

## CONTROLE DE ESTERILIDADE DE SOLUÇÕES PARENTERAIS DE GRANDE VOLUME UTILIZADAS NA REDE HOSPITALAR DA CIDADE DE SÃO PAULO\*

Otília Ferreira NOVO\*\*  
Mariangela Tírico AURICCHIO\*\*

RIALA6/769

NOVO, O.F. e AURICCHIO, M.T. - Controle de esterilidade de soluções parenterais de grande volume utilizadas na rede hospitalar da cidade de São Paulo. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 54(2): 97-101, 1994.

**RESUMO:** Foi estudado o problema da contaminação de Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV), cujo uso em hospitais destina-se a manter o equilíbrio líquido e eletrolítico do sistema circulatório e fornecer calorías ao paciente. No período de 1989 a 1993 foram analisadas quanto ao controle de esterilidade, 582 amostras de Soluções Parenterais de Grande Volume produzidas pela indústria farmacêutica nacional e por farmácias hospitalares. Os resultados obtidos revelaram que 9,62% das amostras analisadas foram reprovadas nos testes de esterilidade, tendo sido encontradas amostras aprovadas e reprovadas num mesmo lote, fato observado para soluções acondicionadas em frascos plásticos.

**DESCRITORES:** Soluções Parenterais de Grande Volume; Controle de esterilidade, Alimentação Parenteral, Contaminação microbiana.

### INTRODUÇÃO

Soluções parenterais de grande volume são soluções de uso endovenoso e dose única, acondicionadas em frascos de vidro ou plástico contendo 100 ml ou mais da preparação farmacêutica<sup>1,2 e 10</sup>.

Estas soluções têm por finalidade a manutenção do equilíbrio líquido e eletrolítico do sangue, além da ação energética fornecedora de calorías.

O volume e a composição dos fluidos orgânicos variam muito de um compartimento para outro e de um tipo de célula para outra do organismo e devem ser mantidos constantes apesar das vicissitudes da vida diária e de situações de stress impostas pelas enfermidades. Distúrbios nestes fluidos e no metabolismo eletrolítico envolvem quatro propriedades: volume-osmolaridade-pH e concentração de íons específicos<sup>5</sup>. Em muitas doenças e estados anormais

do organismo ocorrem variações nessas propriedades orgânicas<sup>5</sup>.

Num paciente em situação de emergência, de deficiência de volume sanguíneo, a providência inicial do ponto de vista terapêutico é a pronta aplicação de solução isotônica de NaCl 0,9%, que não apresenta qualquer tipo de contra-indicação<sup>5</sup>. Subseqüentemente deve ser observado o equilíbrio ácido-básico e para tanto utiliza-se também do recurso da administração de solução parenteral.

Nas últimas décadas foi desenvolvida a hiper-alimentação intravenosa<sup>5</sup> que agora representa uma importante contribuição no tratamento de certos pacientes, particularmente aqueles com anormalidades intestinais, cólera ou outras disfunções severas, traumas ou várias complicações cirúrgicas tanto em adultos como em crianças. O sucesso destes procedimentos, justifica seu uso, mas as complicações são

\* Realizado na Seção de Esterilidade e Pirogênio, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

\*\* Do Instituto Adolfo Lutz.

sérias e devem ser seguidas somente com a atenção meticulosa por parte dos farmacêuticos, enfermeiros e médicos.

O volume a ser empregado e a via de administração dão a noção exata da responsabilidade pela qualidade destes produtos<sup>8</sup>. A verificação da esterilidade e pirogênio de tais produtos é imprescindível e fundamental dentro do Controle de Qualidade de Medicamentos.

Os métodos de esterilização mais comumente empregados são os seguintes:

- *esterilização a vapor sob pressão* desde que os princípios ativos da solução e a embalagem plástica que as contém, resista a este tipo de tratamento.<sup>3,8</sup>
- *esterilização a vapor fluente* é o método mais utilizado na indústria, normalmente é repetido por três vezes consecutivas para garantia da eficácia da esterilização.
- *calor seco (esterilização em estufa utilizando ar forçado)* que pode ser empregado porém com cuidados, para evitar problemas como a caramelização em soluções de glicose, que pode ocorrer também quando a solução é resfriada muito rapidamente.<sup>3</sup>

A degradação química é particularmente importante para as SPGV face ao processo de esterilização utilizado. Os carboidratos sob condições de aquecimento que venham a sofrer caramelização resultam em produtos que podem ser potencialmente tóxicos<sup>4</sup>.

