

AVALIAÇÃO DO TEMPO PARA CONTAMINAÇÃO MICROBIANA EM FRASCO-AMPOLA DE PROPOFOL*(Evaluation of time for microbial contamination in propofol bottle-ampoule)*

Ricardo Antonio Pilegi SFACIOTTE¹, Heitor Tatsuo KAWASE², Laís de Matos MALAVASI³, Vanessa Kelly Capoa VIGNOTO⁴, Gisela Cristiane FERRARO⁵, Mauro Henrique BUENO DE CAMARGO⁵, Maria José Baptista BARBOSA⁵, Rejane Machado CARDOZO⁵, Sheila Rezler WOSIACKI^{5*}

1. Médico Veterinário, Doutorando em Ciência Animal, Universidade do Estado de Santa Catarina, Av. Luís de Camões, 2090, Lages-Santa Catarina, CEP 88520-000, Brasil. +55(49)3289-9155

2. Médico Veterinário, Universidade Estadual de Maringá, graduando em Medicina, Centro Universitário Lusíada (UNILUS), Rua Dr. Armando Salles de Oliveira, 150 - Boqueirão, Santos – São Paulo, CEP: 11050-071, Brasil

3. Department of Veterinary Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Washington State University, Pullman, Washington. laismalavasi@vetmed.wsu.edu

4. Bióloga, Msc., Técnica do Laboratório de Microbiologia Animal, Departamento de Medicina Veterinária (DMV), Universidade Estadual de Maringá (UEL), Estrada da Paca s/n, Bairro São Cristóvão, Umuarama-Paraná, CEP 87507-190, Brasil. +55(44)3621-9456

5. Docentes do Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Estadual de Maringá, Estrada da Paca s/n, Bairro São Cristóvão, Umuarama-Paraná, CEP 87507-190, Brasil. +55(44)3621-9412

*Autor para correspondência: rwosiacki@uem.br

Artigo enviado em: 05/06/2018, aceito para publicação em 05/07/2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v6i1.43172>

RESUMO

O propofol é um agente hipnótico de ultracurta duração amplamente utilizado para anestesia e sedação. Comercialmente, apresenta-se acondicionado em frascos-ampola e ampolas, contendo produtos orgânicos o que favorece a contaminação microbiana após sua abertura. O objetivo deste trabalho foi de avaliar o tempo de permanência sem contaminação bacteriana de propofol em frasco-ampola após sua abertura e manipulação. De forma controlada foram utilizados cinco frascos-ampola de propofol avaliados diariamente para a contagem de bactérias aeróbias mesófilas e psicrotrófilas. As contagens bacterianas encontradas mostraram que ocorreu contaminação por bactérias aeróbicas mesófilas a partir do terceiro dia da abertura do medicamento. Entre o quarto e o sexto dia ocorreu contaminação considerável em 60% dos frascos. As contagens bacterianas das amostras nos dias consecutivos após o início da contaminação não foram homogêneas e logarítmicas, apesar de contínuas em sua maior parte. Segundo os resultados obtidos neste estudo, sugere-se que o propofol em frasco-ampola, pode ser manipulado por até três dias após aberto, sem contaminação bacteriana. No entanto, deve-se levar em consideração que os resultados deste experimento foram controlados.

Palavras-chave: bactérias, mesófilos, psicrotrófilos, fármaco parenteral, anestésico

ABSTRACT

Propofol is an ultrashort duration of hypnotic agent widely used for anesthesia and sedation. In commercial formulations presents packaged in vials, and its formulation contains organic products, favoring its microbial contamination. The aim of this study was to evaluate the permanence of the vial of propofol, once opened, until its bacterial contamination. Were used in a controlled five vials of propofol evaluated daily for mesophilic aerobic bacteria count and psicrotrófilas. The bacterial counts found showed that there was contamination by mesophilic aerobic bacteria from the third day of the opening of the medicine. Between the fourth and sixth day considerable contamination occurred in 60% of the bottles. The bacterial counts of the samples in consecutive days after the onset of infection were not homogeneous and logarithmic, although for the most part continuous.

