



Estabilidade do cloridrato de vancomicina empregado em soluções de selo antimicrobiano de cateteres intravenosos centrais*


Daniele Porto Barros^{1,2}

 <https://orcid.org/0000-0002-4388-3793>

Priscilla Sete de Carvalho Onofre^{1,2}

 <https://orcid.org/0000-0002-8830-0993>


Fernando Luiz Affonso Fonseca³

 <https://orcid.org/0000-0003-1223-1589>


Paulo César Pires Rosa⁴

 <https://orcid.org/0000-0003-3665-8878>

Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira¹

 <https://orcid.org/0000-0002-9246-2354>

Maria Angélica Sorgini Peterlini¹

 <https://orcid.org/0000-0003-1769-4662>

Destaques: (1) Ambas temperaturas acarretaram modificação do pH e concentração do antimicrobiano. (2) Cloridrato de vancomicina a 22°C obteve menor variação no comportamento químico. (3) A associação dos fármacos resultou em modificação da estabilidade física. (4) A associação dos fármacos resultou em solução com incompatibilidade física.

Objetivo: verificar a estabilidade do cloridrato de vancomicina em soluções de selo antimicrobiano sem e com associação de heparina sódica segundo a temperatura e tempo de associação. **Método:** estudo experimental delineado para análise de potencial hidrogeniônico e concentração por cromatografia líquida de alta eficiência de soluções de cloridrato de vancomicina (n=06) e cloridrato de vancomicina e heparina sódica (n=06). Submeteram-se as soluções estudadas à ausência de luz, 22°C e 37°C. Análises em triplicadas (n=192) ocorreram no momento inicial (T0), três (T3), oito (T8) e 24 horas (T24) após preparo. Os dados foram submetidos à análise de variância ($p \leq 0,05$). **Resultados:** a concentração do antimicrobiano a 22°C apresentou redução (T0-T8) e posterior elevação (T24); o potencial hidrogeniônico diminuiu significativamente ao longo do tempo. Em 37°C a concentração aumentou em até T3 e reduziu em T24, com redução de potencial hidrogeniônico até 24 horas. A concentração das soluções de cloridrato de vancomicina e heparina sódica apresentaram variação com redução a 22°C acompanhada de aumento de potencial hidrogeniônico. Observou-se formação de precipitado por inspeção visual da associação cloridrato de vancomicina e heparina sódica (T3). **Conclusão:** evidenciou-se estabilidade farmacológica do cloridrato de vancomicina (5 mg/mL) e incompatibilidade física com heparina sódica (100 UI/mL) após três horas de associação nas soluções de selo antimicrobiano estudadas.

Descritores: Infecções Relacionadas a Cateter; Estabilidade de Medicamentos; Infusões Intravenosas; Vancomicina; Heparina; Enfermagem.

* Artigo extraído da tese de doutorado "Estabilidade do cloridrato de vancomicina empregado na técnica de selo com antimicrobianos para descontaminação de cateteres intravenosos centrais", apresentada à Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil. Este artigo refere-se à chamada temática "Inovação na prática, no ensino ou na pesquisa em saúde e Enfermagem". Apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Processo 311296/2013-0 e 462183/2014-9, Brasil.

¹ Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil.





² Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

³ Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Campinas, SP, Brasil.

⁴ Universidade Federal de São Paulo, Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Diadema, SP, Brasil.

Como citar este artigo

Barros DP, Onofre PSC, Fonseca FLA, Rosa PCP, Pedreira MLG, Peterlini MAS. Stability of vancomycin hydrochloride employed in antimicrobial seal solutions of central intravenous catheters. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2022;30:e3621.

[Access   ]; Available in:  . <https://doi.org/10.1590/1518-8345.5869.3621>

month day year

URL

Introdução

Pacientes gravemente enfermos necessitam, frequentemente, de múltiplos fármacos, sendo quase a totalidade por administrações intravenosas, a fim de garantir os níveis plasmáticos na concentração e no tempo necessário para a adequada resposta terapêutica⁽¹⁾. Consequentemente, o uso de cateteres intravenosos centrais (CICs) vem sendo indicado, em decorrência das características da maioria dos fármacos empregados, a osmolaridade e o potencial hidrogeniônico (pH), dentre outras⁽²⁻⁴⁾.

A preservação do CIC em portadores de doenças crônicas é essencial. No entanto, o prolongamento do tempo de uso desses dispositivos é fator predisponente à infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter central (ICSRC)⁽⁵⁻⁶⁾, devido à formação de biofilme no lúmen do cateter⁽⁷⁾. A intervenção tradicional envolve a retirada do dispositivo. Contudo, isto nem sempre é viável para esses pacientes, devido à rede vascular restrita decorrente de múltiplas punções e do tratamento bem como a condição clínica, fatores que dificultam intervenções ou procedimentos invasivos.

Desta forma, o uso da técnica de selo com antimicrobianos em CICs surge como adjuvante no tratamento^(2,5). Compreende a administração de antimicrobiano com forte recomendação para o uso do cloridrato de vancomicina^(5,8-9) no lúmen do cateter em concentração 100 a 1.000 vezes superior à inibitória mínima usada habitualmente para terapia sistêmica⁽⁸⁾, sendo frequentemente utilizado em combinação com heparina sódica⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

A solução utilizada no lúmen do CIC tem a função de descontaminação, sendo condição *sine qua non* para a manutenção da estabilidade dos fármacos dentro do dispositivo durante o período indicado para o efeito esperado^(8,11).

Estudos indicam que o selo com antimicrobiano pode permanecer no lúmen do cateter intravenoso por longo período, com a finalidade de ultrapassar a barreira formada pelo biofilme microbiano^(8-9,11-12).

Entretanto, não há evidências relacionadas ao volume máximo a ser administrado, o tempo de permanência da solução no lúmen do cateter, frequência de utilização, concentração adequada bem como a associação com anticoagulante^(5,8,12). A maioria dos estudos clínicos propõe o mínimo de oito horas por dia para atingir a ação esperada^(8-9,12). No entanto, encontra-se também a recomendação de permanência da solução entre 24 e 48 horas no interior do CIC⁽⁸⁾.

