

Hydrogen-ion potential of dobutamine hydrochloride solutions exposed to environmental conditions of neonatal intensive care units

Potencial hidrogeniônico de soluções de cloridrato de dobutamina expostas a condições ambientais de unidades de cuidados intensivos neonatais

Lidiane L. Reis¹, Maria Angélica S. Peterlini², Mavilde L. G. Pedreira³

Resumo

Objetivo: Verificar o potencial hidrogeniônico (pH) de soluções de cloridrato de dobutamina sob condições ambientais que mimetizam unidades de cuidados intensivos neonatais.

Métodos: Analisou-se pH do fármaco em solução glicosada 5% ou NaCl 0,9% segundo temperatura (22 e 37 °C), luz (escuro, lâmpadas fluorescentes ambiente e equipamento de fototerapia) e equipos (incolor e âmbar) em intervalos de tempo (0, 1, 24, 48, 72 e 96 horas).

Resultados: Evidenciaram-se valores próximos de pH do fármaco na apresentação comercial e diluído. Obteve-se média de pH de 3,45±0,19 a 22 °C e de 3,55±0,20 a 37 °C. A média de pH das soluções mantidas no escuro foi de 3,62±0,09, na luz ambiente, de 3,63±0,07, e sob fototerapia, de 3,31±0,16. Soluções em equipos incolores tiveram média menor (3,41±0,24) do que em âmbar (3,52±0,15). Obtiveram-se menores valores de pH nas soluções sob fototerapia em equipos incolores (3,17±0,03) do que em âmbar (3,55±0,03).

Conclusão: Sob a luz da fototerapia houve maior variação do pH das soluções, e o emprego de equipos âmbar minimizou tal efeito.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(6):553-556: Enfermagem neonatal, cuidados intensivos, estabilidade de medicamentos, dobutamina, infusões endovenosas, erros de medicação.

Introdução

Fármacos e soluções são considerados estáveis durante o período no qual mantêm até 90% de sua atividade química e propriedades físicas inalteradas. A temperatura influencia a velocidade das reações químicas

Abstract

Objective: To verify the hydrogen-ion potential (pH) of dobutamine hydrochloride solutions under environmental conditions similar to those of neonatal intensive care units.

Methods: We analyzed the pH of the drug diluted in 5% dextrose in water or 0.9% NaCl under different conditions of temperature (22 and 37 °C) and light (dark, fluorescent light bulbs, and phototherapy equipment), using colorless and amber intravenous sets at time intervals of 0, 1, 24, 48, 72, and 96 hours.

Results: The pH values of the marketed form of the drug and the diluted drug were similar. The pH means were 3.45±0.19 at 22 °C and 3.55±0.20 at 37 °C. The average of the pH according to light conditions were as follows: in the dark = 3.62±0.09, under room light = 3.63±0.07, and exposed to phototherapy = 3.31±0.16. Solutions stored in colorless intravenous sets had a lower mean (3.41±0.24) than those kept in amber intravenous sets (3.52±0.15). We found lower pH values in the solutions exposed to phototherapy using colorless intravenous sets (3.17±0.03) than in those using amber intravenous sets (3.55±0.03).

Conclusion: There was higher variation in the pH of the solutions exposed to phototherapy, and the use of amber intravenous sets reduced such effect.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(6):553-556: Neonatal nursing, intensive care, drug stability, dobutamine, intravenous infusions, medication errors.

por promover energia cinética superior à energia de ativação, e a energia luminosa pode acarretar decomposição molecular com desdobramento ou rearranjo das ligações por fotólise^{1,2}.

1. Mestre, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Enfermeira assistencial, Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP.
2. Professora adjunta, UNIFESP, São Paulo, SP. Coorientadora, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, UNIFESP, São Paulo, SP.
3. Professora adjunta, UNIFESP, São Paulo, SP. Pesquisadora CNPq. Orientadora, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, UNIFESP, São Paulo, SP.

Este trabalho foi realizado no Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

Apoio financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – 476295/2004-1.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Reis LL, Peterlini MA, Pedreira ML. Hydrogen-ion potential of dobutamine hydrochloride solutions exposed to environmental conditions of neonatal intensive care units. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(6):553-556.

Artigo submetido em 21.08.08, aceito em 19.05.09.

doi:10.2223/JPED.1943

Um dos indicadores do comportamento químico é o valor do potencial hidrogeniônico (pH). A estabilidade farmacológica é inversamente proporcional ao distanciamento do pH ideal^{1,2}.