Quando a produção das SPGV se dá em pequena escala, como é o caso das farmácias hospitalares, estas soluções geralmente são esterilizadas por *filtração*<sup>8</sup>. Este tipo de esterilização deve seguir rígidos controles de qualidade segundo preconiza o FDA (1985), devendo ser utilizadas membranas de 0,45 µm de porosidade para uma filtração preliminar. A partir de 1960 passou a ser recomendada membrana de 0,22 µm de porosidade com repetição da filtração após 24 horas<sup>3</sup>. Este tipo de esterilização é empregado também quando a preparação não pode sofrer outro tratamento esterilizante. As SPGV devem ainda estar isentas de partículas em suspensão<sup>4</sup>.

Para assegurar-nos da eficiência da esterilização devemos estabelecer documentos de validação apropriados para cada tipo de esterilização, que evidenciem alto grau de segurança de que o processo produzirá, efetivamente, um produto com as características de qualidade dentro de critérios específicos pré-estabelecidos<sup>9</sup>.

O controle da esterilização deve ser feito com o emprego de Indicadores Biológicos (IB) ou "paper strips" (USP - NF 1987), que são tiras carreadoras de microrganismos de alta resistência, segundo o tipo

de esterilização a ser monitorado. Estes indicadores colocados estrategicamente nos equipamentos esterilizadores, dentro ou fora das embalagens, certificarão a eficiência do processo empregado<sup>6</sup>.

Os microrganismos comumente utilizados são: *Bacillus subtilis var. niger* para a esterilização por aquecimento a seco e *Bacillus stearothermophilus* para os vários tipos de esterilização a vapor.

Devemos lembrar que concluído o processo de esterilização, o produto esterilizado deve manter sua condição estéril, se o acondicionamento for adequado. Placencia e Oxborrow (1984-1986) desenvolveram uma série de testes de avaliação da integridade da biobarreira de embalagens para assegurar que o material utilizado realmente manterá a esterilidade do produto<sup>6</sup>.

Outro fator de importância a ser levado em conta quando se trata de SPGV é o *acondicionamento*.

Frasco de vidro é o material ideal para acondicionamento, pois oferece garantias maiores para a manutenção da qualidade do produto pelas características próprias do vidro; contudo razões de ordem econômica têm levado à utilização do plástico.

São empregados frascos plásticos que devem se enquadrar dentro de especificações físicas, mecânicas, térmicas, elétricas e físico-químicas de tal modo a serem inócuos e não cederem produtos tóxicos, bem como serem inertes em relação aos princípios ativos que acondicionam. Além de todas estas propriedades é imprescindível que haja suficiente impermeabilidade do material a microrganismos (biobarreira), vapores e gases<sup>7</sup>.

Os plásticos mais utilizados são: polietileno de baixa pressão e alta densidade que pode ser aquecido a 120°C sem alteração e com possibilidade de serem autoclavados<sup>7</sup>. O polietileno costuma ser revestido por outros polímeros afim de torná-lo menos permeável.

Utiliza-se também o polipropileno que é mais leve e menos permeável, porém mais opaco (o que não é desejável), ainda que resista bem à autoclavagem.

É importante ressaltar que os frascos plásticos apresentam microporos em sua estrutura. Quando há empilhamento excessivo, devido à ação do peso, ocorrem vazamentos através do rompimento de tais microporos resultando das contaminações que levam à perda da esterilidade do produto.

Outro ponto crítico dos frascos plásticos é o bico, pois no momento de sua vedação nem sempre o processo se realiza com a eficiência desejada, acarretando mais uma possibilidade de perda da esterilidade.

O presente estudo teve por objetivo avaliar as condições de esterilidade das SPGV que são colocadas em nossa rede hospitalar, muitas vezes em condições impróprias para o consumo.

Tal estudo também foi realizado em função de já termos realizado trabalho semelhante considerando a presença de Pirogênio em tais soluções.