Dessa forma, permanece a preocupação quanto à estabilidade do antimicrobiano em associação à heparina sódica. Embora esses fenômenos sejam dependentes,

entre outros fatores, da concentração dos fármacos, a exposição a temperaturas mais altas e o tempo de contato entre os medicamentos, também devem ser avaliados^(9,11-12).

Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a estabilidade físico-química do cloridrato de vancomicina em soluções de selo antimicrobiano sem e com heparina sódica segundo temperatura e tempo de associação.

Método

Delineamento do estudo

Pesquisa do tipo experimental, mimetizando a prática clínica de administração de selo de antimicrobianos em CICs.

Local do estudo

Laboratório de Experimentos de Enfermagem (LEEnf) da Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Período de coleta de dados

A coleta de dados ocorreu entre os meses de maio e julho de 2018.

Amostra

Soluções de cloridrato de vancomicina em solução fisiológica (SF) e em associação à heparina sódica, equivalente às empregadas na técnica de selo com antimicrobianos em cateteres intravenosos centrais.

Definição da amostra

A amostra foi composta de 12 soluções, sendo três de cloridrato de vancomicina a 22°C, três de cloridrato de vancomicina a 37°C, três contendo a associação do antimicrobiano e heparina sódica a 22°C e três contendo a associação do antimicrobiano e heparina sódica a 37°C. As soluções foram preparadas por um único pesquisador e as medidas de pH e de concentração ocorreram no momento inicial (T0), três (T3), oito (T8) e 24 horas (T24). As verificações das concentrações aconteceram em triplicatas, resultando em 192 aferições (48 de pH e 144 de concentração).

Variáveis do estudo

Simulando a prática clínica de administração de selo de antimicrobianos, os experimentos ocorreram sob condições controladas de luz e temperatura. A temperatura de 37°C objetivou mimetizar a temperatura corporal. As concentrações dos fármacos foram baseadas nas Diretrizes Práticas da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)

⁽¹³⁾. Foram estudadas duas soluções distintas, cloridrato de vancomicina (5 mg/mL) e a associação do antimicrobiano (5 mg/mL) com heparina sódica (100 U.I./mL). As condições para a análise programadas no cromatógrafo foram: fase móvel (FM) em modo isocrático, fluxo a 1 mL/min; temperatura da coluna de 30°C, detector ultravioleta (UV) com comprimento de onda em 220 nanômetros (nm), injeção de 20 microlitros (µL) e tempo de corrida analítica de 14 minutos (min.).

Instrumentos utilizados para a coleta das informações

Foram estudados o pH das soluções por medidor digital de bancada (Kasvi® K39-2014B, Curitiba, Brasil) e a concentração do antimicrobiano por metodologia analítica de cromatografia líquida de alta eficiência - CLAE (HPLC Modular Agilent Technologies® - 1260 Infinity Series HPLC), utilizando coluna de fase reversa do tipo C18 de 4,6 x 250 mm e tamanho das partículas de 5 micrômetros (µm) (Thermo Scientific® - ODS Hypersil, Massachusetts, Estados Unidos da América, lote: 13359). Para o procedimento diário de limpeza da coluna analítica do equipamento de CLAE, foi estabelecida solução composta pela mistura na proporção de 80% de metanol e 20% de água deionizada, por 20 minutos, com fluxo a 1 mL/min. Na sequência, realizava-se a programação dos parâmetros cromatográficos. As condições para a análise programadas no equipamento foram: fase móvel - FM (acetonitrila 8% e solução de pareamento iônico 92%) em modo isocrático, fluxo a 1 mL/min; temperatura da coluna de 30°C, detector UV com comprimento de onda em 220 nm, injeção de 20 µL e tempo de corrida analítica de 14 minutos. O preparo das soluções aconteceu em capela de exaustão de gases (Sppencer® SP1050-25, São Paulo, Brasil), com técnica asséptica, com seringas de polipropileno (3 mL e 10 mL) e agulhas de aço inoxidável (30,0 x 0,8 mm) estéreis. Foram utilizados cloridrato de vancomicina (500 mg), heparina sódica (5.000 - U.I./mL) e SF em bolsa flexível de polipropileno transparente de 100 mL. Os fármacos, os diluentes e os materiais descartáveis utilizados no experimento eram do mesmo lote de fabricação e respeitando o prazo de validade. As soluções experimentais foram acondicionadas em frascos de vidros âmbar, a fim de mimetizar a ausência de luz a que as soluções são submetidas quando no interior dos cateteres.

Coleta de dados

Antecedendo a verificação da concentração do cloridrato de vancomicina, realizou-se a validação da metodologia analítica por CLAE com base nas premissas estabelecidas na Resolução RE número 166 de 2017 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ⁽¹⁴⁾, no guia ICH Q2(R1) da *International Conference on Harmonization* de 2005 ⁽¹⁵⁾ e na Farmacopeia dos Estados Unidos da América (United States Pharmacopeia - USP 32) ⁽¹⁶⁾ para os parâmetros de seletividade, linearidade, precisão e exatidão. Depois do preparo das soluções, foram realizadas a inspeção visual e o controle de pH. Para a análise das concentrações de cloridrato de vancomicina, foi necessária a adequação à condição cromatográfica com ajuste da amostra do fármaco para a faixa linear de trabalho de 0,1 mg/mL.

Tratamento e análise dos dados

Os resultados são apresentados com base nas médias das triplicatas das verificações do pH e das concentrações em porcentagem e em miligramas por mililitros, calculadas levando em conta a área do pico cromatográfico do cloridrato de vancomicina de cada amostra nos tempos estabelecidos. A análise estatística foi realizada por meio do modelo de regressão linear multinível, análise de variâncias (ANOVA) e comparações múltiplas com correção de Bonferroni. Para todos os testes estatísticos, foi adotado nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se os programas SPSS 20.0 e Stata 12.

Aspectos éticos

O estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unifesp e aprovado sob o parecer N.º 8942030117.