Avaliação do tempo para contaminação microbiana em frasco-ampola de propofol

According to the study results, it is suggested that propofol in the vial can be manipulated to three days after opening, no bacterial contamination. However, one should take into account the results of this experiment were controlled.

Key-Words: bacteria, mesophilic, psychrotrophs, parenteral drug, anesthetic

INTRODUÇÃO

O propofol (2,6 diisopropilfenol) é um agente hipnótico de ultracurta duração que aumenta os efeitos inibitórios do ácido gama-aminobutírico (GABA) no Sistema Nervoso Central (SNC), proporcionando uma rápida e suave indução anestésica, com sedação e hipnose, porém desprovido de ação analgésica. Indicado inicialmente como agente indutor de anestesia, difundiu seu uso devido à rápida recuperação da sedação do paciente além de não possuir efeito cumulativo, sendo atualmente utilizado em procedimentos curtos de sedação, indução para a manutenção anestésica por fármacos voláteis, anestesia ambulatorial, sedação de pacientes submetidos à ventilação mecânica e procedimentos que não exigem analgesia (BRAZ e CASTIGLIA, 2000; PIRES *et al.*, 2000; BERNARDI *et al.*, 2006; BARBOSA, 2007; PINZON *et al.*, 2012).

O propofol é uma substância química altamente lipofílica e insolúvel em água. As formulações comerciais apresentam-se acondicionadas em frascos-ampola, utilizam como solventes o óleo de soja, fosfolipídios purificados de ovo e glicerol (BRAZ e CASTIGLIA, 2000;

SANO *et al.*, 2003; BARBOSA, 2007; PROPOFOL, 2012). Como a presença de produtos orgânicos permite a contaminação microbiana do fármaco, algumas formulações comerciais contêm substâncias bacteriostáticas como o EDTA (ácido etilendiamino tetra-acético), por exemplo (BRAZ e CASTIGLIA, 2000; BARBOSA, 2007).

As formulações comerciais de propofol devem ser mantidas entre 2 e 25°C e, após seu uso, o remanescente deve ser descartado para evitar a contaminação microbiana do frasco manipulado (BRAZ e CASTIGLIA, 2000; BAKER e NAGUIB, 2005; BARBOSA, 2007; STRACHAN *et al.*, 2008; MASSONE e CORTOPASSI, 2010).

Devido às características farmacodinâmicas e de segurança, associadas ao preço, o uso do propofol na medicina veterinária difundiu-se amplamente no mercado da saúde animal. Apesar do baixo custo do medicamento por quilo de peso animal, o descarte do frasco ao final de cada procedimento torna-se dispendioso, sendo o frasco-ampola reaproveitado por muitos profissionais. Segundo Souza *et al.* (2008), o

Avaliação do tempo para contaminação microbiana em frasco-ampola de propofol

reaproveitamento de medicamentos parenterais acondicionados em frascos-ampola é uma prática freqüente nos diversos serviços de saúde, sendo uma alternativa para evitar o desperdício e diminuir os custos da farmacoterapia.

O objetivo deste trabalho foi de avaliar o tempo para contaminação bacteriana de frasco-ampola de propofol após abertura e manuseio diário.

MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi realizado no Laboratório de Microbiologia Animal da Universidade Estadual de Maringá (UEM), Campus Regional de Umuarama. Foram utilizados cinco frascos-ampola de Propovan[®] 10mg/ml, avaliados diariamente para a contagem de bactérias aeróbias mesófilas e psicrotrófilas.

