

PIROGENICIDADE DE SOLUÇÕES DE GRANDE VOLUME PARA USO ENDOVENOSO*

Walter ALVES**
Otilia Ferreira NOVO**
Ileana E.M. da FONSECA**
Helena Ide ALVES**

RIALA6/684

ALVES, W.; NOVO, O.F.; FONSECA, I.E.M. & ALVES, H.I. - Pirogenicidade de soluções de grande volume para uso endovenoso*. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 50 (1/2): 235-238, 1990.

RESUMO: Foram estudadas 352 amostras de soluções de grande volume compreendendo soluções de: glicose a 5%, fisiológica, glicofisiológica, Ringer, Ringer com lactato e manitol. Tais soluções foram analisadas quanto à presença de pirogênio nas mesmas. Destas soluções, 67 estavam impróprias para utilização por apresentarem pirogênio com a agravante de que 27 dessas amostras estavam contaminadas com crescimento evidente de fungos e bolores.

DESCRITORES: Soluções de grande volume, uso endovenoso, bactérias Gram negativas, endotoxinas, pirogênio.

INTRODUÇÃO

Inoculações endovenosas de endotoxina de bactérias Gram negativas, em quantidade de microgramas produzem o efeito fisiopatológico de produção de febre ou pirogenicidade. As bactérias Gram negativas produzem endotoxinas, ou seja, lipopolissacarídeos complexos dispostos nas paredes celulares e liberadas pela lise das células bacterianas quando da esterilização^{4,5,6,8,9}.

Alguns autores atribuem a toxicidade da endotoxina ao lipóide A isolado do complexo, porém o mais provável é que todo o complexo de peso molecular elevado variando entre 100.000 e 900.000 daltons seja o causador dos efeitos tóxicos, entre os quais a pirogenicidade^{1,2,7,9,10,11}.

Quando a toxina penetra no organismo de mamíferos (homem, coelho) é depurada pelo sistema retículo endotelial, sendo absorvida pelos leucócitos circulantes.

Para inativação de endotoxina também contribuem fatores séricos e os esteróides das supra-renais.

Após a injeção de uma solução contendo pirogênio em um paciente ou em um coelho, existe um intervalo de latência de 30 ou mais minutos seguido de pequena elevação de temperatura. Nesse período há uma diminuição dos leucócitos polimorfos nucleares circulantes, após o que teremos uma elevação maior e duradoura da temperatura, cuja causa provável é a liberação do "pirogênio endógeno" dos leucócitos do sangue pela ação do "pirogênio exógeno" de bactérias Gram negativas que foi inoculado.

Pacientes com problemas cardíaco-respiratórios tornam-se de alto risco quando recebem inoculações endovenosas de fármacos e medicamentos contendo pirogênio, que provocarão febre ou aumentarão a já existente.

* Realizado na Seção de Controle de Esterilidade e Pirogênio e na Seção de Microscopia Alimentar do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

** Do Instituto Adolfo Lutz.

Essas soluções de grande volume analisadas são soluções de grande importância na rotina hospitalar, visto que na grande maioria das vezes são emergenciais, utilizadas para manter o volume do sistema circulatório, o equilíbrio eletrolítico do sangue, como também na alimentação energética por via venosa. Daí a preocupação constante com o controle de boas normas de qualidade de tais produtos.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Estufa de despirogenação — 250° C
 Seringas e agulhas despirogenadas
 Frascos Erlenmeyer, balões volumétricos, béqueres despirogenados
 Termômetro de leitura instantânea, com dois satélites e dez terminais em cada um.
 Coelhos sadios com + ou - 1,800 g
 Gaiolas com guilhotina para testes.

No presente trabalho foram analisadas 352 amostras de soluções de grande volume endovenosas, remetidas ao Instituto Adolfo Lutz pelo Centro de Vigilância Sanitária, além de amostras encaminhadas pelos próprios laboratórios particulares.

As amostras eram procedentes dos nove principais laboratórios especializados em soluções de grandes volumes (laboratórios I a IX) que abastecem a rede hospitalar de São Paulo.

As amostras analisadas foram as seguintes:

Solução Fisiológica 0,9% — 102 amostras
 Solução Glicofisiológica — 64 amostras
 Solução de Glicose 5% — 148 amostras
 Solução de Ringer — 10 amostras
 Solução de Ringer com lactato — 18 amostras
 Solução de manitol — 10 amostras

Procedimento

As amostras foram verificadas quanto ao controle de pirogênio de acordo com a metodologia oficial descrita na Farmacopéia Brasileira 3ª edição³.