Resultados

Os resultados do estudo da concentração e do pH foram obtidos por meio da análise de 12 soluções de cloridrato de vancomicina e da associação de cloridrato de vancomicina e heparina sódica. A Tabela 1 demonstra os resultados do estudo da concentração e pH das soluções segundo variação de tempo e temperatura.

Tabela 1 – Concentração e potencial hidrogeniônico de soluções de cloridrato de vancomicina (n=6) e da associação de cloridrato de vancomicina e heparina sódica (n=6) segundo temperatura e tempo. São Paulo, SP, Brasil, 2018

Temperatura	Tipo de solução	Tempo	Concentração (%) média ± dp (mín-máx)	Concentração (mg/mL) média ± dp (mín-máx)	Potencial hidrogeniônico média ± dp (mín-máx)	
22°C	Solução de cloridrato de vancomicina	T0	101,93 ± 1,66* (100,75-104,33)	5,10 ± 0,08* (5,04-5,22)	3,76 ± 0,05* (3,73-3,82)	
		T3	101,45 ± 1,46 (99,54-103,58)	5,07 ± 0,07 (4,98-5,18)	3,73 ± 0,01* (3,73-3,74)	
		T8	100,31 ± 0,87† (99,39-101,39)	5,02 ± 0,04† (4,97-5,07)	3,74 ± 0,01* (3,73-3,75)	
		T24	102,50 ± 1,46* (100,52-104,44)	5,12 ± 0,07* (5,03-5,22)	3,59 ± 0,03† (3,56-3,62)	
		p	<0,05	<0,05	<0,05	
		Solução de cloridrato de vancomicina e heparina sódica	T0	101,73 ± 3,81* (95,50-106,64)	5,09 ± 0,19* (4,78-5,33)	3,63 ± 0,03† (3,60-3,65)
	T3		99,01 ± 1,56† (97,49-101,24)	4,95 ± 0,08† (4,87-5,06)	3,59 ± 0,02† (3,58-3,61)	
	T8		97,38 ± 1,20† (95,60-98,80)	4,87 ± 0,06† (4,78-4,94)	3,64 ± 0,04† (3,61-3,69)	
	T24		96,34 ± 1,70† (94,36-99,44)	4,82 ± 0,08† (4,72-4,97)	4,00 ± 0,02* (3,99-4,02)	
	p		<0,05	<0,05	<0,05	
	37°C		Solução de cloridrato de vancomicina	T0	97,79 ± 0,69† (96,99-98,97)	4,89 ± 0,03† (4,85-4,95)
		T3		101,96 ± 1,13* (100,25-102,92)	5,10 ± 0,06* (5,01-5,15)	3,69 ± 0,02† (3,68-3,71)
		T8		100,73 ± 1,69* (98,77-102,58)	5,04 ± 0,08* (4,94-5,13)	3,67 ± 0,01† (3,66-3,68)
		T24		98,35 ± 2,80† (95,41-101,83)	4,92 ± 0,14† (4,77-5,09)	3,68 ± 0,02† (3,66-3,69)
p		<0,05		<0,05	0,05	
Solução de cloridrato de vancomicina e heparina sódica		T0		94,91 ± 1,76† (92,68-96,80)	4,75 ± 0,09† (4,63-4,84)	3,80 ± 0,02 (3,78-3,82)
		T3	95,12 ± 1,29† (93,19-96,80)	4,76 ± 0,06† (4,66-4,84)	3,75 ± 0,07 (3,68-3,82)	
		T8	95,05 ± 3,15† (90,84-99,43)	4,75 ± 0,16† (4,54-4,97)	3,75 ± 0,04 (3,72-3,79)	
		T24	96,94 ± 1,23* (94,94-98,42)	4,85 ± 0,06* (4,75-4,92)	3,78 ± 0,01 (3,78-3,79)	
		p	0,001	0,001	0,389	

Análise de variâncias (ANOVA); †Comparações múltiplas com correção de Bonferroni; () e (†) apresentam médias distintas entre momentos de avaliação para cada tratamento. Resultados expressos por média ± desvio padrão

Na Tabela 1 evidenciou-se redução da concentração do cloridrato de vancomicina a 22°C em T0 e T8 com posterior elevação T24. Com relação ao pH, houve redução no decorrer do tempo.

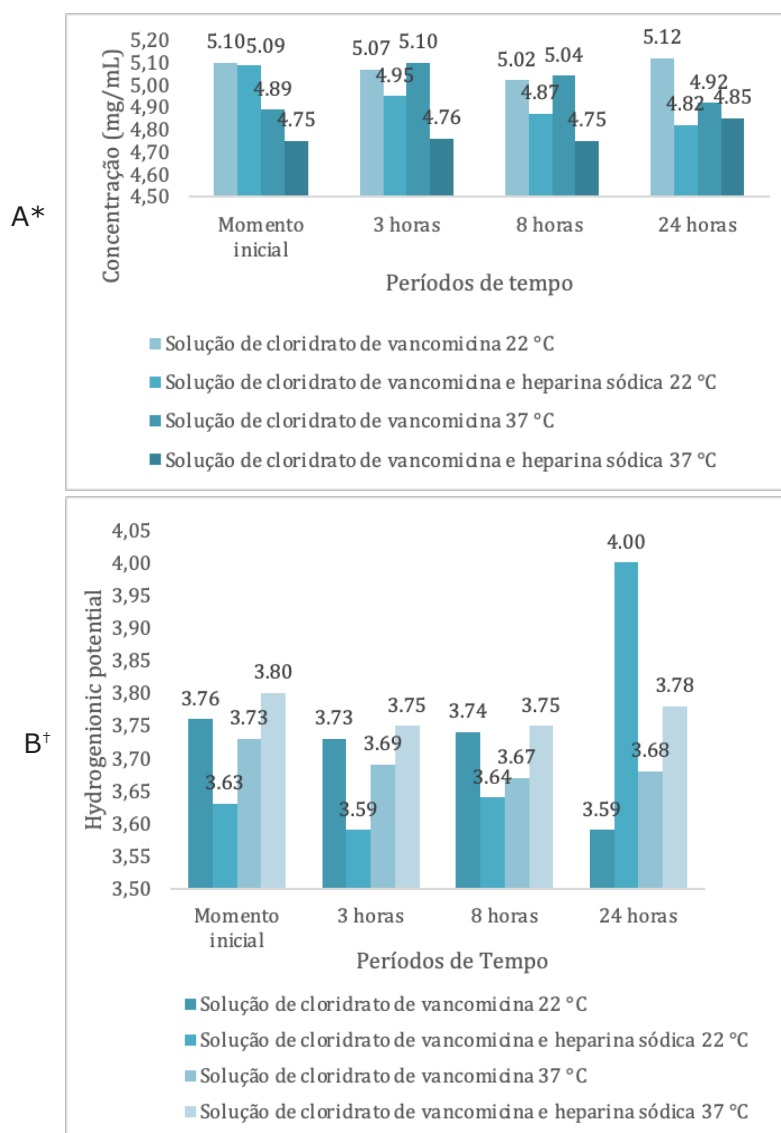
Sob influência da temperatura de 37°C, a concentração do cloridrato de vancomicina apresentou aumento no momento inicial bem como em três horas do preparo e posterior queda em 24 horas (Tabela 1). Quanto ao pH, não apresentou variação significativa em relação aos valores encontrados nas soluções de cloridrato de vancomicina a 22°C com redução na escala de pH do momento inicial até 24 horas conforme é mostrado na Tabela 1.