Alíquotas de 100µL, puncionadas com agulha 12,7mm x 0,33mm, foram semeadas em superfície em ágar sangue desfibrinado de ovelha a 5% (Himedia[®]) e ágar para contagem padrão - PCA (Himedia[®]). Os frascos-ampola de propofol foram acondicionados a 4°C. As placas de ágar sangue inoculadas foram incubadas a 36°C por 24 a 48 horas (bactérias aeróbias mesófilas), e as placas de PCA a 7°C por 10 dias (bactérias aeróbias psicrotrófilas), sendo então realizada a contagem de colônias bacterianas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados das contagens bacterianas encontradas nos cinco frascos-ampola de propofol utilizados estão relacionados na tabela 1 e gráficos 1 e 2.

Tabela 1. Contagens bacterianas de amostras de propofol após inoculação em meios de cultura (UFC/mL) (Umuarama, 2012).

amostras dias	Frasco A		Frasco B		Frasco C		Frasco D		Frasco E	
	M	P	M	P	M	P	M	P	M	P
1	sc	sc								
2	sc	sc								
3	sc	sc	sc	sc	sc	sc	10	sc	sc	sc
4	sc	sc	sc	sc	20	sc	20	sc	10	sc
5	20	sc	sc	sc	60	sc	sc	sc	10	sc
6	10	10	sc	sc	80	sc	INC	sc	sc	sc
7	10	20	sc	30	50	10	50	sc	10	sc
8	sc	sc	sc	sc	-	20	10	sc	sc	sc
9	40	sc	sc	sc	-	-	20	sc	10	sc
10	-	sc	sc	sc	-	-	20	sc	20	sc
11	-	-	sc	10	-	-	10	sc	sc	sc

Avaliação do tempo para contaminação microbiana em frasco-ampola de propofol

12	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	sc	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	30	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	sc	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	50	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	550	-	-	-	-	-	-	-

UFC: Unidade Formadora de Colônia; M: bactérias aeróbicas mesófilas; P: bactérias aeróbicas psicotrófilas; sc: sem crescimento; INC: incontáveis; -: não realizado

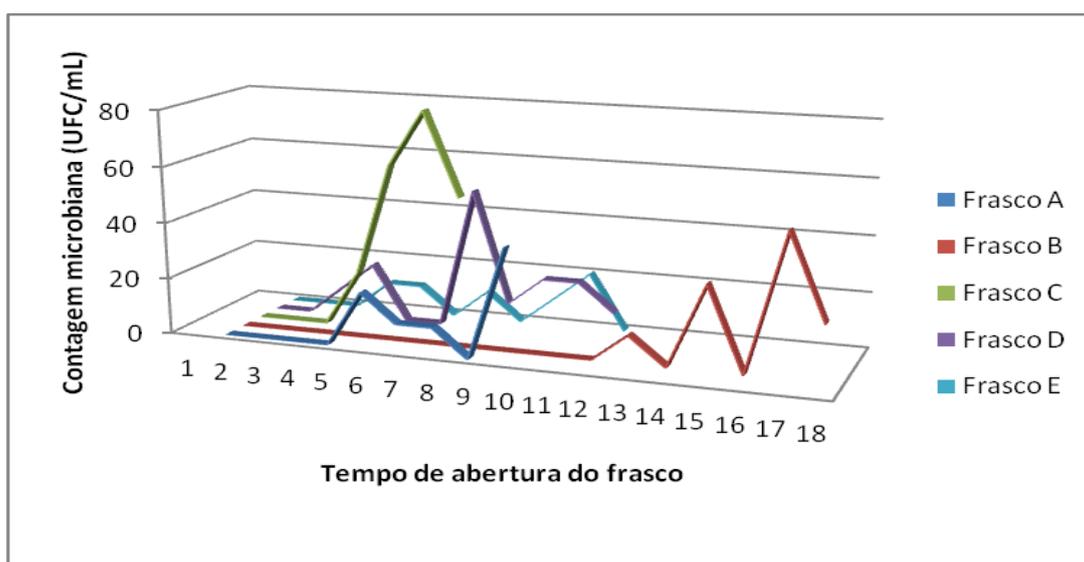


Gráfico 1. Contagem de bactérias aeróbicas mesófilas em frascos-ampola de propofol segundo tempo de abertura do fármaco.

