

MARIA APARECIDA RODRIGUES CERVEIRA QUINTAS

***AVALIAÇÃO DA ESTOCAGEM DE DOIS TIPOS
DE SOLUÇÕES PARENTERAIS DE GRANDE
VOLUME EM HOSPITAIS***

CAMPINAS

2004

MARIA APARECIDA RODRIGUES CERVEIRA QUINTAS

***AValiação da Estocagem de Dois Tipos
de Soluções Parenterais de Grande
Volume em Hospitais***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Cirurgia, área de Pesquisa Experimental.*

ORIENTADOR: PROF. DR. REINALDO WILSON VIEIRA

CAMPINAS

2004

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	Il/unicamp
	0252
V	EX
TOMBO BC/	62863
PROC.	16-86-05
C	☐
D	☒
PREÇO	11.00
DATA	11-2-05
Nº CPD	

Bibid: 341526

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Q45a

Quintas, Maria Aparecida Rodrigues Cerveira

Avaliação da estocagem de dois tipos de soluções parenterais de grande volume em hospitais. / Maria Aparecida Rodrigues Cerveira
Quintas. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Reinaldo Wilson Vieira

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Soluções parenterais. 2. Contaminação. 3. Hemodinâmica.
I. Reinaldo Wilson Vieira. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

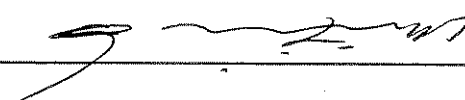
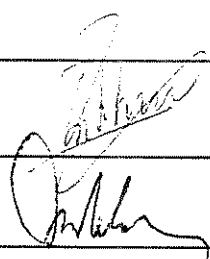
Orientador: Prof. Dr. REINALDO WILSON VIEIRA

Membros:

1. Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira

2. Prof. Dr. João José Fagundes

3. Prof. Dr. Salomon Soriano Ordinola Rojas



200504152/
Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 30/07/2004

DEDICATÓRIA

*As minhas barulhentas filhas, Daniela e Bruna,
a quem privei de horas de lazer e convivência.*

*Aos meus pais, Ana e Dercídio, por terem me
ensinado, com amor e sabedoria, a andar pela
vida e a escolher os caminhos para realizar
minhas conquistas, com responsabilidade e
honestidade. Mesmo à distância, sempre
estiveram presentes.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, pela minha existência.

Ao meu mestre e orientador, Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira, pela orientação e apoio pessoal e profissional constantes, com paciência, dedicação, determinação, compreensão e sensibilidade que lhe são peculiares.

Agradeço às pessoas e Instituições que me deram suporte, já pedindo desculpas àqueles que, por um lapso, não foram mencionados.

Aos biólogos, Ana Cristina Moraes e Willian Adalberto Silva, dos Laboratórios de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da FCM / UNICAMP, pelo carinho e dedicação, compartilhando comigo as etapas da elaboração deste estudo.

Aos farmacêuticos e bioquímicos, Dr. Ebenezer Oliveira Pinto e Dr^a Maria Salete, pela inestimável ajuda, cedendo seus Laboratórios de Análises Clínicas, para que as amostras pudessem ser encaminhadas para análises.

A todos do Laboratório Oswaldo Cruz, que sempre me atenderam com carinho, presteza e responsabilidade.

As Instituições que colaboraram, cedendo as amostras para a realização desta pesquisa.

Aos funcionários da Comissão de Pesquisa – Estatística - FCM – UNICAMP, Cleide Aparecida Moreira Silva e Helymar da Costa Machado, não só pela orientação nas análises estatísticas, mas também pela disponibilidade e atenção.

À secretária, Vera Maria Barbosa, da Sub-Comissão de Pós-Graduação em Cirurgia, da FCM – UNICAMP, pelo atendimento sempre atencioso e carinhoso.

Ao Sr. Elmo Vasquez, pela valiosa colaboração com material, atenção e presteza em todos os momentos.

A todos os professores do curso de Pós-graduação - Cirurgia, pelos seus ensinamentos e estímulos aos alunos para enfrentarmos mais esta etapa de nossas vidas.

Ao meu marido Domingos Antonio Cerveira Quintas, pela colaboração e apoio.

À minha amiga Greicelene Hespanhol Bassinello, pela colaboração com materiais e incentivo constante.

A secretária senhora Terezinha Aparecida Barreto Costa, da Disciplina de Cirurgia Cardíaca do Departamento de Cirurgia da FCM – UNICAMP, pela recepção sempre calorosa, transmitindo muita luz.

Ao meu amigo e colega de trabalho, biólogo, Keller Junio da Silva, pela colaboração com materiais didáticos.

“A razão cardeal de toda a superioridade humana é sem dúvida à vontade. O poder nasce do querer. Sempre que uma pessoa aplica a veemência e a perseverante energia de sua alma a um fim, ela vencerá obstáculos, e se não atingir o alvo, fará pelo menos coisas admiráveis”.

José de Alencar.

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>xviii</i>
ABSTRACT.....	<i>xx</i>
1 - INTRODUÇÃO.....	22
1.1 - História da Terapia Intensiva.....	23
1.1.1 - Renascimento.....	23
1.1.2 - Resumo dos avanços importantes na terapia intravenosa no Século XIX.....	23
1.1.3 - Avanços na infusão.....	24
1.1.4 - Resumo dos avanços importantes na terapia intravenosa no Século XX.....	26
1.2 - Definições.....	27
1.3 - Tipos de embalagens.....	28
1.4 - Boas práticas de fabricação.....	28
1.5 - Condições de estocagem.....	30
2 - OBJETIVO.....	31
3 - MATERIAL E MÉTODO.....	33
3.1 - Animais de experimentação.....	34

3.2 - Soluções estudadas.....	34
3.3 - Escolha do tipo de embalagem.....	35
3.4 - Escolha das instituições.....	36
3.5 - Descrição da pesquisa.....	36
3.5.1 - Estudo microbiológico das soluções.....	36
3.5.2 - Estudo hemodinâmico nos animais de experimentação.....	37
3.5.2.1 - Anestesia.....	37
3.5.2.2 - Rapagem dos pelos.....	37
3.5.2.3 - Traçados eletrocardiográficos.....	37
3.5.2.4 - Colocação dos cateteres.....	38
3.5.2.5 - Soluções usadas para estudo hemodinâmico.....	39
3.5.2.6 - Medidas dos parâmetros hemodinâmicos.....	39
4 - MÉTODO ESTATÍSTICO.....	40
5 - RESULTADOS.....	42
6 - DISCUSSÃO.....	54
7 - CONCLUSÃO.....	57
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
9 - FONTES CONSULTADAS.....	62
10 - ANEXOS.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CDC	Center for Disease Control and Prevention/ Centro de Prevenção e Controle de Doenças.
CEEA	Comissão de Ética na Experimentação Animal
CEMIB	Centro Multidisciplinar para Investigação Biológica
cm	Centímetro
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
DC	Débito Cardíaco
DOU	Diário Oficial da União
DP	Desvio padrão
FCM	Faculdades de Ciências Médicas
FDA	Food and Drug Administration – Agência Americana de Controle de Drogas, Medicamentos e alimentos.
FiO₂	Fração inspirada de oxigênio
Hb	Hemoglobina
Htc	Hematócrito
I-A	Instituição A