Com relação à solução de associação do cloridrato de vancomicina e heparina sódica a 22°C, observou-se quanto ao pH, menor valor em três horas do preparo e

maior em 24 horas. No que se refere à concentração, apresentou queda nos valores em torno de 5% do antimicrobiano no decorrer do tempo (Tabela 1).

Nas soluções de cloridrato de vancomicina com heparina sódica, quando submetidas a 37°C no que se refere ao pH, nota-se que apresentaram valor mais elevado em T0, porém com variação mais reduzida. Quanto à concentração, apresentaram queda com menor valor no momento inicial, alcançando sua concentração máxima 24 horas após o preparo das soluções (Tabela 1).

Para demonstrar graficamente a variação da concentração e do pH obtidos no estudo, os resultados, de acordo com o tempo de preparo das soluções, são apresentados na Figura 1.



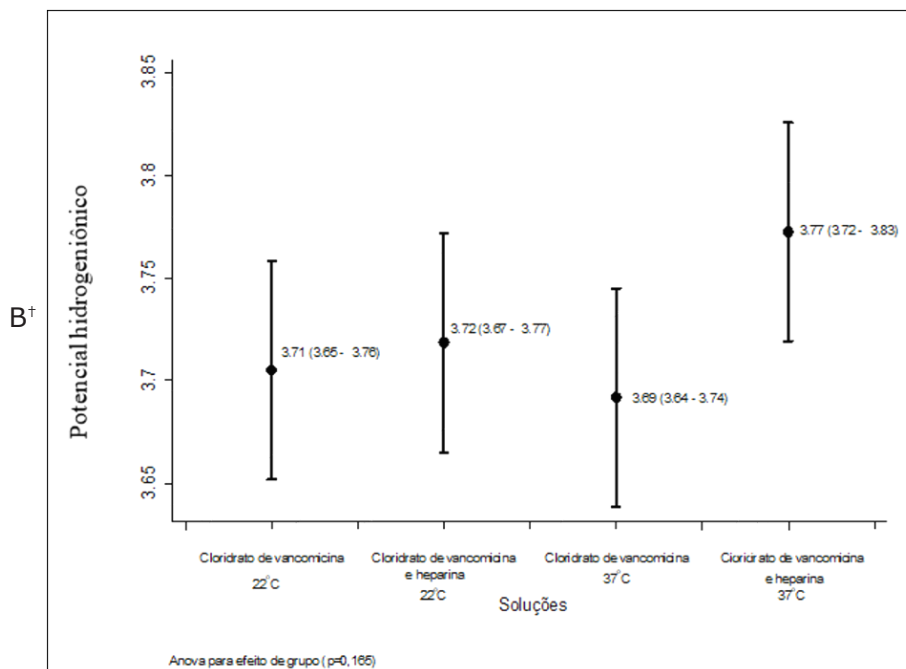
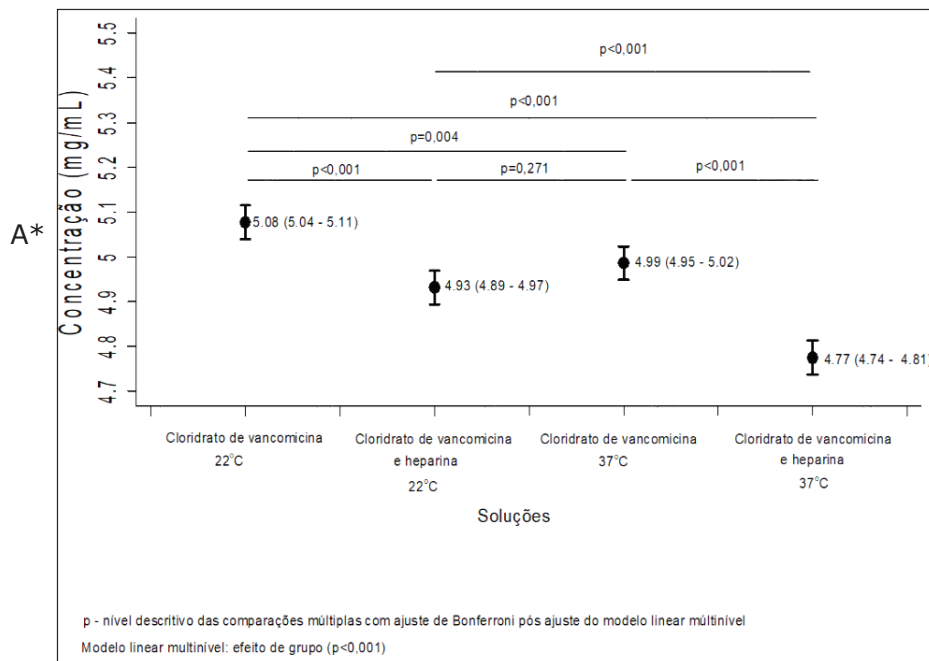
*A = Concentração; †B = Potencial hidrogeniônico