Surge na prática clínica preocupação quanto à influência das características ambientais de unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN), como a ação da temperatura e luz provenientes, respectivamente, do uso de incubadoras e de equipamentos de fototerapia, na estabilidade farmacológica.

Em UCIN, utiliza-se amplamente o cloridrato de dobutamina, cujo pH pode oscilar entre 2,5 e 5,5³; contudo, não foram identificadas na literatura pesquisas sobre a estabilidade desse fármaco sob temperaturas superiores a 25 °C ou sob irradiância e intensidade luminosa comparáveis às provenientes de equipamentos de fototerapia⁴⁻¹⁰.

Sendo a administração medicamentosa sob condições ambientais preestabelecidas essencial para a manutenção da estabilidade e para a consequente obtenção de terapêutica adequada, promoção da segurança do paciente e respaldo para a prática clínica do profissional de enfermagem responsável pela administração das soluções¹¹, o objetivo deste estudo foi verificar o pH de soluções de cloridrato de dobutamina, no decorrer do tempo, segundo variações de temperatura, luminosidade e sistema para administração intravenosa (SAI) que mimetizam a prática clínica da enfermagem em UCIN.

Método

Estudo experimental aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa, cuja coleta de dados ocorreu em ambiente laboratorial entre maio e julho de 2007.

A amostra foi composta por 180 valores de pH do cloridrato de dobutamina e dos diluentes solução glicosada (SG) 5% e NaCl 0,9% na apresentação comercial e das soluções formadas com estes constituintes na concentração de 7 mg/mL segundo condições de estudo e em períodos de tempo predeterminados.

As soluções foram acondicionadas em SAI com câmara graduada em volume (bureta). Para fins elucidativos, a extensão do equipo que antecedeu a instalação à bomba de infusão foi definida como de porção proximal, e a que a sucedeu, como de porção distal.

O equipamento de fototerapia utilizado foi do tipo convencional, com lâmpadas fluorescentes, sendo estabelecida a medida constante de 48 cm entre o aparelho e a porção distal do equipo. A irradiância foi mensurada por meio de radiômetro localizado a 48 cm.

Mediante luxímetro, verificou-se a intensidade luminosa das lâmpadas fluorescentes da sala que incide sobre a bureta (média de 430 lx) e sobre a porção distal do equipo (média de 230 lx). Mensurou-se também a luminosidade a 48 cm do equipamento de fototerapia (média de 9.000 lx). Invólucros utilizados para manter os SAI no escuro permitiram uma incidência de, no máximo, 2 lx.

A aferição do pH foi realizada pelo equipamento ExStik pH Waterproof Meters, modelo PH100, da marca Exttech®

(Waltham, Massachusetts, EUA). Os valores foram obtidos imediatamente após imersão do leitor nas amostras das soluções acondicionadas em béqueres de vidro.

Após aferição do pH do fármaco e dos diluentes em sua apresentação comercial, as misturas foram acondicionadas nas buretas formando as soluções de estudo e, novamente, o pH aferido. Após preenchimento dos equipos, as amostras foram coletadas nos tempos 0, 1, 24, 48, 72 e 96 horas de infusão, identificados neste estudo como T₀, T₁, T₂, T₃, T₄ e T₅, respectivamente, representando uma medida de pH de cada situação estudada.

Em relação à temperatura, as amostras foram submetidas a duas situações distintas: quando o SAI permaneceu em sua totalidade sob 22 °C e quando a porção distal adentrou na incubadora ajustada a 37 °C.

Quanto à verificação da influência de luz, as amostras foram expostas a três condições diferentes: a totalidade do SAI sob ausência de luz, o sistema exposto à iluminação das lâmpadas do ambiente e as soluções contidas na porção distal dos equipos expostas à luz fluorescente do equipamento de fototerapia.

As soluções de cloridrato de dobutamina foram acondicionadas em dois tipos de SAI, os incolores (SAII) e os âmbaros (SAIA). Utilizaram-se dispositivos incolores protegidos da luz (SAIP) para controle do experimento.

Os resultados foram registrados manualmente, armazenados em planilhas eletrônicas e apresentados descritivamente e em figuras. Para estudo das variações de pH nas diferentes situações investigadas, empregou-se análise da média aritmética ± desvio padrão.

Resultados

Analisaram-se 180 valores de pH dos quais 20 (11,1%) corresponderam ao cloridrato de dobutamina em sua apresentação comercial, 20 (11,1%) aos diluentes SG5% e NaCl 0,9% sob a mesma condição, 20 (11,1%) às soluções formadas por esses constituintes e 120 (66,7%) às amostras segundo situação de estudo nos períodos de tempo predeterminados.