IB	Instituto de Biologia
I-B	Instituição B
kg	Quilograma
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercúrio
MS	Ministério da Saúde
NPP	Nutrição Parenteral Prolongada
NPT	Nutrição Parenteral Total
paCO₂	Pressão parcial arterial de dióxido de carbono
PAM	Pressão Arterial Média
paO₂	Pressão parcial arterial de oxigênio
PCA	Patient Control Anesthesia – anestesia controlada pelo paciente
pH	Logaritmo negativo de base decimal da concentração de íons hidrogênio
PICC	Cateter Central de Inserção Periférica
PVC	Cloreto de Polivinil
RL	Ringer lactato
RT	Regulamento Técnico

SDRA	Síndrome da Disfunção Respiratória Aguda
SG	Solução Glicosada
SNVS	Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária
SPGV	Solução Parenteral de Grande Volume
T	Temperatura
T1	Tempo 1
T2	Tempo 2
U.S.P	United States Pharmacopeia
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento
*	Estatisticamente significativa
**	Não houve variabilidade
°C	Grau Celsius
Fr	French
G	Gauge

Tabela 1 - Distribuição de frequência dos resultados da esterilidade por Instituição, solução e tempo de coleta.....	43
Tabela 2 - Medidas de posição e dispersão do pH por Instituição, solução e tempo de coleta.....	44
Tabela 3 - Diferença do p valor, da pCO ₂ arterial do animal de experimentação, nos tempos de coleta T 0 a T 120.....	44
Tabela 4 - Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas para o estudo da pO ₂	45
Tabela 5 - Resultados da hemoglobina no tempo inicial (T0) e final (T120).....	46
Tabela 6 - Valores do hematócrito no tempo inicial (T0) e final (T120).....	47
Tabela 7 - Valores médios e desvios padrão da pressão arterial média (PAM) nos tempos T0 a T 120.....	49
Tabela 8 - Resultado dos Valores Médios e desvios padrão do débito cardíaco (DC) nos tempos T0 a T120.....	52

Pág.

Figura 1 - Valores médios da hemoglobina em cada tempo, para cada tipo de solução estudada (I-A e I-B) e tempo de coleta.....	47
Figura 2 - Valores médios de Htc em cada tempo, para cada tipo de solução estudada (I-A e I-B) e o tempo de coleta.....	49
Figura 3 - Valores Médios da PAM em cada tempo, para cada tipo de solução estudada, Instituição (I-A e I-B) e tempo de coleta.....	51
Figura 4 - Medidas de débito cardíaco (DC) em cada instituição, tempo de coleta e tipo de solução.....	53

Quadro 1 -	Resultados dos valores médios e desvios padrão da hemoglobina dos tempos T0 e T120.....	46
Quadro 2 -	Resultado dos valores médios e desvios padrão do hematócrito nos tempos T 0 e T 120.....	48
Quadro 3 -	Resultado dos valores médios e desvios padrão da pressão arterial média (PAM), dos tempos T0 e T 120.....	50
Quadro 4 -	Resultado dos valores médios e desvios padrão do débito cardíaco (DC), dos tempos T0 e T 120.....	52



RESUMO

Com o objetivo de avaliar uma possível contaminação e as alterações do pH nas soluções parenterais de grande volume, armazenadas em almoxarifados das Instituições Hospitalares, analisamos em duas Instituições as soluções de glicose a 5% e de Ringer lactato. Foram coletadas dez amostras de cada solução, sendo cinco para estudo microbiológico e cinco para estudo hemodinâmico em animais de experimentação, a saber: 40 ratos (*Norvegicus albinus*, *Rodentia mamalia*) da linhagem Wistar, acondicionados em gaiolas de propileno apropriadas, divididos em oito grupos de cinco animais cada. Foram também considerados os tempos T1 – quando da chegada das soluções no almoxarifado – e T2 – quinze dias depois da chegada. Os resultados apontaram que duas amostras coletadas de solução glicosada a 5% , T2, Instituição A, não se mantiveram estéreis, havendo também variações significantes do pH em T1 e T2, com exceção da Solução de Ringer lactato (em T2 não houve variabilidade). Todas as soluções apresentaram um pH dentro dos limites normais estipulados pela United States Farmacopéia - USP. Não foi observada alteração hemodinâmica caracterizada como estado hiperdinâmico, no estudo experimental.



ABSTRACT

With the aim of avaliar possible contamination and pH alterations in great volume parenteral solutions, kept in stock rooms of hospitals, the present study sought the analysis in two Institutions (A and B) of 5% glucose and Ringer lactate solutions, with 10 samples collected of each solution, 5 for microbiological study and 5 for haemodynamic study in the trial animals, 40 rats (*Norvegicus albinus*, *Rodentia mamalia*), Wistar lineage, in appropriate polyethylene cages, divided into 8 groups with 5 animals each. Two periods were considered: T1 – when the samples were sent to the stock rooms and T2 – 15 days after their arrival. The results showed that two 5% glucose samples – T2 – Institution A, did not remained sterile, there were significant variances in pH – T1 and T2 , except for Ringer lactate (there was no variance in T2), and pH remained within normal U.S.P. - United states Pharmacopéia – standards in all the solutions.



1 - INTRODUÇÃO

1.1 - HISTÓRIA DA TERAPIA INTRAVENOSA

A história da terapia intravenosa teve um início lento, graças a contribuições individuais de químicos, médicos e engenheiros para os avanços técnicos, e esta prática, como é conhecida nos dias de hoje, teve heróis e heroínas, que estabeleceram marcos na área das Ciências médicas. Quinhentos anos se passaram, desde a descoberta da circulação primária do sangue em 1616 por Sir William Harvey, aos atuais cateteres tuneilizados, implantados em pacientes e as terapias com hemocomponentes (PHILLIPS, 2001).

Os avanços importantes, deste tipo de terapia podem ser resumidos em:

1.1.1 - Renascimento

Em 1616, William Harvey, descobriu a circulação primária do sangue e em 1628, publicou teorias sobre a circulação, consideradas precursoras da moderna terapia intravenosa. Wren em 1660 criou a primeira agulha hipodérmica. Em 1662 Majors, médico alemão injetou soluções impuras em humanos, usando a agulha de Wren, as conseqüências desastrosas desse primitivo trabalho experimental foram combinadas ao fato de que ocorriam infecções nos sítio de injeção, resultando em morte. Denis, em 1667 realizou em Paris, a primeira transfusão sanguínea documentada de um animal para um humano, infundindo sangue de carneiro diretamente na circulação de um menino de 15 anos, que o levou a morte rapidamente. Este fato levou à publicação de um edital pela Igreja e o Parlamento Francês, proibindo qualquer tipo de terapia de transfusão (PHILLIPS, 2001).

1.1.2 - Resumo dos avanços importantes na terapia intravenosa no Século XIX

Na escócia, em 1832 Latta, utilizou soluções salinas por via intravenosa em pacientes portadores de cólera, com muito sucesso. Em 1834 Blundell realizou a primeira transfusão de sangue entre humanos e Claude Bernard nesse mesmo ano realizou experiências injetando solução com açúcar em cães. No final do século XIX, Squibb fundou uma companhia farmacêutica e fabricou produtos em frascos, incluindo talco e éter anestésico (PHILLIPS, 2001).