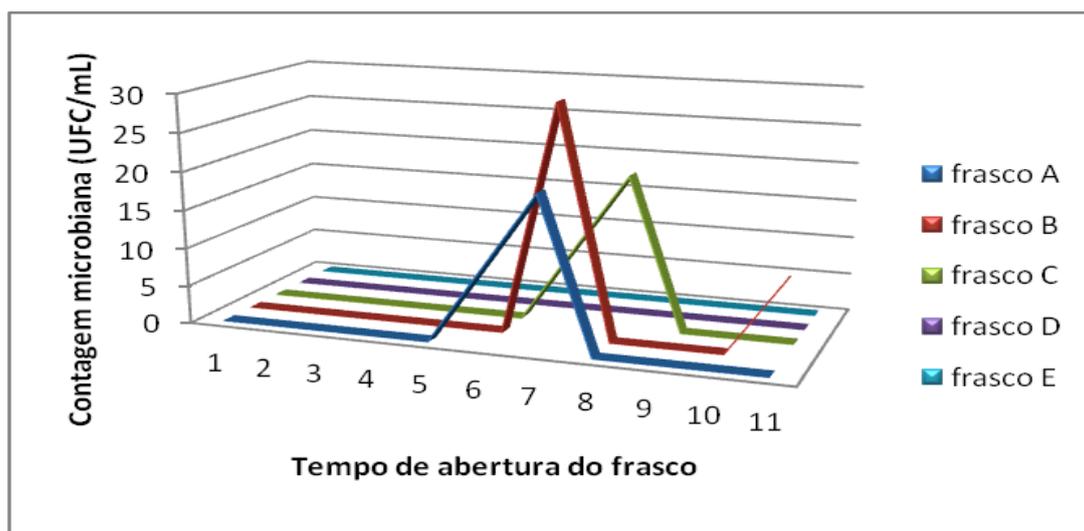


Gráfico 2. Contagem de bactérias aeróbicas psicotrófilas em frascos-ampola de propofol segundo tempo de abertura do fármaco

Avaliação do tempo para contaminação microbiana em frasco-ampola de propofol

Os resultados encontrados neste trabalho mostraram que ocorreu contaminação por bactérias aeróbicas mesófilas a partir do terceiro dia da abertura do medicamento. Entre o quarto e o sexto dia ocorreu contaminação considerável em três dos cinco frascos (60%). A contaminação bacteriana tardia foi observada em apenas um dos frascos.

As contagens bacterianas das amostras nos dias consecutivos após o início da contaminação não foram homogêneas e logarítmicas, apesar de contínuas em sua maior parte. As principais contaminações encontradas foram vistas no ágar sangue, indicando bactérias aeróbicas mesófilas, classe em que se encontram a maior parte das bactérias patogênicas.

A contaminação bacteriana do propofol está relacionada com a aparição de infecções pós-operatórias com sinais de reação febril aguda e sepse (FDA, 2007), além de causar alterações físico-químicas nos medicamentos, tornando-os impróprios para o uso devido à degradação de componentes da formulação e possível comprometimento da sua eficácia (PINTO *et al.*, 2000).

Aydin *et al.* (2002), trabalhando com frascos de propofol e frascos com mistura de propofol / lidocaína, detectaram 0.06% de contaminação a partir de frascos

fechados. Observando aumento da contaminação com o passar do tempo, de até 20-26% em 12h nas duas formulações trabalhadas, concluíram que quando o propofol é estocado em ampolas abertas, as taxas de contaminação são elevadas.

Pinzon *et al.* (2012) avaliaram 10 frascos de propofol utilizados na rotina veterinária e não detectaram contaminação bacteriana, no entanto, não citam o tempo decorrido entre a abertura do frasco e a avaliação.