Os coelhos adaptados ao biotério de teste foram usados num primeiro teste em número de três. Se o resultado fosse duvidoso, de acordo com os índices oficiais, o teste era repetido com mais cinco coelhos. Os terminais dos satélites do termômetro de leitura instantânea foram introduzidos no reto dos animais, presos nas gaiolas guilhotinadas para teste, à profundidade de 7,5 cm. Quarenta minutos antes de iniciar os testes,

TABELA 1

Análises de Controle de Pirogênio em Soluções de Grandes Volumes

Laboratórios	Solução Fisiológica 0,9%		Solução Glicofisiológica		Solução de Glicose 5%		Solução de Ringer		Solução de Ringer com Lactato		Solução de Manitol	
	Analisadas	Condenadas	Analisadas	Condenadas	Analisadas	Condenadas	Analisadas	Condenadas	Analisadas	Condenadas	Analisadas	Condenadas
I	20	6**	9	3*	30	4***	2	1	5	-	3	-
II	25	5**	10	5***	37	8***	2	-	3	-	-	-
III	10	-	7	-	18	2**	-	-	3	-	-	-
IV	10	-	7	2	10	-	-	-	-	-	-	-
V	10	3*	6	-	13	5**	-	-	5	2	4	-
VI	7	2*	5	2*	15	3*	-	-	-	-	-	-
VII	5	1*	7	1	13	2*	3	1	-	-	-	-
VIII	5	-	8	2*	5	1	1	-	-	-	-	-
IX	10	1	5	-	7	4***	2	1	2	-	3	-
Total	102	18	64	15	148	29	10	3	18	2	10	-

* (1 amostra com crescimento evidente de fungos)
 ** (2 amostras com crescimento evidente de fungos)
 *** (3 amostras com crescimento evidente de fungos)

as temperaturas foram anotadas e consideradas como temperaturas controle. Antes de inocular os coelhos, medimos novamente as temperaturas e só foram considerados animais cuja variação de temperatura não foi maior que 0,6°C em relação ao controle e animais que apresentavam temperaturas normais, ou seja, de 38,9°C a 39,8°C.

Os produtos foram inoculados de acordo com suas respectivas monografias especificadas na Farmacopéia Americana, USP XXI ed¹.

RESULTADOS

Das 352 amostras analisadas, 67 apresentaram pirogênio em desacordo com as normas oficiais vigentes. Portanto, 19,03% das amostras estavam em condições impróprias para consumo, com agravante de que 27 dessas amostras, ou seja 7,67% já se apresentavam contaminadas, com crescimento evidente de fungos e bolores.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Em termos de Saúde Pública, da população que necessita da transfusão destes produtos em emergências hospitalares, os resultados obtidos são bastante preocupantes, visto que, de cada 1.000 pacientes que necessitam de soluções endovenosas de grande volume, mais de 190 terão seus estados clínicos agravados pela medicação, caso não seja realizado um controle de qualidade que evidencie os produtos impróprios para uso.

Temos ainda que levar em consideração os produtos que se apresentam com contaminação evidente por fungos e bactérias. Tais produtos, por sua própria apresentação, não podem ser aplicados para evitar casos de septicemia.

A conclusão do presente trabalho é firmar a exigência de um efetivo controle de garantia de qualidade nessas soluções de grandes volumes antes de serem colocadas à disposição dos hospitais.

RIALAG/684

ALVES, W.; NOVO, O.F.; FONSECA, I.E.M. & ALVES, H.I. — Pirogenicity of large volume endovenous solutions. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 50(1/2): 235-238, 1990.

ABSTRACT: There were studied 352 samples of large volume solutions of dextrose 5%, physiological saline, dextrose and sodium chloride, Ringer, Ringer lactated and mannitol. These solutions were tested as for the presence of pyrogen, wich was found in 67 samples. In 27 solutions there was evident growth of fungi and moulds.

DESCRIPTORS: Large volume endovenous solutions, Gram negative bacteria, endotoxins, pyrogen.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EDMONDSON, E.B. & SANFORD, J.P. — The *Klebsiella enterobacter serratia* group, *Medicine*, 46: 323-340, 1967.
2. EDWARDS, P.P. & EWING, W.H. - *Identification of Enterobacteriaceae*. 3rd ed. Minncapolis, Burges, 1972. p. 362.
3. FARMACOPÉIA brasileira. 3^a ed. São Paulo, Andrei, 1977. p. 964-70.
4. ERNEST, R.R. — Sterilization by heat. In: BLOCK, S.S. ed. - *Disinfection, sterilization and preservation*. 2nd ed. Philadelphia, Lea 1977. p. 481-521.
5. PERKINS, J.J. — Bacteriological and surgical sterilization by heat, In: REDDISH, F.G. ED. — *Antiseptics, disinfectants, fungicides and chemical and physical sterilization*. Philadelphia, Lea 1954. p. 655-719.
6. SCHIMIDT, F.C. - Thermal resistance of microorganism, In: REDDISH, F.G. ed. — *Antiseptics, disinfectants, fungicides and chemical and physical sterilization*. Philadelphia, Lea, 1954. p. 720-59.
7. SHECHMEISTE, L. — Sterilization by ultraviolet radiations. In: BLOCK, S.S., ed. — *Disinfection, esterilization and preservation*. 2nd ed. Philadelphia, Lea, 1977. p. 522-541.
8. SILVERMAN, J.G. & SINSKEY, G.A. - Sterilization by ionizing irradiation. In: BLOCK, S.S., ed. — *Disinfection, sterilization and preservation*. 2nd ed. Philadelphia, Lea, 1977. p. 542-561.

9. SMITH, H.N. & HALL, S. — *Studies on Escherichia coli enterotoxin*. *J. Path. Bact.* 8: 531-543, 1967.
10. SYKES, G. - The phenomenon of bacterial survival. *J.appl. Bact.* 26: 287-97, 1963.
11. UNITED STATES Pharmacopeia. 21^a ed. Rockville, Md., USP, 1985. p. 617-18, 944-46, 1137-138, 1181-182, 1406.

Recebido para publicação em 19 de março de 1990.