1.1.3 - Avanços na infusão

Em 1923, Seibert, descobriu a existência de substâncias pirogênicas em água destilada, pois antes desta descoberta houve vários problemas relacionados à presença de pirógenos em soluções. Após a utilização de pesquisas na busca da eliminação desses pirogênios, a administração de soluções parenterais tornou-se mais segura. Até 1925, a solução parenteral de grande volume mais comumente utilizada era a de cloreto de sódio a 0,9%, por tratar-se de solução isotônica compatível com o sangue. Depois de 1925, solução de glicose foi usada amplamente como fonte de calorias em soluções intravenosas, apenas em pacientes em estado grave (PHILLIPS, 2001).

Durante a Segunda Guerra Mundial, os enfermeiros assumiram funções que geralmente eram realizadas por médicos como: injeções, suturas de feridas, mensuração da pressão arterial, coleta de amostras de sangue e administração de terapia de infusão, devido ao menor número de médicos na assistência hospitalar. No Massachusetts General Hospital, os enfermeiros são nomeados como enfermeiros IV (termo utilizado nos Estados Unidos para nomear enfermeiros que possuíam atribuições mais diretamente vinculadas à realização de terapia intravenosa), cujas funções eram administrar soluções, realizar transfusões intravenosas, higienizar e manter dispositivos de infusões e agulhas. Os enfermeiros eram treinados em terapia intravenosa (IV) pelo anestesiológico na sala de cirurgia (PHILLIPS, 2001).

Em 1950, a terapia intravenosa era utilizada para dois propósitos principais: grandes cirurgias e desidratação, quando eram infundidas soluções de glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9% em pacientes cirúrgicos, por aproximadamente três a quatro horas, sendo suspenso o tratamento durante a noite. Menos de 20% dos pacientes hospitalizados recebiam terapia intravenosa (CROSSLEY & MATSEN, 1972).

O momento de mudanças no campo da terapia intravenosa aconteceu nos anos 60, com o aparecimento de uma variedade de soluções comerciais. Em 1963, Stanley Dudrick conduziu o primeiro experimento para determinar definitivamente por quanto tempo era possível, ou não, o uso de nutrição total intravenosa de longa duração (PHILLIPS, 2001).

Em 1963, o experimento de Dudrick foi rapidamente aplicado em pacientes adultos que não sobreviveriam, provavelmente, sem nutrição parenteral total (DUDRICK & RHOADS, 1972).

A ocorrência da epidemia bacteriana por gram-negativos nos Estados Unidos em 1970 e 1971 trouxe à consciência que os fluidos colocados na infusão também são vulneráveis à contaminação (MAKI et al., 1976).

Nos Estados Unidos, em 1986, cerca de 70% de 40 milhões de pacientes hospitalizados que receberam algum tipo de terapia parenteral, esta foi responsável por cerca de 50 a 100 mil casos de septicemia no país (MAKI, 1990).

Os estados septicêmicos clinicamente podem ser de maneira resumida caracterizados, por uma disfunção cardiovascular, pelo aumento do débito cardíaco, associado à redução da resistência vascular sistêmica (FRIEDMAN et al., 1998), definindo-se um padrão hemodinâmico clínico do choque séptico caracterizado por hipotensão refratária à reposição de volume, marcada redução da resistência vascular sistêmica e débito cardíaco elevado (WINSLOW et al., 1973), na dependência da virulência do agente infeccioso e das alterações hemodinâmicas e inflamatórias secundárias. A patogênese da sepse e do choque séptico é extraordinariamente complexa, onde endotoxinas ou exotoxinas e mediadores endógenos atuam conjuntamente provocando disfunção e falência de diversos órgãos, incluindo o coração (PARRILO et al., 1990).

Em relação ao comprometimento cardiovascular, o choque séptico sempre foi considerado o protótipo do choque distributivo, isto é, secundário a profundas alterações na resistência vascular sistêmica, com conseqüente hipotensão e má perfusão tecidual (PARRILO et al., 1990).

A adoção do débito cardíaco como um índice de função sistólica ventricular na sepse é falho, já que é influenciada pela frequência cardíaca, a pré-carga e a pós-carga, as quais estão profundamente alteradas na síndrome séptica (WINSLOW et al., 1973).

Assim sendo a presença de débito cardíaco elevado não representa, necessariamente, função ventricular adequada. Por outro lado, podemos observar alterações fisiopatológicas em conseqüência as alterações estruturais da unidade alvéolo capilar

chamada histologicamente de dano alveolar difuso. Este dano provoca disrupção da barreira endotelial com conseqüente edema pulmonar por hiperpermeabilidade. A deterioração grave na oxigenação e na mecânica pulmonar, conseqüente a este processo é chamado de Síndrome da Disfunção Respiratória Aguda - SDRA (KOLLEF, 1995).

De 1965 a 1978, 28 das 30 epidemias bacterianas relacionadas à infusão intravenosa foram atribuídas aos frascos de infusão contaminados durante a fabricação das soluções (MAKI, 1990).

A proliferação de microrganismos em solução de glicose a 5% é mais comumente relacionada ao grupo *Klebsiellae*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter* e *Serratia*. Em solução de cloreto de sódio a 0,9 % a maioria das bactérias pode proliferar, exceto o fungo *Cândida*, cujas espécies encontram-se em aminoácidos sintéticos e nas soluções de glicose a 25% (MAKI, 1992).

1.1.4 - Resumo dos avanços importantes da terapia intravenosa no Século XX

Em 1923, Seibert descobriu patógenos em água destilada. As práticas de esterilização para terapia intravenosa mudaram. Em 1940, o trabalho de Tocantins e Neil conduziu, ao uso da infusão intraóssea. Foram introduzidos no mercado, a agulha Rochester em 1950 e o cateter venoso central em 1958. Em 1960, teve início o primeiro experimento sobre hiperalimentação em animais, e os cateteres centrais de inserção periférica (PICC) começaram a ser utilizados em unidades de cuidados intensivos. Em 1963, pesquisadores da Universidade da Pennsylvania conduziram o primeiro experimento para determinar o suporte nutricional total de longo prazo, por via intravenosa, realizada por Stanley Dudrick. Em 1972, foi introduzido o conceito de acesso venoso, por cateter implantável e em 1973 foi desenvolvido o primeiro cateter central tuneilizado. No ano de 1976 foram utilizadas emulsões lipídicas para suporte nutricional. Em 1981 o Center for Disease Control and Prevention (CDC) revisou as diretrizes sobre o uso de cateteres intravasculares e em 1982 os reservatórios implantáveis (portocaths) foram desenvolvidos para acessos venosos de longa permanência. Ressurge em 1983 o interesse de infusões intraósseas em crianças, em

1986 o uso de cateter central de inserção periférica e a patient control anesthesia (PCA), e em 1990, a terapia de infusão venosa domiciliar foi estabelecida satisfatoriamente (PHILLIPS, 2001).

A administração de soluções intravenosas exige uma atenção cuidadosa às condições de apresentação do frasco, transparência, mudanças de coloração ou flutuações de partículas no líquido, presença de vazamento, rótulos borrados, data de validade. É necessário que se proceda à checagem de vazamento, apertando o frasco antes de abri-lo, e a uma inspeção visual, para verificar se as soluções são cristalinas, garantindo a segurança do paciente (PHILLIPS, 2001).