Zorrilla-Vaca *et al.* (2016) encontraram 6.1% de contaminação em frascos de propofol coletados em clínicas após o uso na Colômbia, sendo que 73,9% dos frascos foram usados por longos períodos (mais de 72h). Foi observado que nas amostras contaminadas o tempo de uso foi maior. Erden *et al.* (2013) observaram o crescimento bacteriano com a inoculação experimental em propofol e, também não foi observado efeito antimicrobiano desta droga.

Quando uma dose é removida de um frasco-ampola os riscos inerentes ao tipo do fármaco e seus conservantes; tipo e características do frasco e de sua tampa; tipo e frequência de manuseio; técnica asséptica utilizada pelo profissional (GOULART *et al.*, 2008; SOUZA *et al.*, 2008); local e condições de conservação e armazenamento, são importantes fatores

correlacionados ao aparecimento de contaminação microbiana.

Frascos-ampola são utilizados para o acondicionamento de fármacos destinados à administração em dose única ou dose múltipla, porém a indústria farmacêutica não especifica esta classificação nos medicamentos (SOUZA *et al.*, 2008). Apesar do propofol ser um anestésico/sedativo com recomendações de utilização única e individual, devendo o remanescente do fármaco contido no frasco ser descartado (BRAZ e CASTIGLIA, 2000; BAKER e NAGUIB, 2005; BARBOSA, 2007; STRACHAN *et al.*, 2008; MASSONE e CORTOPASSI, 2010) as recomendações dos fabricantes não consideram este aspecto (PROPOFOL, 2012).

As diretrizes do “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) para a prevenção de infecções nosocomiais, relacionadas ao acesso vascular, informa que o risco extrínseco de contaminação de frascos com dose múltipla é mínimo, no entanto, frascos-ampola de dose única, isentos de conservantes, como o propofol, podem apresentar risco de contaminação se forem manuseados e perfurados várias vezes (SOUZA *et al.*, 2008).

A administração parenteral de medicamentos apresenta um significativo

potencial para o aumento do risco de doenças iatrogênicas, particularmente bacteremias e candidemias, onde as consequências da contaminação, independente do tipo de medicamento, podem resultar em uma infecção com potencial de comprometer a vida do indivíduo (SOUZA *et al.*, 2008).

A redução dos riscos de contaminação de fármacos de administração parenteral pode ser alcançada através da adoção das boas práticas de terapia intravenosa em serviços de saúde preconizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (BRASIL, 2003). No entanto, como mito na medicina veterinária, poucos são os estabelecimentos que conhecem e utilizam estas diretrizes. Assim, a educação dos profissionais médicos-veterinários, no que diz respeito a estas boas práticas, já adotadas rotineiramente na medicina humana, se faz necessária.

Também a falta de medicamentos parenterais em apresentações adequadas para a utilização em animais, assim como para a utilização na pediatria humana, discutido amplamente por Souza *et al.* (2008), é um dos fatores que contribui para a elevação dos custos assistenciais, acarretando na reutilização desses medicamentos. Considera-se assim, que a falta de formulações e apresentações de

medicamentos especificamente direcionados a estas especialidades constitui um desafio na busca da qualidade de assistência.

CONCLUSÕES

Segundo os resultados obtidos neste estudo, sugere-se que o propofol em frasco-ampola, pode ser manipulado por até três dias, sem contaminação bacteriana. No entanto, deve-se levar em consideração que os resultados deste experimento foram controlados e que os frascos foram manipulados com agulha de menor calibre do que as utilizadas normalmente em procedimentos de rotina. Outra questão é que os frascos foram puncionados apenas uma vez ao dia, o que normalmente não ocorre, sendo comum a punção do frasco diversas vezes em cada procedimento.