Figura 1 – Médias de concentração e potencial hidrogeniônico das soluções de cloridrato de vancomicina e de associação do cloridrato de vancomicina e heparina sódica segundo tempo de utilização e temperatura de exposição. São Paulo, SP, Brasil, 2018

Na Figura 1, observa-se que a temperatura de 22°C provocou menor variação nas concentrações; todavia, nas soluções de associação do antimicrobiano com heparina sódica, foi possível observar redução da concentração, inclusive, a 22°C. No entanto, na solução de cloridrato de vancomicina e heparina sódica a 37°C, a concentração iniciou, imediatamente após o preparo, com valor inferior à concentração teórica esperada (5 mg/mL).

Quanto à análise do pH do antimicrobiano, em ambas as temperaturas, observou-se que os valores permaneceram semelhantes, com exceção de 24 horas a 22°C, o qual se mostrou mais ácido (Tabela 1).

Múltiplas comparações foram realizadas com as soluções de cloridrato de vancomicina e cloridrato de vancomicina em associação à heparina sódica em ambas as temperaturas e nos quatro intervalos de tempo estabelecidos como mostra a Figura 2.



*A = Concentração; ⁺B = Potencial hidrogeniônico

Figura 2 – Concentração e potencial hidrogeniônico de soluções de cloridrato de vancomicina e de associação de cloridrato de vancomicina e heparina sódica segundo a influência do tempo e da temperatura em múltiplas comparações pareadas (teste *posteriori* de Bonferroni). São Paulo, SP, Brasil, 2018

As múltiplas comparações matemáticas realizadas no estudo das soluções de cloridrato de vancomicina mostraram redução estatisticamente significativa da concentração do antimicrobiano em associação à heparina sódica com elevação do pH nas soluções submetidas a 37°C (Figura 2).

A inspeção visual das soluções evidenciou formação de precipitado na associação de cloridrato de vancomicina e heparina sódica, em três horas, independentemente da temperatura (Figura 3).

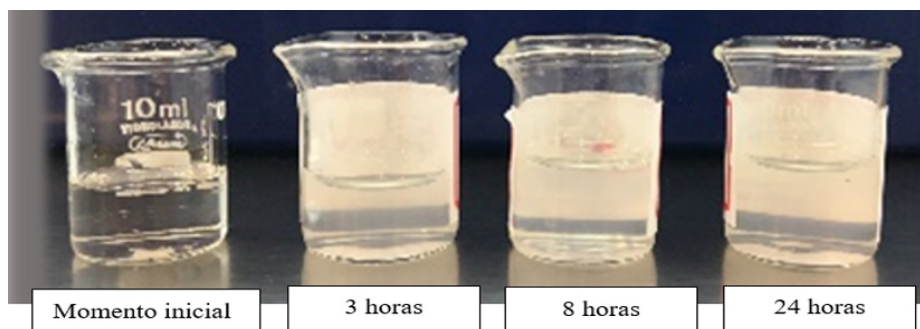


Figura 3 - Solução de cloridrato de vancomicina e heparina sódica nos momentos: inicial; após três; oito; e 24 horas de utilização das soluções em temperatura de 22°C; e com formação de solução turva em três horas de preparo. São Paulo, SP, Brasil, 2018

Discussão

O corrente estudo foi realizado pelo processo de mimetização da prática clínica da técnica de selo com antimicrobianos em CICs, em temperaturas de 22°C e 37°C. As concentrações das soluções de cloridrato de vancomicina em ambas as temperaturas foram próximas de 100% (concentração teórica esperada de 5 mg/mL); ainda, se mantiveram equivalentes durante as 24 horas após o preparo, o que corrobora a arguição a respeito da avaliação da concentração do cloridrato de vancomicina pelo método CLAE que revelou estabilidade farmacológica do antimicrobiano por até 24 horas em temperatura ambiente⁽¹⁷⁾.

No entanto, a associação do cloridrato de vancomicina com heparina sódica resultou em formação de precipitado em três horas em ambas as temperaturas bem como redução da concentração do antimicrobiano quando a 37°C.

Sabe-se que o perfil predominante das incompatibilidades medicamentosas com potenciais riscos ao paciente está relacionado com a classe dos antimicrobianos, podendo a associação entre fármacos inativar o princípio ativo do produto ou levar a um quadro de toxicidade, resultando na incerteza da eficácia terapêutica⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. O reconhecimento de incompatibilidades farmacológicas possibilita evitar situações adversas assim como o aparecimento de toxicidade⁽²⁰⁻²¹⁾.

Para assegurar a eficácia do cloridrato de vancomicina na descontaminação de CICs, deve-se manter a concentração do fármaco a uma variação inferior a 10% durante todo o período em que a solução permanecer no interior do dispositivo intravenoso, levando-se em consideração, inclusive, os materiais dos CICs⁽²²⁾.

Analisando as concentrações da solução de cloridrato de vancomicina a 22°C no atual experimento, no qual as soluções se mantiveram acondicionadas em frascos de vidro âmbar, nota-se que, apesar da tênue alteração nos valores, a maior variação aconteceu dentro de um período de oito e 24 horas com aumento de 2% na concentração do antimicrobiano em 24 horas de utilização da solução ($p > 0,05$), do qual se depreende a probabilidade da influência do tempo na estabilidade do fármaco.

Com relação ao pH, a solução de cloridrato de vancomicina a temperatura de 22°C apresentou redução no decorrer do tempo, acentuando o perfil ácido do fármaco. Nesta situação, obteve-se o valor extremo de acidez de todas as aferições; no entanto, o comportamento do pH no decorrer do tempo foi semelhante. Tais valores compreendem a faixa de referência do antimicrobiano de 2,5 a 5,5 de acordo com o fabricante⁽²³⁾.