1.2 - DEFINIÇÕES

“Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV) são soluções em base aquosas, estéreis, apirogênicas, acondicionadas em um recipiente único de 100 mL ou maior e esterilizadas terminalmente. Inclui-se nesta definição tanto as soluções para administração intravenosa quanto às destinadas à irrigação ou à diálise peritoneal. O termo” Parenteral de Grande Volume “não inclui nenhum produto de origem biológica” (BRASIL, 1997).

Trata-se, portanto, de medicamento popularmente conhecido como soro, destinado à reposição de perdas eletrolíticas ou energéticas em pacientes em geral. As chamadas soluções básicas são soluções hidratantes e energéticas, cuja finalidade é a reposição da água e de sais do organismo, tais como: glicose, cloreto de sódio e outros. Apresentam-se em diferentes concentrações e volumes, sendo os mais comuns: 250 mL, 500 mL e 1000 mL, nas concentrações de glicose a 5%, glicose a 10%, glicofisiológico (glicose a 5% e cloreto de sódio a 0,9%), cloreto de sódio a 0,9%, Ringer simples e Ringer lactato. As soluções especiais são indicadas para nutrição intensiva de pacientes (principalmente no pré e pós-operatório) com impossibilidade de nutrição pela via digestiva e em pacientes com comprometimento da função renal e/ou hepática. Dentro deste grupo de soluções, temos também as plasmáticas, cuja finalidade é substituir parte do sangue

humano em situações específicas, tais como a normalização do volume e ou fluxo sanguíneo, pela reposição dos elementos constituintes do sangue. Outra classificação tem como base o uso clínico, a saber: solução de irrigação, solução de diálise peritoneal e solução oftálmica esterilizada.

Nas soluções parenterais não se permite o uso de conservantes e/ou aditivos. Estas incluem as preparações para nutrição básica, para restauração do equilíbrio hidro-eletrolítico, para reposição de fluidos, e para usos mais complexas, como as soluções parenterais de nutrição total ou prolongada, também chamadas NPT e NPP, respectivamente (KING et al., 1987).

1.3 - TIPOS DE EMBALAGENS

As Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV) apresentam-se em diferentes formas de embalagem, sendo que, no Brasil encontramos três tipos disponíveis: frasco de vidro, ampola de polietileno rígida e bolsa plástica flexível de cloreto de polivinil, em sistema fechado (BRASIL, 1997).

1.4 - BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

Os procedimentos de Boas Práticas de Fabricação (BPF), incluem a padronização de procedimentos de controle e qualidade, as condições de instalações de uma empresa, seus equipamentos e respectiva manutenção, os aspectos e as condições de armazenamento tendo como objetivo garantir que o produto cumprirá as especificações estabelecidas com relação à sua atividade, pureza, eficácia e inocuidade (BRASIL, 1997).

O fabricante deve dispor de pessoal qualificado, em quantidade suficiente para que todas as operações sejam realizadas corretamente. São necessários reciclagem e treinamento periódico, para que todos desempenhem suas atividades a contento, cumprindo as BPF. Os programas de treinamento devem ser contínuos e documentados, as metodologias e especificações devem estar fundamentadas, em primeiro lugar, na Farmacopéia Européia; em segundo, na Farmacopéia Americana; e, por último, nas Farmacopéias dos países do MERCOSUL (BRASIL, 1997).

Os reservatórios de água devem ser devidamente protegidos, para que não haja contaminação por microrganismos, insetos ou aves, com construção a partir de material adequado e impermeabilizado, para evitar infiltrações e facilitar limpezas periódicas e inspeções (BRASIL, 1997).

A fonte mais comum e de maior importância na contaminação da solução parenteral é a sua água de preparo (PENNA et al., 1999) que, embora não apresente condições de cultivo de microrganismos, pode ocorrer contaminação através de agentes presentes no ar e no material particulado transportado pelo mesmo (REMINGTON, 1990).

Os procedimentos de controle do ar e da água devem ser escritos e aprovados pelo Controle de Qualidade da empresa e a inspeção deve ser programada periodicamente (BRASIL, 1997).

O ar, por transportar material particulado, é o principal contaminante da água de preparo da solução parenteral e, conseqüentemente, seu principal fator produtor de pirogênicos (HERLIN et al., 1998).

Os procedimentos com relação ao recebimento, identificação, estocagem, manipulação, ensaios e aprovação ou rejeição de matérias-primas e materiais de acondicionamento devem ser detalhadamente descritos. As matérias-primas e materiais de acondicionamento devem ser manipulados e estocados de modo a evitar contaminação, não entrando em contato com o piso, e adequadamente posicionados de modo a permitir a limpeza e inspeções. Os lotes de matéria-prima e de material de acondicionamento devem ser identificados com códigos distintos e também quanto às suas respectivas situações: quarentena, aprovada ou rejeitada. Na recepção e estocagem, cada lote deve ser examinado quanto a rótulo, conteúdo e possíveis danos em sua embalagem (BRASIL, 1997).

Os testes microbiológicos envolvidos na garantia de qualidade do produto devem ser realizados em laboratório de microbiologia industrial, onde são realizados testes em produtos farmacêuticos. Não se indica laboratório de análises clínicas, por tratar-se de um ambiente altamente contaminado, devido ao tipo de material que rotineiramente analisa (AKERS, 1985).

1.5 - CONDIÇÕES DE ESTOCAGEM

As soluções parenterais de grande volume devem ser estocadas em local seco e limpo, livres de insetos e roedores, e devem cumprir as indicações para o empilhamento das caixas e paletes, para que não haja alteração da identidade, composição e pureza do produto (BRASIL, 1997).

As soluções intravenosas que possuem um pH entre 3,0 e 6,0, ajudam a prevenir a caramelização durante a esterilização e a manter a estabilidade. A solução de glicose tem um pH de 3,5 a 6,5 ou mais baixo, enquanto a solução salina o pH é de 5,5 (United States Pharmacopeia, 1995). O pH diminui com a estocagem; o valor de pH de 3,4 tem sido encontrado em solução de glicose com prazo de validade ultrapassado (HECKER, 1988).

Os profissionais devem estar cientes dos fatores de risco, bem como das técnicas de prevenção, para evitar danos ao paciente.



2 - OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo avaliar a possível contaminação e alterações do pH das soluções parenterais de grande volume (SPGV), a saber: solução glicosada a 5% e solução de Ringer lactato, armazenadas nos almoxarifados de Instituições Hospitalares (A e B), em frascos de cloreto de polivinil (PVC) rígido, no período do início do armazenamento e quinze dias após o início do armazenamento.



3 - MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho experimental obteve a aprovação, de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação animal (COBEA), pela Comissão de Ética para Experimentação Animal (CEEa) – IB – UNICAMP - protocolo nº 211-2.

A experimentação animal foi desenvolvida nos laboratórios de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas e a análise de esterilidade e o pH das soluções no laboratório Industrial de análises microbiológicas ¹

3.1 - ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Foram utilizados 40 Ratos (*Norvegicus albinus*, *Rodentia mamalia*) da linhagem Wistar, fornecidos pelo Centro Multidisciplinar para Investigação Biológica (CEMIB) da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, machos, adultos, com peso entre 300 e 350g e com cerca de dois meses de idade.

