. Study on the use of drugs in patients with enteral feeding tubes. *Pharm World Sci.* 2009;31:145-8.
38. Matysiak-Luśnia K, Łysenko L. Drug administration via enteral feeding tubes in intensive therapy – terra incognita? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014;46(4):307-11.
39. Demirkan K, Bayraktar-Ekincioglu A, Gulhan-Halil M, *et al.* Assessment of drug administration via feeding tube and the knowledge of health-care professionals in a university hospital. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71:164-8.
40. Anacleto TA, Nascimento MMG, Rosa MB, *et al.* Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar - lista atualizada 2019. *Boletim ISMP Brasil.* 2019;8(1).
41. Brito-Ashurst I, Preiser JC. Diarrhea in Critically Ill Patients: The Role of Enteral Feeding. *J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(7):913-23.
42. Haywood A, Glass BD. Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products – considering new evidence on stability. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(3):441-5.
43. Ruzsíková A, Soucková L, Suk P, *et al.* Quantitative analysis of drug losses administered via nasogastric tube – In vitro study. *Int J Pharmaceut.* 2015;478(1):368-71.
44. McIntyre CM, Monk HM. Medication absorption considerations in patients with postpyloric enteral feeding tubes. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71:549-56.

45. Triki E, Fendri S, Dammak H, *et al.* Administration des médicaments par sonde de nutrition entérale: évaluation des pratiques dans un service de réanimation médicale d'un hôpital tunisien. *AFAR.* 2012; 31:596–99.
46. Sari D, Kadifeli D, Akbiyik A, *et al.* Intensive care unit nurses' knowledge of medication administration via enteral tubes. *Nurs Crit Care.* 2018;23(3):141-6.
47. Dashti-Khavidaki S, Badri S, Eftekhazadeh SZ, *et al.* The role of clinical pharmacist to improve medication administration through enteral feeding tubes by nurses. *Int J Clin Pharm.* 2012;34:757-64.
48. Cajanding JMR. Administering and monitoring high-alert medications in acute care. *Nurs Stand.* 2017;31(47):42–52.
49. BRASIL. Ministério da Saúde . Portaria nº 2.528 de 19 de outubro de 2006. Brasília: Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, 2006.