Importante é aqui considerar o alto risco para pacientes hospitalizados e já debilitados, que fazem uso dessas soluções, levando-se em conta o grande volume que é injetado.

Nosso intuito foi o de realizar o Controle de Esterilidade dessas soluções para observar a porcentagem de amostras não estéreis, impróprias para o consumo, observando ainda que muitas soluções condenadas, por apresentarem crescimento evidente a olho nú ou observação macroscópica, revelaram frascos de mesmo lote com amostras absolutamente estéreis.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram analisadas 582 amostras encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz pelos Serviços de Vigilância, por Hospitais da Rede Pública e Particular e pelos próprios laboratórios fabricantes.

Trataram-se de amostras de lotes dos principais laboratórios especializados em Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV) que abastecem a rede hospitalar de São Paulo, como também amostras produzidas em Farmácias Hospitalares.

Quanto à composição, as 582 amostras analisadas foram assim distribuídas:

Amostras	Quantidade
Solução de glicose a 5%	209
Solução hipertônica de glicose	43
Solução fisiológica	116
Solução glicofisiológica	23
Solução de nutrição parenteral(NP)	89
Solução de diálise peritoneal a 1,5%	31
Solução Ringer com lactato	30
Outros	41

### Procedimento

As amostras foram verificadas quanto ao Controle de Esterilidade de acordo com a técnica descrita na Farmacopéia Brasileira III edição.

Essas análises foram realizadas em condições adequadas de trabalho, sendo efetuadas em sala especial com capela de fluxo laminar.

O método utilizado foi o de Filtração por Membrana realizada em filtros Milipore.

### Meios de Cultura empregados

Meio de Tioglicolato Fluído pH 7,1 ± 0,2

Meio de Caseína - Soja pH 7,3 ± 0,2

Fluído A - Pepsina a 0,1% pH 7,1 ± 0,2

### Equipamentos

Câmara de Fluxo Laminar Vertical

Unidade suporte para filtros

Pinças e tesouras especiais, estéreis

Filtros de membrana de 0,45 µm de porosidade, 47 mm de diâmetro, estéreis.

Filtrou-se 500 ml de cada frasco através de duas membranas filtrantes. A seguir, as mesmas foram lavadas com fluído A, removidas assepticamente, cortadas ao meio e semeadas, cada metade em 100 ml do meio de Caseína-Soja e em 100 ml de meio de Tioglicolato fluído respectivamente. Os meios de Caseína-Soja foram encubados à 20-25°C e os meios de Tioglicolato à 30-35°C ambos por 10 dias.

Paralelamente foram realizados controles positivos usando-se *Bacillus subtilis* (ATCC 10931) e *Aspergillus niger*, para controle da viabilidade dos meios de cultura empregados.

## RESULTADOS

Os resultados das análises obtidos no período estudado, são mostrados na tabela 1.

TABELA 1

Distribuição da freqüência dos resultados de análises em soluções injetáveis de grande volume segundo o período entre 1.989 a 1.993. Instituto Adolfo Lutz - São Paulo

Período	Total analisado	Amostras em desacôrdo
1.989	188	20
1.990	74	2
1.991	140	10
1.992	112	17
1.993	68	7
Total	582	56

O fluxo de recebimento de amostras de Soluções Parenterais de Grande Volume no período estudado pode ser observado no gráfico 1.

Os dados relativos ao resultado das análises, segundo tipo de solução parenteral de grande volume estudados são representados na tabela 2.

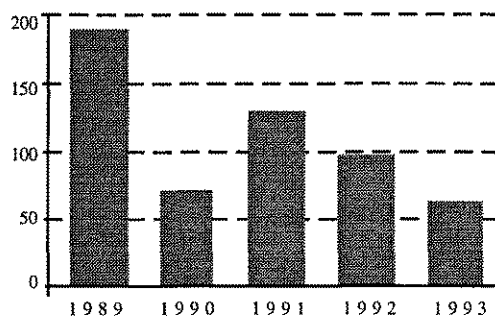


GRÁFICO 1

Fluxo de envio das amostras para o laboratório segundo período, 1989 a 1993. Inst. Adolfo Lutz-S.Paulo.