Os animais foram acondicionados em gaiolas de polipropileno apropriadas, no biotério de Manutenção, dos Laboratórios de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental, alimentados com ração NUVILAB-CR1® NUVITAL NUTRIENTES Ltda e água filtrada *adlibitum*. Este biotério é climatizado e com controle de fotoperíodo, de 12 horas claro e 12 horas escuro.

3.2 - SOLUÇÕES ESTUDADAS

Os animais foram divididos em oito grupos de cinco animais cada. Foram considerados: Instituição A (I-A) e Instituição B (I-B); o tempo T1 - o momento de chegada das soluções no almoxarifado; e T2 - quinze dias depois, para ambas as Instituições.

¹ Laboratório Industrial – Labservice Oswaldo Cruz – São Paulo SP.

I-A: T1 - 5 animais para solução glicosada 5% - 5 frascos

5 animais para solução de Ringer lactato – 5 frascos

I-A: T2 - 5 animais para solução glicosada 5% - 5 frascos

5 animais para solução de Ringer lactato – 5 frascos

I-B: T1 - 5 animais para solução glicosada 5% - 5 frascos

5 animais para solução de Ringer lactato – 5 frascos

I-B: T2 - 5 animais para solução glicosada 5% - 5 frascos

5 animais para solução de Ringer lactato – 5 frascos

Foram escolhidas as soluções de glicose a 5% e solução de Ringer lactato, em frascos de cloreto de polivinil (PVC) rígido, de 500 mL, no total de 40 frascos.

As coletas das amostras foram realizadas de maneira aleatória, em dois tempos diferentes, sendo o Tempo 1 (T1) o dia da chegada das soluções nos almoxarifados e o Tempo 2 (T2), quinze dias após.

Em cada tempo foram coletadas dez frascos fechados de 500 mL de solução glicosada a 5 % e 10 frascos fechados de 500 mL de solução de Ringer lactato, sendo cinco frascos de cada solução para estudo microbiológico e cinco frascos para estudo hemodinâmico no animal de experimentação.

Nas coletas realizadas no Tempo 2 (T2), as soluções pertenciam ao mesmo lote do Tempo 1 (T1). O tempo de quinze dias foi definido pela rotatividade desses tipos de soluções nos almoxarifados, mantendo-se assim o mesmo lote.

3.3 - ESCOLHA DO TIPO DE EMBALAGEM

A escolha do tipo de embalagem definiu-se de acordo com a disponível nas Instituições, sendo que as embalagens em frascos de cloreto de polivinil (PVC) rígido, foram as que no momento da opção mantinham-se em comercialização por mais tempo, pelas Instituições.

3.4 - ESCOLHA DAS INSTITUIÇÕES

Foram escolhidos duas Instituições Hospitalares do Interior do estado de São Paulo, ambas de grande porte, que mantinham as mesmas condições aparentes de estocagem, os mesmos tipos de embalagens e o mesmo tempo de permanência das soluções nos almoxarifados. As Instituições foram classificadas em Instituição A (I-A) e Instituição B (I-B). O volume de Soluções estocadas pela Instituição A era o dobro do estocado pela Instituição B, justificando uma maior demanda de atendimento pela Instituição A.

3.5 - DESCRIÇÃO DA PESQUISA

Foram realizados paralelamente dois estudos:

- Estudo microbiológico das soluções
- Estudo hemodinâmico no animal de experimentação

3.5.1 - Estudo microbiológico das soluções

Foi realizado teste de esterilidade e medido o pH das soluções, em laboratório Industrial de Análises Microbiológico.*

As amostras coletadas do mesmo lote das soluções de glicose a 5% e das soluções de Ringer lactato foram identificadas, em rótulos próprios, contendo: a identificação do produto, volume, data de fabricação, data de validade, número do lote, código de identificação da Instituição e tempo de coleta, mantendo-se as condições de transporte apropriadas.

Foram considerados dois tempos de coletas, sendo o Tempo 1 (T1) o momento de chegada das soluções nos almoxarifados e o Tempo 2 (T2) quinze dias depois. Esse segundo tempo foi definido de acordo com a rotatividade dos produtos nos almoxarifados das Instituições, conforme definido anteriormente.

* Labservice Oswaldo Cruz – São Paulo.

3.5.2 - Estudo hemodinâmico nos animais de experimentação

3.5.2.1 - Anestesia

Foram efetuadas punções venosas na região caudal dos animais de experimentação, com scalp® número 23, e a indução anestésica com pentobarbital sódico a três por cento (Hypnol - Fontoveter®). Esse anestésico era diluído em solução fisiológica a 0,9%. A dose empregada foi de 30 miligramas por quilo, aplicada através de seringa de plástico de cinco mililitros, marca Nipro®. O plano anestésico foi determinado de acordo com o reflexo respiratório e com a tonicidade muscular apresentado pelos animais durante a anestesia e o procedimento experimental. O plano ideal era atingido quando o rato mantinha respiração regular e apresentava flacidez da tonicidade muscular esquelética.

Para eventual manutenção desse plano e na necessidade de administrar doses suplementares de anestésico durante o procedimento experimental, manteve-se o scalp® fixado na veia da cauda do animal, acoplado à seringa com substância pentobarbital. Os animais anestesiados eram mantidos em aquecimento, por manta térmica, em posição supina.

3.5.2.2 - Rapagem dos pelos

Após anestesia foram realizadas as rapagens dos pelos, nas regiões da face lateral direita, do pescoço e região inguinal direita, para colocação dos cateteres de polietileno na veia jugular externa e artéria femoral direita.

3.5.2.3 - Traçados eletrocardiográficos

Os traçados eletrocardiográficos foram captados através de agulhas metálicas, introduzidas nas extremidades dos membros superiores e inferiores dos animais de experimentação.

3.5.2.4 - Colocação dos cateteres

Foi cateterizada, após dessecção sob visão direta, a artéria femoral direita, com cateter 24G, conectado a torneira de três vias, ligada a um tubo extensor de polietileno e conectado a um eletromanômetro e a um polígrafo biomonitor para registros.

As medidas da pressão arterial foram feitas com o animal em posição supina, com a calibração do equipamento, em zero, tendo como base à linha axilar média.

A via arterial além de ser utilizada para coleta de sangue do animal, para realização dos exames de hemogasometria e oximetria, foi utilizada para a retirada de sangue total, em um volume correspondente a 7% do peso corpóreo do animal.

Segundo McGUILL e ROWN (1989), recomendam calcular volume de sangue baseado em peso corpóreo para determinar o volume de sangue em animais de pesquisas. Isto é obviamente mais prático do que medir o volume de sangue de cada animal individualmente, mas há limites para fazer o cálculo. Por exemplo, uma estimativa de volume de sangue para algumas espécies, pode não refletir diferenças entre raças individuais ou variações devido à idade, tamanho ou doença.

Para LAWSON e GALA, (1974) informam a retirada de 7% de peso corpóreo, de sangue total e dentro de vinte minutos, não há mudanças quando o sangue retirado foi substituído por solução salina.

O volume de sangue retirado de um rato é mais seguro a 6% de seu peso corpóreo (ALTMAN e DITTMER, 1974); (BREZNOK e STRACK, 1982) e (JAIN, 1986).

Foi introduzido um cateter de polietileno, sob visão direta, na veia jugular externa direita, posicionado no átrio direito pela análise da curva de pressão obtida, para a medida do débito cardíaco e infusão da solução em estudo.