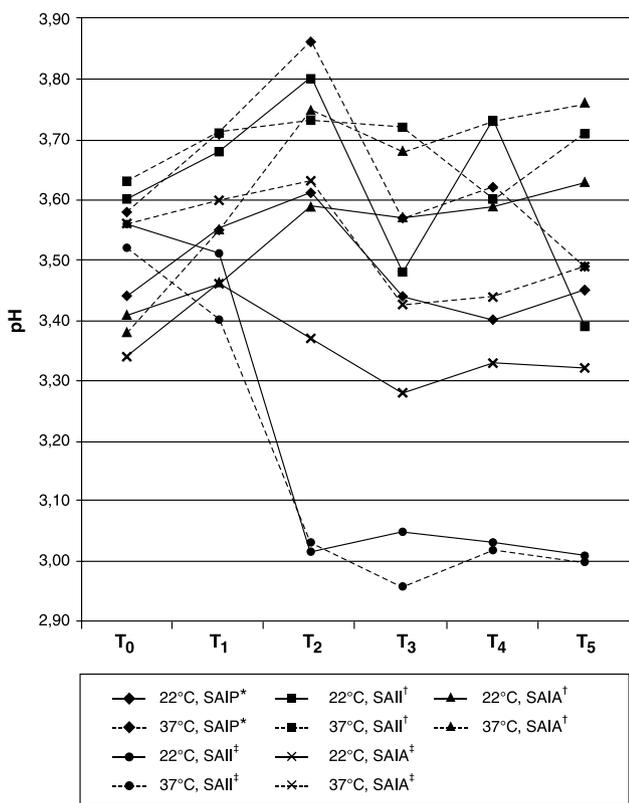
Os valores de pH do cloridrato de dobutamina destinado à diluição em SG5% ficaram entre 3,10 e 3,31, com média de 3,23±0,06, e os do diluído em NaCl 0,9%, entre 3,07 e 3,36, com média de 3,27±0,08. Os valores de pH do SG5% estiveram entre 4,43 e 5,10, com média de 4,70±0,20, e os do NaCl 0,9%, entre 5,33 e 6,34, com média de 5,86±0,35. Em sua apresentação comercial, o cloridrato de dobutamina teve média de 3,25±0,07 e, após diluição, de 3,49±0,08 (SG5% 3,46±0,08; NaCl 0,9% 3,52±0,07).

Quanto à temperatura, foram obtidas médias de 3,45±0,19 das soluções sob 22 °C e de 3,55±0,20 sob 37 °C.

Em relação à luminosidade, obteve-se média de 3,62±0,09 no escuro, de 3,63±0,07 sob iluminação fluorescente do ambiente e de 3,31±0,16 sob luz do equipamento de fototerapia, sendo, nesta última condição, observados os menores valores de pH (2,96) e de média (3,15) e as maiores variações nas soluções (0,31).

Soluções acondicionadas em SAII tiveram menores valores de pH ($3,17 \pm 0,03$) do que aquelas condicionadas em SAIA ($3,55 \pm 0,03$).

Quando submetidas à energia luminosa emitida de forma próxima, direta e constante pelas lâmpadas fluorescentes do equipamento de fototerapia, independente do diluente e da temperatura, as soluções acondicionadas em SAII tiveram significativa queda nos valores de pH até T₂, passando também de incolores à róseas. Em contrapartida, as soluções acondicionadas em SAIA mantiveram seus valores de pH mais constantes e não apresentaram tal alteração física (Figuras 1 e 2).