TABELA 2

Distribuição da freqüência dos resultados de análises em soluções injetáveis de grande volume segundo o período entre 1.989 a 1.993. Instituto Adolfo Lutz - São Paulo

Tipo	Total analisado		Amostras em desacôrdo	
	N.	%	N.	%
a- Soluções de glicose 5%	209	35,9	21	37,5
b- Solução Hipertônica deglicose	43	7,4	8	14,3
c- Solução fisiológica	116	19,9	6	10,7
d- Solução glicofisiológica	23	4,0	4	7,1
e- Solução de N.P.	89	15,3	12	21,4
f- Solução de diálise peritonial 1,5%	31	5,3	2	3,6
g- Solução de Ringer com Lactato	30	5,2	0	0,0
h- Outros	41	7,0	3	5,4
<b>Total</b>	<b>582</b>	<b>100,0</b>	<b>56</b>	<b>100,0</b>

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os resultados obtidos revelaram que 9,62% das amostras analisadas foram reprovadas nos testes de controle de esterilidade, índice bastante elevado se levarmos em conta a via de administração (endovenosa) o que significa que uma solução nessas condições de contaminação representa uma carga microbiana colocada diretamente na corrente circulatória do paciente.

Observa-se dos dados da tabela 1 e da figura 1, que não ocorre, infelizmente uma monitorização sistemática deste tipo de medicamento por parte dos órgãos de Vigilância Sanitária, em consequência disto deu-se a variação observada no número de amostras recebidas para análise.

Os dados obtidos mostram números muito importantes do ponto de vista Sanitário. Esse tipo de medicação exige, dadas suas peculiaridades, controles rígidos de fabricação, onde o processo de produção

deve ser executado em obediência às Boas Práticas de Fabricação, daí a importância das inspeções, às indústrias farmacêuticas e farmácias hospitalares por equipes da Vigilância Sanitária, serem sistematizadas, onde as condições de instalação, produção e procedimentos comprometedores do produto seriam inventariados pelas equipes, compondo assim juntamente com a análise laboratorial a monitorização da qualidade das SPGV.

Dentre as características das instalações e procedimentos mais importantes a serem observados está a qualidade de água a ser utilizada.

A água deve ser destilada ou então submetida a processo de osmose reversa, pois não é recomendado para preparação das SPGV o uso da água deionizada, visto que os cartuchos dos deionizadores podem eliminar substâncias que iriam contaminar quimicamente a água assim obtida.

Quanto à filtração, também apresenta o inconveniente de partículas serem eliminadas dos filtros, o que é absolutamente indesejado pois podem acarretar problemas em grandes cirurgias, como cardíacas e renais.

Ainda que tenham sido fabricados de acordo com as Boas Práticas de Fabricação, alguns produtos podem em função de más condições de transporte e armazenamento (já nos hospitais) apresentar problemas de crescimento microbiano em decorrência da quebra da barreira anteriormente mencionada, além do problema da efetiva vedação dos frascos plásticos na hora do enchimento, situações que podem explicar o fato de que num mesmo lote, terem sido encontradas amostras com crescimento evidente e outras em condições de esterilidade adequadas. Estas observações corroboram com o fato de que as embalagens plásticas apresentam limitações importantes em relação à embalagem de vidro ainda que sobre a primeira haja o aspecto financeiro favorável.

Observando-se os dados da tabela 2 verificamos que as soluções glicosadas (a,b e d) apresentam maior índice de amostras impróprias ao consumo (58,9%, em relação ao total de reprovações) sendo importante aqui considerar além do problema da embalagem plástica utilizada, a própria natureza dessas soluções que apresentam condições bastante favoráveis ao desenvolvimento microbiano. Essas soluções são as que apresentam maior número de amostras com crescimento evidente de fungos e leveduras em alguns frascos e amostras estéreis em frascos de mesmo lote.

Outro índice bastante elevado de contaminação ocorre nas soluções de nutrição parenteral (21,4% em relação ao total de reprovações). É importante ressaltar que a maioria dessas soluções são produzidas nas Farmácias Hospitalares, com composição bastante complexa e variável (para atender às neces-

sidades específicas dos pacientes) com alta porcentagem de glicose, aminoácidos, sais de sódio, potássio e magnésio, polivitaminas, ácido fólico e oligoelementos. Esta complexidade resulta numa maior dificuldade na sua produção por ser necessária área estéril para a fabricação, o que nem sempre é possível dentro de uma Farmácia Hospitalar. Contudo é importante que a Farmácia Hospitalar tenha condições de prepará-las de acordo com as Boas Práticas de Fabricação para que possa atender assim, à demanda com alto grau de individualização da prescrição, que as soluções de nutrição parenteral apresentam.