Foi introduzido na artéria carótida comum direita um microprobe 1.5 Fr (*Columbus Instrument*) e sua ponta posicionada aproximadamente na crossa da artéria aorta, para medida do débito cardíaco, realizado pela técnica de termodiluição.

Após instalação dos cateteres, os animais passaram por um período de estabilização de dez minutos.

3.5.2.5 - Soluções usadas para o estudo hemodinâmico

Foi realizado um estudo duplo cego, os frascos das soluções de glicose a 5% e as soluções de Ringer lactato foram numeradas, e sorteadas no momento da infusão no animal, sendo este controle feito por uma primeira pessoa, sem que a segunda soubesse o que estava sendo infundido, até o final de cada experimento.

3.5.2.6 - Medidas dos parâmetros hemodinâmicos

Após os dez minutos de estabilização foi realizada no animal de experimentação uma medição de controle (T0): débito cardíaco, eletrocardiograma e uma coleta de cerca de 0,4 ml de sangue, para hemogasometria e oximetria.

Em seguida, foi retirado o volume de sangue correspondente a 7% do peso corpóreo do animal, pela via arterial, e infundida a quantia de duas vezes o volume de sangue retirado, da solução em estudo, na velocidade de 1 mL por minuto, na via venosa posicionada no átrio direito.

A cada 30 minutos, eram registrados: a pressão arterial, o eletrocardiograma e o débito cardíaco e coletadas as amostras de sangue para hemogasometria e oximetria, procedimentos repetidos a cada 30 minutos, até completar 120 minutos.

Ao final desse tempo, os cateteres foram retirados e as incisões suturadas, por planos da pele do animal, com fio de sutura de polipropileno 4-0, e os animais mantidos em observação por 24 horas em gaiolas apropriadas. Após 24 horas foi observado que os animais, mantiveram-se ativos, não apresentaram sinais que pudessem ser interpretados como quadro infeccioso. Os animais não foram utilizados para novos experimentos, sendo os mesmos sacrificados com anestésico intravenoso.



4 - MÉTODO ESTATÍSTICO

A metodologia estatística empregou a análise descritiva, através de tabelas de frequência para as variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para as variáveis contínuas.

O teste Exato de Fisher foi utilizado para comparação de proporções e o de Mann-Whitney para comparação de medidas contínuas.

Para explicar a variabilidade das medidas mencionadas acima, em função dos fatores Instituição, solução e coleta, foi utilizada a análise de variância e, para os fatores Instituição, solução, coleta e tempo, a análise de variância com medidas repetidas.

Para comparação das médias entre os fatores foi utilizado o teste t de Student, sendo que para comparar os tempos usou-se o teste de perfil por contrastes. O nível de significância adotado foi de 5%.



5 - RESULTADOS

O estudo realizado com as soluções da Instituição A e da Instituição B apontou o perfil bioquímico e microbiológico das soluções de glicose a 5% e soluções de Ringer lactato, comparando-se os resultados de esterilidade e pH por instituição e tempo de coleta.

As cinco amostras de soluções de Ringer lactato, coletadas das instituições A e B, nos tempos de coleta T1 e T2 mantiveram-se estéreis.

Quanto às cinco amostras de soluções de glicose a 5% coletadas nas instituições A e B, todas se mantiveram estéreis no tempo de coleta T1, sendo que no tempo de coleta T2, na instituição A, três mantiveram-se estéreis e duas não estéreis, e na instituição B as cinco amostras coletadas mantiveram-se estéreis.

O resultado de esterilidade das soluções e o seu tempo de coleta nas Instituições Hospitalares podem, ser observadas na tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição de freqüência dos resultados da esterilidade por Instituição, solução e tempo de coleta.

Inst.	Solução	Tempo de coleta	Nº de amostras	Estéril	Não Estéril
I-A	SG	1	5	5	0
		2	5	3	2
	RL	1	5	5	0
		2	5	5	0
I-B	SG	1	5	5	0
		2	5	5	0
	RL	1	5	5	0
		2	5	5	0
Total			40	38	02

No estudo comparativo do pH das soluções entre as Instituições, as soluções de Ringer lactato, no tempo de coleta T1, apresentaram uma variação: p igual 0.0079, sendo que no tempo de coleta T2 não houve variação. Quanto às soluções de glicose a 5% nos tempos T1 e T2, apresentaram uma variação, mantendo o p igual 0.0079.

A tabela 2 mostra o resultado da média e desvio padrão, das medidas do pH das soluções em cada Instituição, e o tempo de análise.

Tabela 2 - Medidas de posição e dispersão do pH por Instituição, solução e tempo de coleta.

Inst.	Solução	Tempo de coleta	Nº de amostras	Média	Desvio padrão
I-A	SG	1	5	6.6	0.04
		2	5	6.8	0.12
I-A	RL	1	5	6.6	0.05
		2	5	4.0	0.05
I-B	SG	1	5	5.8	0.07
		2	5	5.9 **	0.00
I-B	RL	1	5	4.9	0.08
		2	5	4.8	0.04

** Não houve variabilidade

No estudo da pCO₂ arterial do animal de experimentação, apenas o efeito do tempo foi significativo. No tempo de 0x30, p igual 0.0146 e nos tempos de 0x60 a 0x120, p menor 0.0001*; conforme mostra a tabela 3.

Tabela 3 - Diferença do p valor, da pCO₂ arterial do animal de experimentação, nos tempos de coleta T 0 a T 120.

Tempo de Coleta	Valor de p
0 x 30 min	= 0.0146
0 x 60 min	< 0.0001
0 x 90 min	< 0.0001
0 x 120 min	< 0.0001

No estudo da pO₂ arterial do animal de experimentação não se observou variação significativa, conforme mostra a tabela 4.

Tabela 4 – Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas para o estudo da pO₂

Análise de variância com medidas repetidas Testes de hipóteses para os efeitos principais e interações		
Fonte de Variação	Valor F	p-valor
INST	2.19	0.1512
SOLUCAO	1.19	0.2857
INST*SOLUCAO	2.47	0.1283
COLETA	0.16	0.6944
INST*COLETA	3.12	0.0892
SOLUCAO*COLETA	2.26	0.1446
INST*SOLUCAO*COLETA	1.40	0.2479