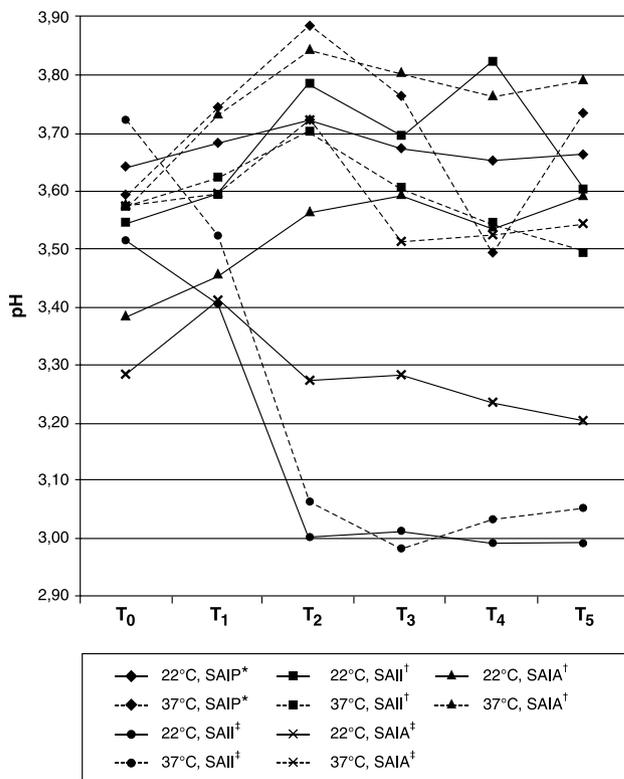


T₀ = 0 horas de infusão; T₁ = 1 hora de infusão; T₂ = 24 horas de infusão; T₃ = 48 horas de infusão; T₄ = 72 horas de infusão; T₅ = 96 horas de infusão; SAIP = sistema para administração intravenosa protegido; SAI = sistema para administração intravenosa incolor; SAIA = sistema para administração intravenosa âmbar.
* ausência de luz.
† iluminação fluorescente do ambiente.
‡ luz emitida pelo equipamento de fototerapia.

Figura 1 - Valores de potencial hidrogeniônico do cloridrato de dobutamina em SG5% segundo exposição a luz, temperatura, sistema para administração intravenosa e tempo (São Paulo, SP, 2007)

Discussão

Fármaco e diluentes, em sua apresentação comercial, encontravam-se com valores de pH condizentes com os de referência³.



T₀ = 0 horas de infusão; T₁ = 1 hora de infusão; T₂ = 24 horas de infusão; T₃ = 48 horas de infusão; T₄ = 72 horas de infusão; T₅ = 96 horas de infusão; SAIP = sistema para administração intravenosa protegido; SAI = sistema para administração intravenosa incolor; SAIA = sistema para administração intravenosa âmbar.
* ausência de luz.
† iluminação fluorescente do ambiente.
‡ luz emitida pelo equipamento de fototerapia.

Figura 2 - Valores de potencial hidrogeniônico do cloridrato de dobutamina em NaCl 0,9% segundo exposição a luz, temperatura, sistema para administração intravenosa e tempo (São Paulo, SP, 2007)

Independente do diluente, os valores de pH das soluções permaneceram próximos aos da apresentação comercial do fármaco e menores do que os considerados seguros para infusão em veias periféricas no tocante à prevenção de complicações locais da terapia intravenosa, ressaltando a necessidade de administração através de cateteres centrais^{12,13}.

A pequena diferença nos valores médios e de desvio padrão das soluções sob 22 ou 37 °C sugere que a temperatura não desencadeou alterações no comportamento químico; contudo, não foi possível realizar uma comparação desses dados com a literatura por não serem encontrados estudos que avaliassem a estabilidade dessas soluções sob temperatura próxima a 37 °C.

Ressalta-se que a maioria das UCIN brasileiras não possui condição térmica controlada e, portanto, soluções em infusão contínua permanecem expostas às variações do padrão dia-noite e às altas temperaturas de um clima tropical. Complementarmente, ocorre nesses locais a utilização de equipamentos eletrônicos que favorecem o aquecimento do ambiente.

A diminuta diferença nos valores médios e nas variações de pH quando comparadas soluções no escuro com as submetidas à iluminação fluorescente do ambiente sugere que este tipo de luminosidade não desencadeou alteração do comportamento químico.

No tocante à mudança de coloração das soluções quando sob a iluminação próxima, direta e constante do equipamento de fototerapia, não foi encontrado na literatura respaldo para a utilização desses fluidos e nem afirmações de que a quantidade do princípio terapêutico neles presente se mantenha com até 90% de sua concentração inicial. Também não é possível afirmar que o fármaco se apresente instável. São necessários experimentos que avaliem tais soluções por meio de cromatografia líquida de alta performance (*high performance/pressure liquide chromatography*, HPLC).

Ressalta-se também a necessidade de estudos que utilizem outras modalidades de fototerapia, como a de Super LED, que emite luz de alta intensidade por meio de um conjunto de LED de composição físico-química diferenciada¹⁴.