REFERÊNCIAS

- AYDIN, N.; GULTEKIN, B.; OZGUN, S.; GUREL, A. Bacterial contamination of propofol: the effects of temperature and lidocaine. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 19, n. 6, p. 455-458, 2002.
- BAKER, M.T.; NAGUIB, M. Propofol: the challenges of formulation. **Anesthesiology**, n. 103, p. 860-876, 2005.
- BARBOSA, F.T. Síndrome da Infusão do Propofol. **Revista Brasileira Anestesiologia**, v. 57, n. 5, p. 539-542, 2007.
- BERNARDI, M.M., GÓRNIK, S.L., SPINOSA, H.D. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 897p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC 45, de 12 de março de 2003. Aprova o regulamento técnico de boas práticas de utilização de soluções parenterais em serviços de saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, 13 mar. 2003. Seção 1, p. 12.
- BRAZ, J.R.C.; CASTIGLIA, Y.M.M. **Temas de anestesiologia para o curso de graduação em medicina**. 2ª ed. São Paulo: Editora UNESP: Artes Médicas, 2000.
- ERDEN, I.A.; GÜLMEZ, D.; PAMUK, A.G.; AKINCIA, S.B.; HASÇELIK, G.; AYPAR, U. The growth of bacteria in infusion drugs: propofol 2% supports growth when remifentanil and pantoprazole do not. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 63, n. 6, p. 466-472, 2013. DOI: [10.1016/j.bjan.2012.10.003](https://doi.org/10.1016/j.bjan.2012.10.003)
- FDA. **Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Gfarm** nº 1, de 05 de julho de 2007. Disponível em:

Avaliação do tempo para contaminação microbiana em frasco-ampola de propofol

<<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/propofolHCP.htm>>. Acesso em 03 de dezembro de 2012.

MASSONE, F.; CORTOPASSI, S. R. G. Anestesia Intravenosa. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2ed. São Paulo: Roca, 2010. Cap.14, p.228-235.

PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; OHARA, M.L. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. São Paulo: Atheneu, 2000.

PINZON, P.W.; MOREIRA, A.; SILVA, A.A.; SPEROTTO, V.R.; CHEROBINI, E.P.; MEMEZES, S.L.M. Avaliação microbiológica do propofol após uso na rotina anestésica. **XV Mostra de Iniciação Científica – UNICRUZ**, 2012.

PIRES, J.S.; CAMPELLO, R.A.V.; FARIA, R.X.; GUEDES, A.G.P. Anestesia por infusão contínua de propofol em cães pré-medicados com acepromazina e fentanil. **Ciência Rural**, v. 30, n. 5, p. 829-834, 2000.

PROPOFOL. **Centralx Bulas – Bulário de Medicamentos**. Disponível em: <http://www.bulas.med.br/bula/6465/propofol.htm>. Acesso em 03 de dezembro de 2012.

SANO, T.; NISHIMURA, R.; MOCHIZUKI, M.; HARA, Y.; TAGAWA, M.; SASAKI, N. Clinical usefulness of propofol as an anesthetic induction agent in dogs and cats. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v. 65, n. 5, p. 641-643, 2003.

SOUZA, M.C.P.; GOULART, M.A.; ROSADO, V.; REIS, A.M.M. Utilização de medicamentos parenterais em frascos-ampola em uma unidade pediátrica de um hospital universitário. **Revista da escola de enfermagem da USP**, v. 42, n. 4, p. 715-722, 2008.

STRACHAN, F.A.; MANSEL, J.C.; CLUTTON, R.E. A comparison of microbial growth in alfaxalone, propofol and thiopental. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 49, p. 186–190, 2008.

ZORRILLA-VACA, A.; AREVALO, J.J.; ESCANDÓN-VARGAS, K.; SOLTANIFAR, D.; MIRSKI, M.A. Infectious Disease Risk Associated with Contaminated Propofol Anesthesia, 1989–2014. **Emerging Infectious Diseases Journal**, v. 22, n. 6, p. 981-992, 2016. DOI: [10.3201/eid2206.150376](https://doi.org/10.3201/eid2206.150376)