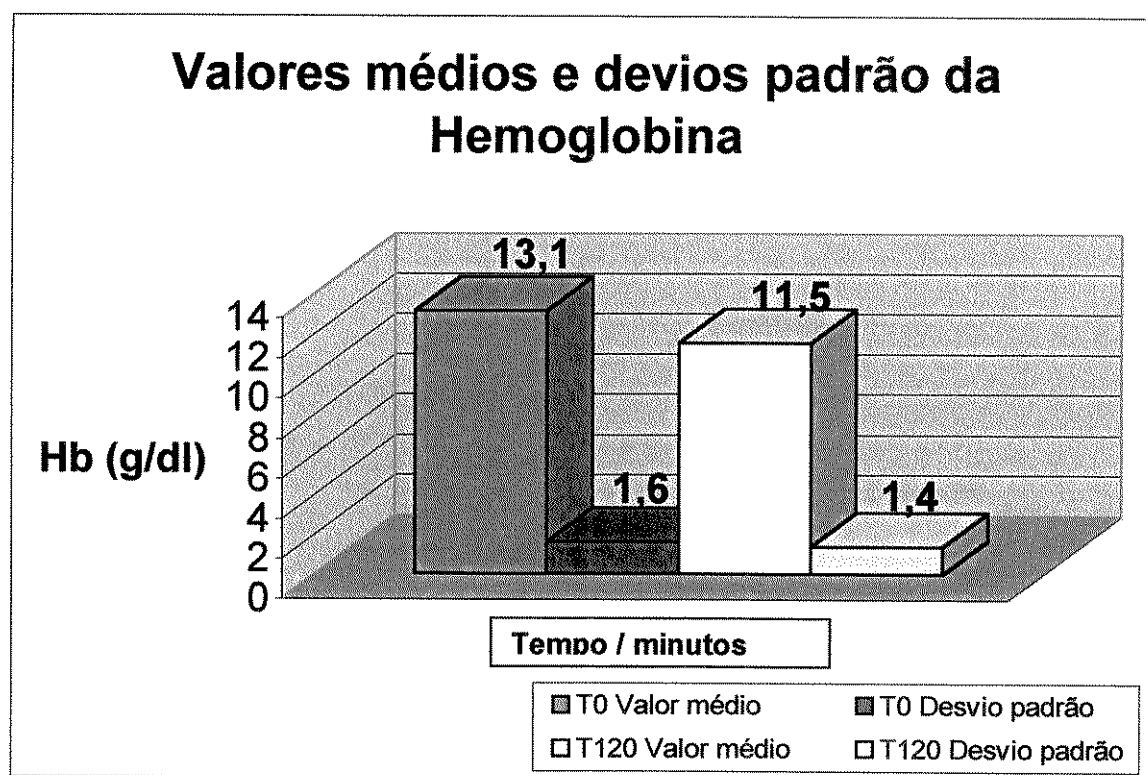
Análise de variância com medidas repetidas Testes de hipóteses para os efeitos repetidos e interações		
Fonte de Variação	Valor F	p-valor
Tempo	1.61	0.1764
Tempo*INST	1.87	0.1215
Tempo*SOLUÇÃO	0.40	0.8059
Tempo*INST*SOLUÇÃO	1.40	0.2404
Tempo*COLETA	0.11	0.9796
Tempo*INST*COLETA	0.82	0.5177
Tempo*SOLUÇÃO*COLETA	0.13	0.9724
Tempo*INST*SOLUÇÃO*COLETA	0.88	0.4802
Nenhum efeito foi significativo.		

A dosagem de hemoglobina nos animais de experimentação utilizados, a média inicial (T0) foi de 13,1 g/dl ± 1,6 e, para final (T120), foi de 11,5g /dl ± 1,4.

O quadro 1- mostra os resultados dos valores médios e desvios padrão da hemoglobina nos dois tempos (T 0 e T 120), e a Tabela 5 os resultados da hemoglobina nos tempos T0 e T 120.

Tabela 5 - Resultados da hemoglobina no tempo inicial (T0) e final (T120).

Tempos de coleta	Valores da hemoglobina
T0	12,8; 13,7; 13,8; 10,7; 12,4; 12,4; 11,6; 10,8; 14,0; 14,2; 14,6; 14,5; 13,5; 14,3; 15,3; 15,4; 13,2; 15,5; 12,5; 14,5; 10,8; 13,4; 11,2; 11,7; 9,3; 12,9; 12,1; 12,2; 11,7; 11,9; 13,6; 13,9; 14,5; 9,0; 12,4; 15,5; 14,1; 14,4; 15,3; 15,4.
T 120	9,7; 12,9; 11,7; 10,3; 10,7; 10,2; 11,0; 10,9; 12,3; 14,2; 12,4; 13,5; 13,5; 12,7; 13,9; 13,2; 12,6; 12,2; 10,9; 12,7; 10,2; 10,2; 11,5; 10,4; 8,8; 10,8; 9,8; 10,1; 10,5; 11,4; 11,4; 12,8; 13,3; 8,5; 11,6; 12,1; 13,0; 9,9; 12,8; 10,6.



Quadro 1 - Resultados dos valores médios e desvios padrão da hemoglobina dos tempos T0 e T120.

A Figura 1 mostra os valores médios de Hb em cada tempo, soluções estudadas nas Instituições (I-A e I-B) e tempo de coleta.