Conforme recomendações do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), é categoria IA a permanência dos SAI por, no mínimo, 72 horas, desde que se mantenham fechados¹⁵. Assim sendo, estudos que assegurem a estabilidade do cloridrato de dobutamina por período superior a 24 horas poderão também contribuir para a redução dos riscos de infecção da corrente sanguínea associada à manipulação dos cateteres, além de fornecer subsídios para a revisão das ações de descarte de resíduos, colaborando com a preservação do meio ambiente e com a redução dos custos hospitalares.

Conclusões

Temperatura e iluminação proveniente de lâmpadas fluorescentes do ambiente parecem não contribuir para alterar o comportamento químico das soluções de cloridrato de dobutamina; contudo, é possível inferir maior influência da luz do equipamento de fototerapia no perfil químico da solução estudada e que o emprego de SAIA pode auxiliar a manter o fármaco com suas características iniciais.

Ressalta-se a importância de estudos adicionais sobre a temática que indiquem variações nas concentrações farmacológicas das soluções analisadas a fim de se verificar a adequação da prática clínica de enfermagem de cuidado ao recém-nascido em UCIN às especificidades da terapia medicamentosa para que intervenções cotidianas sejam fundamentadas em evidências científicas que promovam o desenvolvimento da ciência da enfermagem e, consequentemente, seja realizado um cuidado cada vez mais benéfico, seguro e centrado nas necessidades integrais e individuais do paciente e da família.

Referências

1. Stella VJ. *Chemical and physical bases determining the instability and incompatibility of formulated injectable drugs*. *J Parenter Sci Technol*. 1986;40:142-63.
2. Newton DW. *Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures*. *Am J Hosp Pharm*. 1978;35:1213-22.
3. MICROMEDEX® Healthcare Series. United States of America; 2007. [website]. http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/PFPUI/FV1295w1ygpEhh/ND_PG/PRIH/CS/796EB1/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/99F6A5/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.PrintSetup.MakeSelections?DocId=0552&ContentSetId=31. [cited 2007 Oct 16]
4. Kirschenbaum HL, Aronoff W, Perentesis GP, Piltz GW, Goldberg RJ, Cutie AJ. *Stability of dobutamine hydrochloride in selected large-volume parenterals*. *Am J Hosp Pharm*. 1982;39:1923-5.
5. Das Gupta V, Stewart KR. *Stability of dobutamine hydrochloride and verapamil hydrochloride in 0.9% sodium chloride and 5% dextrose injections*. *Am J Hosp Pharm*. 1984;41:686-9.
6. Thompson M, Smith M, Gragg R, Soliman KF. *Stability of nitroglycerin and dobutamine in 5% dextrose and 0.9% sodium chloride injection*. *Am J Hosp Pharm*. 1985;42:361-2.
7. Stewart JT, Warren FW, King AD. *Stability of ranitidine hydrochloride and seven medications*. *Am J Hosp Pharm*. 1994;51:1802-7.
8. Grillo JA, Gonzalez ER, Ramaiya A, Karnes HT, Wells B. *Chemical compatibility of inotropic and vasoactive agents delivered via a multiple line infusion system*. *Crit Care Med*. 1995;23:1061-6.
9. Hassan E, Leslie J, Martir-Herrero ML. *Stability of labetalol hydrochloride with selected critical care drugs during simulated Y-site injection*. *Am J Hosp Pharm*. 1994;51:2143-5.
10. Sautou-Miranda V, Gremeau I, Chamard I, Cassagnes J, Chopineau J. *Stability of dopamine hydrochloride and of dobutamine hydrochloride in plastic syringes and administration sets*. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53:186-93.
11. Peterlini MA, Chaud MN, Pedreira ML. *Órfãs de terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas*. *Rev Latino-Am Enf*. 2003;11:88-95.
12. Pettit J. *Assessment of an infant with a peripheral intravenous device*. *Adv Neonatal Care*. 2003;5:230-40.
13. Montgomery LA, Hanrahan K, Kottman K, Otto A, Barrett T, Hermiston B. *Guideline for i.v. infiltrations in pediatric patients*. *Pediatr Nurs*. 1999;25:167-80.
14. Martins BM, de Carvalho M, Moreira ME, Lopes JM. *Efficacy of new microprocessed phototherapy system with five high intensity light emitting diodes (Super LED)*. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:253-8.
15. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. *Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections*. *Centers for Disease Control and Prevention*. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51:1-29.

Correspondência:

Lidiane L. Reis
Rua Pedro de Toledo, 544/207
CEP 04039-001 - São Paulo, SP
Tel.: (11) 9746.1736
E-mail: lidianeir@gmail.com