A maioria dessas soluções são de uso pediátrico e tem sido muito frequente o aparecimento de problemas em crianças hospitalizadas, principalmente recém-nascidos, que fazem uso desta medicação.

Com relação aos produtos industrializados nota-se que nos últimos anos os Laboratórios Farmacêuticos passaram a se preocupar com o ponto crítico das indústrias que é a área de preparação das SPGV. Os investimentos foram grandes no sentido de se enquadra-

rem dentro das boas práticas de fabricação, o que tem acarretado melhoras sensíveis na qualidade do produto.

É importante também considerar o período mínimo de estocagem de 30 dias em condições normais e a 20°C. Após esse período, novos controles de esterilidade devem ser efetuados antes desses produtos serem liberados para a venda. Cuidados com o transporte, acompanhamento da estocagem do produto nos almoxarifados hospitalares observando se não ocorre empilhamento excessivo dos frascos são práticas que asseguram a qualidade do produto até o momento do uso no paciente.

No entanto os problemas oriundos das embalagens, transportes e armazenamento continuam. Existem laboratórios que mantêm fiscalização na armazenagem de seus produtos mesmo depois de colocados no almoxarifado do hospital, mostrando preocupação com a qualidade com que o produto chega ao paciente.

As indústrias menores têm muito mais dificuldades, obviamente por problemas de ordem financeira.

RIALA6/769

NOVO, O.F. and AURICCHIO, M.T. - Control of sterility in great volume parenteral solutions used in hospitals in the city of São Paulo *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 54(2): 97-101, 1994.

ABSTRACT: This surveillance intend to show up the conditions of sterility from commercially prepared great volume parenteral solutions used in hospitals to keep and restore the volume and composition of the body fluids to normal. An amount of 582 samples manufactured at industries and at hospital pharmacies were analise from 1989 to 1993. The results had shown 9,62% of the total samples didn't meet the requirements of sterility and within the same batch different samples gave different results concerning sterility.

DESCRIPTORS: Great volume parenteral solutions, parenteral nutricion, contaminacion of.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRITISH PHARMACOPEIA London, Her Majesty's Stationery Office, A191-5, 1988.
2. FARMACOPÉIA BRASILEIRA III ed., São Paulo, Organização Andrei Editora, 964-73, 1977.
3. GARDNER, J.F. and PEEL, M.M. Introduction to Sterilization, Desinfection and Infection Control 2nd ed. Melbourne, Churchill-Livingstone, 264p, 1991.
4. LEVY, R.V. and LEAHY, T.J. in BLOCK, S.S. Desinfection, Sterilization and Preservation 4th ed. Edited by Seymour S. Block Florida, 527-52, 1991.
5. MUDGE, G.H. and WEINER, I.M. in GOODMAN AND GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8 th ed. Dallas Pergamon Press, 682-707, 1990.
6. OXBORROW, G.S. and BERUBE, R. in BLOCK, S.S. Desinfection, Sterilization and Preservation 4th ed. Edited by Seymour S. Block Florida, 1047-57, 1991.
7. PRISTA, L.N.; ALVES, A.C. e MORGADO, R. Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica II ed. Lisboa Fundação Kalouste Gulbenkian, Vol. 3, 2155-84, 1981.8. PRISTA, L.N.; ALVES, A.C. e MORGADO, R. Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica III ed. Lisboa Fundação Kalouste Gulbenkian, Vol. 1,670-7 e 440-1, 1986.
9. RUSSEL, A.D. in BLOCK, S.S. Desinfection, Sterilization and Preservation 4th ed. Edited by Seymour S. Block Florida, 29-58, 1991.
10. UNITED STATES PHARMACOPEIA XXII ed. Rockville United States Pharmacopeial Convention, INC, 1483-8, 1990.

Rcebido para publicação: 14.04.94