Estudo acerca de estabilidade medicamentosa afirma que valores extremos de pH podem ocasionar a instabilidade das soluções e são considerados elementos-chave para compatibilidade físico-química das soluções⁽²⁴⁾.

Alterações na temperatura às quais as soluções estão submetidas podem causar modificações do pH e conseqüente instabilidade farmacológica^(18,21,25). No entanto, nesta pesquisa, referente ao pH, as soluções de cloridrato de vancomicina se mantiveram equivalentes no decorrer do tempo a 37°C. Ainda, ao comparar as soluções de cloridrato de vancomicina a 22°C com as soluções do antimicrobiano a 37°C, nota-se comportamento semelhante com redução dos valores no decorrer do tempo e com variação inferior a 0,1 ponto na escala de pH.

Quando submetida à temperatura de 37°C, a solução de cloridrato de vancomicina em associação à heparina sódica apresentou média de pH superior às demais encontradas na pesquisa, porém, com redução de 0,02 ponto de pH desde o momento inicial até 24 horas após o preparo. A maior variação ocorreu nas soluções de associação do antimicrobiano à heparina sódica a 22°C com aumento de 0,37 ponto de pH no decorrer do tempo. Portanto, pode-se sugerir que neste experimento, a temperatura elevada não afetou o grau de concentração de íons de hidrogênio das soluções de cloridrato de vancomicina; no entanto, houve alteração em relação à redução da concentração do antimicrobiano, quando em associação à heparina sódica após 24 horas.

Segundo a Farmacopeia Americana⁽¹⁶⁾, o medicamento deve compreender de 90% a 110% da concentração rotulada. Ao comparar as concentrações das soluções imediatamente após o preparo, foi possível constatar variação na concentração do cloridrato de vancomicina no momento inicial de preparo dos frascos-ampola, porém, dentro do limite de tolerância estabelecido. Contudo, ao se avaliar a concentração do cloridrato de vancomicina quando em associação com a heparina sódica a 22°C, foi possível observar redução superior a 5% nos valores desde o momento inicial até 24 horas de utilização das soluções.

Ao estabelecer uma comparação, na presente investigação, entre as soluções submetidas a 22°C, foi possível observar que a maior variação da concentração ocorreu na associação à heparina sódica com decréscimo da concentração do antimicrobiano no decorrer do tempo. Quando submetida a 37°C, a solução contendo cloridrato de vancomicina e heparina sódica apresentou valores de concentração inferiores aos demais encontrados no experimento. Com relação ao pH, o maior valor obtido no experimento foi alcançado nas soluções de cloridrato de vancomicina e heparina sódica a 22°C em 24 horas, alcançando valor de 4,0; portanto, 0,41 ponto superior ao valor obtido na solução do antimicrobiano à mesma temperatura e no mesmo período de tempo, fato que sugere a interferência do anticoagulante na estabilidade do cloridrato de vancomicina.

Soluções de cloridrato de vancomicina isolado ou associado à heparina sódica foram apontadas como as melhores alternativas para tratamento de ICSRC para microorganismos Gram-positivos⁽²⁶⁻²⁷⁾. No entanto, no que se refere à estabilidade dos fármacos, os resultados foram contraditórios, especialmente, para soluções de associação do antimicrobiano à heparina sódica, pois, embora em uma pesquisa⁽²⁸⁾ o cloridrato de vancomicina (5 mg/mL) tenha sido compatível com a heparina sódica (2.5000 U.I./mL), outras, por sua vez, indicaram que concentrações elevadas do antimicrobiano (10 mg/mL) podem aumentar

o risco de precipitação das soluções, inclusive, com baixas doses de anticoagulante (100 U.I./mL)⁽²⁹⁾.

Na atual pesquisa, quando a 22°C, houve redução da concentração do cloridrato de vancomicina após a associação à heparina sódica na avaliação da solução após três horas do preparo de 2,72%. Em similar investigação, foi demonstrada redução de concentração de antimicrobiano em soluções contendo cloridrato de vancomicina e heparina sódica no interior de CIC após 72 horas, sugerindo, entre outros, a interação entre os fármacos assim como entre as soluções e o material do dispositivo intravenoso⁽³⁰⁾.

Estudo realizado em um hospital verificou que a maior parte dos erros de medicação observados estavam relacionados com a incompatibilidade medicamentosa ou a falta de evidências para a administração associada aos fármacos⁽³¹⁾. Incompatibilidade medicamentosa ocorre quando dois ou mais fármacos reagem ou interagem de forma que exista alteração da atividade normal de um ou mais componentes, fato que pode inviabilizar a terapêutica clínica, resultando em alteração do princípio ativo, precipitação ou turvação da solução e mudança de coloração do medicamento^(20-21,32).

Pesquisa referente à estabilidade de cloridrato de vancomicina demonstrou formação de precipitados e turvação quando em associação à heparina sódica a partir de cinco minutos de preparo da solução⁽²⁹⁾. Notou-se, no presente estudo, alteração no aspecto físico das soluções de cloridrato de vancomicina em associação à heparina sódica, evidenciada por turvação com formação de precipitado em três horas a temperaturas de 22°C e 37°C, o que sugere interação entre os fármacos. Ademais, a formação de precipitado pode resultar em obstrução do dispositivo intravenoso e/ou risco de causar embolia no paciente, não sendo recomendada a associação entre os mesmos.

A viabilidade da ocorrência de incompatibilidade medicamentosa e a escassez de evidências científicas são dificuldades presentes na prática diária do enfermeiro. Vale lembrar que a realização de associações de fármacos sem evidência científica incorre em erro de medicação⁽³³⁻³⁴⁾. No que diz respeito à concentração dos fármacos e soluções, é possível que esta possa causar instabilidade farmacológica e comprometer a eficácia da técnica de selos em CICs. Para tanto, visando retratar melhor a prática clínica, sugere-se a investigação da estabilidade de cloridrato de vancomicina com possível interferência de diferentes materiais de CICs, vinculado ao tempo de permanência no sistema de administração bem como na associação entre fármacos e soluções.

Destaca-se como limitação do estudo a realização dos experimentos em frascos de vidro, bem como a utilização de uma única dosagem de heparina sódica. Adicionalmente,

realizou-se apenas uma concentração do antimicrobiano (5 mg/mL). Sugere-se, para futuros estudos, a investigação da estabilidade e da concentração do cloridrato de vancomicina, quando em associação à heparina sódica sob a possível interferência do material dos dispositivos intravenosos e em concentração de 10 mg/mL.

Conclusão

Houve alteração da estabilidade física na solução de cloridrato de vancomicina (5 mg/mL) e heparina sódica (100 U.I./mL) em três horas de associação com redução inferior a 10% na concentração do antimicrobiano, evidenciando instabilidade química com degradação do fármaco, porém, com estabilidade farmacológica.

As soluções de cloridrato de vancomicina mantidas a 22°C apresentaram as menores variações no pH. Contudo, a temperatura não aparece como fator ambiental desencadeador de diferenças consideráveis no comportamento químico das soluções estudadas.

Dessa forma, este estudo evidenciou que a associação de cloridrato de vancomicina à heparina sódica em soluções utilizadas em selos para descontaminação de CICs, independentemente da temperatura, apresentou instabilidade química e incompatibilidade medicamentosa. Recomenda-se, portanto, apesar da manutenção da estabilidade farmacológica, a não utilização destes compostos em associação na técnica de selo com antimicrobiano.

Agradecimentos

Agradecemos aos membros do Grupo de Pesquisa SEGTEC - Segurança e Tecnologia – Grupo de pesquisas de enfermagem em segurança do paciente, cuidados intensivos e terapia intravenosa em pediatria (Brasil) pelo apoio durante a coleta de dados.

À equipe do Laboratório de Experimentos de Enfermagem (LEEnf).

Referências

- Sandoval LJS, Lima FET, Gurgel SS, Freitas I, Barbosa LP, Almeida PC. Translation and cross-cultural adaptation of the instrument patient safety in pediatric drug administration: spanish version. *Esc Anna Nery*. 2021;25(4). <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2020-0333>
- Anttila VJ. Central venous catheter care for children with cancer should focus on early infections. *Acta Paediatr*. 2019 Feb;108(2):204-5. <https://doi.org/10.1111/apa.14548>
- Benlabeled M, Perez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(2):173-80. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.04.003>
- Manrique-Rodríguez S, Heras-Hidalgo I, Pernia-López MS, Herranz-Alonso A, Pisabarro MCDR, Suárez-Mier MB, et al. Standardization and chemical characterization of intravenous therapy in adult patients: a step further in medication safety. *Drugs RD*. 2021;21:39-64. <https://doi.org/10.1007/s40268-020-00329-w>
- Ardura MI. Overview of infections complicating pediatric hematopoietic cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):237-52. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.11.003>
- Torre FPF, Baldanzi G, Troster EJ. Risk factors for vascular catheter-related bloodstream infections in pediatric intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(4):436-42. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180066>
- Higgins M, Zhang L, Ford R, Brownlie J, Kleidon T, Rickard CM, et al. The microbial biofilm composition on peripherally inserted central catheters: a comparison of polyurethane and hydrophobic catheters collected from paediatric patients. *J Vasc Access*. 2021;22(3):388-93. <https://doi.org/10.1177/1129729820932423>
- Qureshi S, Fatima P, Mukhtar A, Zehra A, Qamar FN. Clinical profile and outcome of antibiotic lock therapy for bloodstream infections in pediatric hematology/oncology patients in a tertiary care hospital, Karachi, Pakistan. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2019 Mar;6(1):25-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.01.004>
- Liang H, Zhang L, Guo X, Sun L. Vancomycin-lock therapy for prevention of catheter-related bloodstream infection in very low body weight infants. *BMC Pediatr*. 2021;21(3). <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02482-2>
- Bookstaver PB, Premnath P, Wright K, McInnes C. Compatibility and stability of daptomycin lock solutions in combination with gentamicin, azithromycin, heparin and trisodium citrate. *Preprints 2019;2019090107*. <https://doi.org/10.20944/preprints201909.0107.v1>
- Ranch-Lundin M, Schedin A, Björkhem-Bergman L. Equal effect of vancomycin lock with or without heparin in treatment of central venous catheter related blood stream infections - an observational study in palliative home care. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Sep;53(9):719-23. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1922752>
- Fatima M, Akash MSH, Rasool MF, Rehman K. Chemical kinetics and its applications in drug stability. In: Akash MSH, Rehman K, editors. *Drug Stability and Chemical Kinetics* [Internet]. Singapore: Springer; 2020 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Drug-Stability-and-Chemical-Kinetics-Akash-Rehman/2eed3743025cb69bdc4fd360c3fa459a433eb97b>

13. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Diretrizes práticas da Infectious Diseases Society of America para o tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina em adultos e crianças. Clin Infect Dis [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Dec 9];52(3):e18-55. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/diretrizes_idsa_tratamento_infec_mrsa_adul_crian.pdf
14. Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, 25 jul. 2017 [cited 2021 Dec 9]. Available from: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19194581/do1-2017-07-25-resolucao-rdc-n-166-de-24-de-julho-de-2017-19194412
15. International Conference on Harmonisation (ICH), Expert Working Group. Harmonised tripartite guideline - validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). In: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [Internet]. Geneva: ICH Expert Working Group; 2005 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>
16. United States Pharmacopeial Convention. USP 32-NF 27 [Homepage]. Rockville, MD: USP Convention; 2009 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-32-nf-27>
17. Masse M, Genay S, Mena AM, Carta N, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Evaluation of the stability of vancomycin solutions at concentrations used in clinical services. Eur J Hosp Pharmacy. 2020;27:e87-e92. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2019-002076>
18. Kuscu F, Ulu A, Inal AS, Suntur BM, Aydemir H, Gul S, et al. Potential drug-drug interactions with antimicrobials in hospitalized patients: a multicenter point-prevalence study. Med Sci Monit. 2018 Jun 20;24:4240-7. <https://doi.org/10.12659/MSM.908589>
19. Smeringaiova I, Nyc O, Trosan P, Spatenka J, Burkert J, Bednar J, et al. Antimicrobial efficiency and stability of two decontamination solutions. Cell Tissue Bank. 2018;19:581-9. <https://doi.org/10.1007/s10561-018-9707-0>
20. Begum S, Reddy Y, Divya B, Komali P, Sushmitha K, Ruksar S. Pharmaceutical incompatibilities: a review. Asian J Pharm Res Dev. 2018;6(6):56-61. <https://doi.org/https://doi.org/10.22270/ajprd.v6i6.448>
21. Wilder AG, Foushee JA, Fox LM, Navalle J, Wright AM, Greer MA. Physical compatibility of medications used in critically ill patients with balanced fluid solutions. Int J Pharm Compd [Internet]. 2020 May-Jun [cited 2021 Dec 9];24(3):238-41. Available from: <https://ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=4804>
22. Trissel LA Handbook on Injectable Drugs. 19. ed. Bethesda, MD: ASHP; 2017.
23. Antibióticos do Brasil Ltda. Vancomicina: o antibacteriano glicopeptídico mais utilizado no mundo tem novas diretrizes de uso. Rev Hospital in Foco. 2009 Set;1(3).
24. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, Parat S, Ducastelle S, Piriou V, et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. Eur J Clin Pharmacol. 2019 Feb;75(2):179-87. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2602-6>
25. Irshad K, Akash MSH, Rehman K, Imran I. Principles of pharmaceutical analysis in drug stability and chemical kinetics. In: Akash MSH, Rehman K, editors. Drug Stability and Chemical Kinetics [Internet]. Singapore: Springer; 2020 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Drug-Stability-and-Chemical-Kinetics-Akash-Rehman/2eed3743025cb69bdc4fd360c3fa459a433eb97b>
25. Freire MP, Pierrotti LC, Zerati AE, Benites L, Motta-Leal JM Filho, Ibrahim KY, et al. Role of lock therapy for long-term catheter-related infections by multidrug-resistant bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Aug 27;62(9):e00569-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00569-18>
26. Alonso B, Fernández-Cruz A, Díaz M, Sánchez-Carrillo C, Martín-Rabadán P, Bouza E, et al. Can vancomycin lock therapy extend the retention time of infected long-term catheters? APMIS. 2020;128(6):433-9. <https://doi.org/10.1111/apm.13033>
27. Shahkarami S, Mehdizadeh M, Roshanzamiri S, Tavakoli Ardakani M. Effect of vancomycin as antibiotic lock technique in prevention of catheter-associated infection in stemcell transplantation patients: vancomycin lock after HSCT. Int Pharmacy Acta. 2021;4(1):4e10:1-8. <https://doi.org/10.22037/ipa.v4i1.35723>
28. Najari Z, Rusho WJ. Compatibility of commonly used bone marrow transplant drugs during Y-site delivery. Am J Health Syst Pharm. 1997 Jan 15;54(2):181-4. <http://doi.org/10.1093/ajhp/54.2.181>
29. Vercaigne LM, Sitar DS, Penner SB, Bernstein K, Wang GQ, Burczynski FJ. Antibiotic-heparin lock: in vitro antibiotic stability combined with heparin in a central venous catheter. Pharmacotherapy. 2000 Apr;20(4):394-9. <https://doi.org/10.1592/phco.20.5.394.35063>
30. Sabzi Z, Mohammadi R, Talebi R, Roshandel GR. Medication errors and their relationship with care complexity and work dynamics. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Oct 10;7(21):3579-83. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.722>

31. Sriram S, Aishwarya S, Moithu A, Sebastian A, Kumar A. Intravenous drug incompatibilities in the intensive care unit of a tertiary care hospital in India: are they preventable? *J Res Pharm Pract.* 2020 Apr-Jun;9(2):106--11. https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_20_11
32. Sutherland A, Canobbio M, Clarke J, Randall M, Skelland T, Weston E. Incidence and prevalence of intravenous medication errors in the UK: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm.* 2020 Jan;27(1):3-8. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2018-001624>
33. Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, Sculpher MJ, Faria R. Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. *BMJ Qual Saf.* 2021 Feb;30(2):96-105. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2019-010206>
34. Härkänen M, Turunen H, Vehviläinen-Julkunen K. Differences between methods of detecting medication errors: a secondary analysis of medication administration errors using incident reports, the global trigger tool method, and observations. *J Patient Saf.* 2020;16(2):168-76. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000261>

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernando Luiz Affonso Fonseca, Paulo César Pires Rosa, Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira, Maria Angélica Sorgini Peterlini.

Obtenção de dados: Daniele Porto Barros, Priscilla Sete de Carvalho Onofre, Fernando Luiz Affonso Fonseca, Paulo César Pires Rosa. **Análise e interpretação dos dados:** Daniele Porto Barros, Priscilla Sete de Carvalho Onofre, Fernando Luiz Affonso Fonseca, Paulo César Pires Rosa, Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira, Maria Angélica Sorgini Peterlini. **Análise estatística:** Daniele Porto Barros, Priscilla Sete de Carvalho Onofre, Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira. **Obtenção de financiamento:** Maria Angélica Sorgini Peterlini. **Redação do manuscrito:** Daniele Porto Barros, Priscilla Sete de Carvalho Onofre, Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira, Maria Angélica Sorgini Peterlini. **Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:** Fernando Luiz Affonso Fonseca, Paulo César Pires Rosa, Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira, Maria Angélica Sorgini Peterlini.

Recebido: 09.12.2021


Aceito: 28.03.2022

Editora Associada:
Maria Lúcia Zanetti

Autor correspondente:

Daniele Porto Barros

E-mail: danipbarros@yahoo.com.br

 <https://orcid.org/0000-0002-4388-3793>

Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

Conflito de interesse: os autores declararam que não há conflito de interesse.

Copyright © 2022 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.