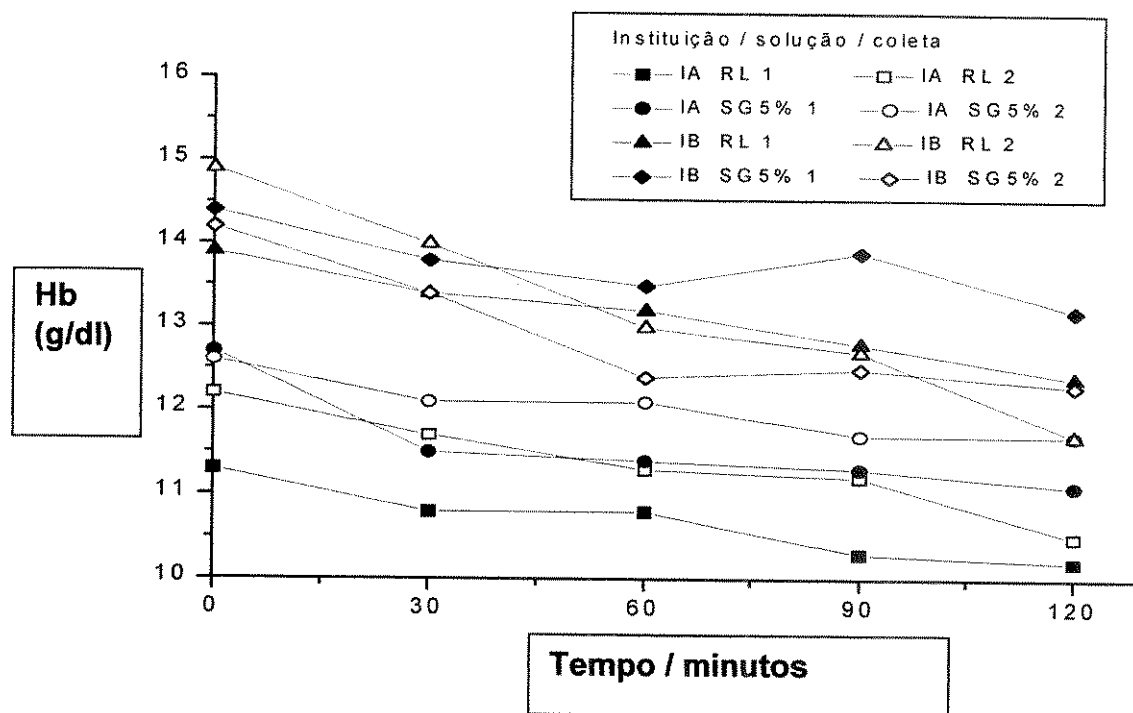


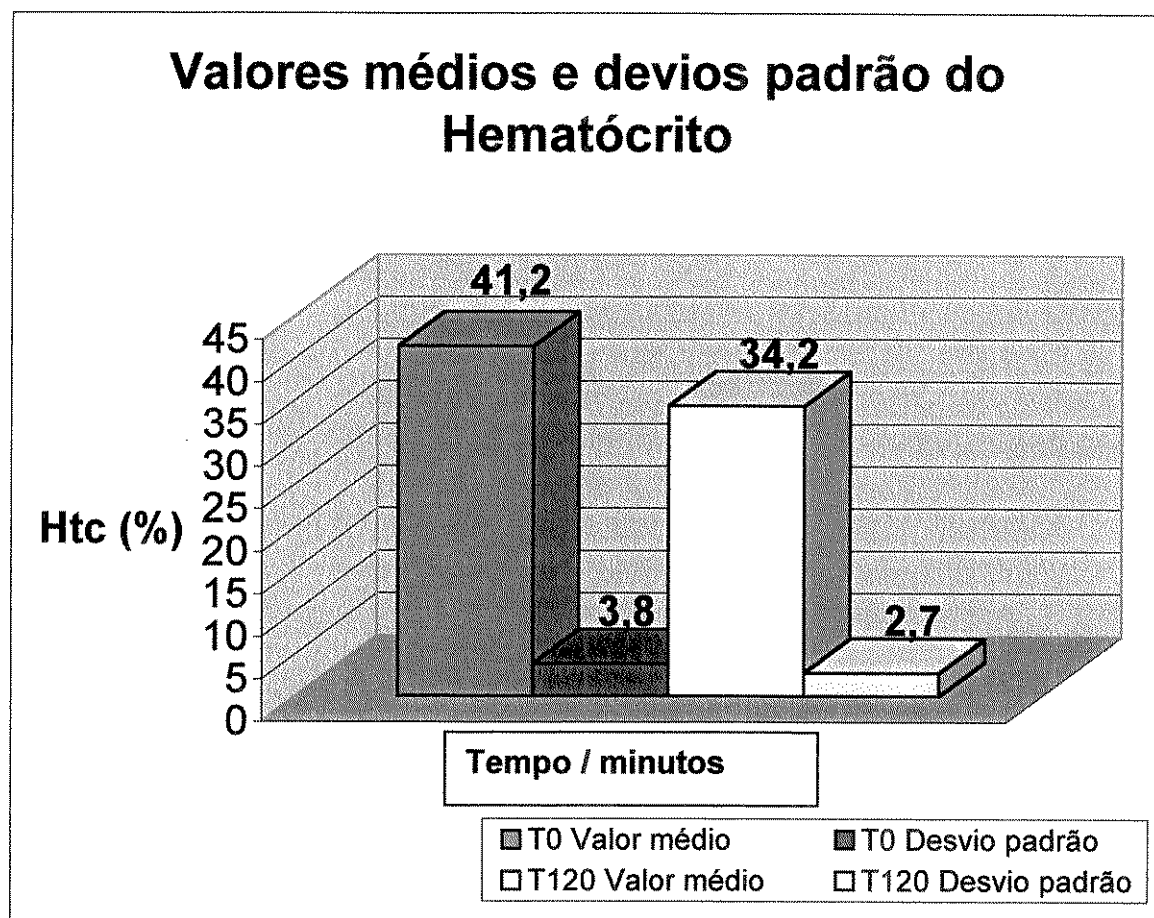
Figura 1 - Valores médios da hemoglobina em cada tempo, para cada tipo de solução estudada (I-A e I-B) e tempo de coleta.

A tabela 6 mostra os valores do hematócrito dos animais de experimentação para o estudo das soluções, I-A e I-B.

Tabela 6 - Valores do hematócrito no tempo inicial (T0) e final (T120).

Tempos de coleta	Valores do hematócrito
T0	46; 49; 47; 40; 42; 37; 37; 39; 38; 40; 40; 39; 39; 43; 39; 40; 47; 36; 45; 38; 48; 39; 43; 44; 43; 42; 41; 42; 41; 37; 41; 43; 37; 48; 41; 46; 42; 45.
T 120	33; 34; 39; 35; 36; 35; 38; 34; 29; 36; 33; 34; 35; 34; 37; 28; 36; 34; 31; 35; 39; 35; 28; 38; 32; 34; 35; 38; 29; 33; 35; 32; 33; 36; 37; 25; 35; 28.

O quadro 2 mostra o valor médio e o desvio padrão inicial (T0) do hematócrito, de $41,2 \pm 3,8$ e o valor final (T120), de $34,2 \pm 2,7$.



Quadro 2 - Resultado dos valores médios e desvios padrão do hematócrito nos tempos T 0 e T 120.

A Figura 2 mostra os valores médios de Htc em cada tempo nas soluções estudadas (I-A e I-B) e o tempo de coleta.

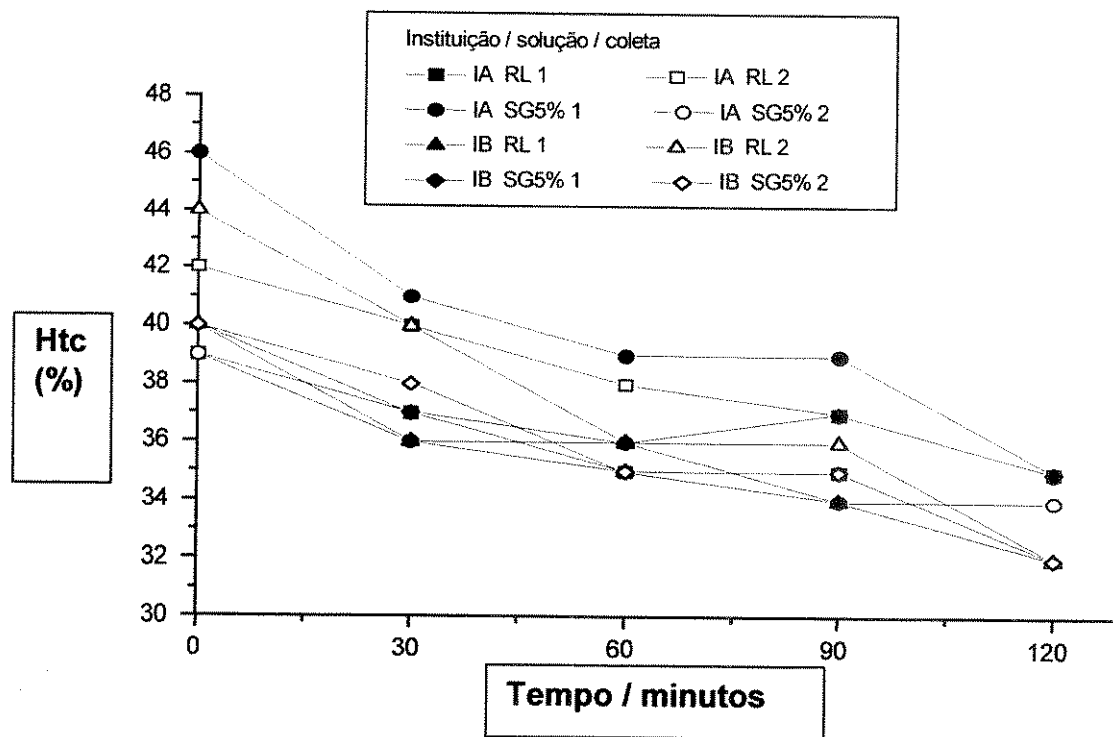


Figura 2 - Valores médios de Htc em cada tempo, para cada tipo de solução estudada (I-A e I-B) e o tempo de coleta.

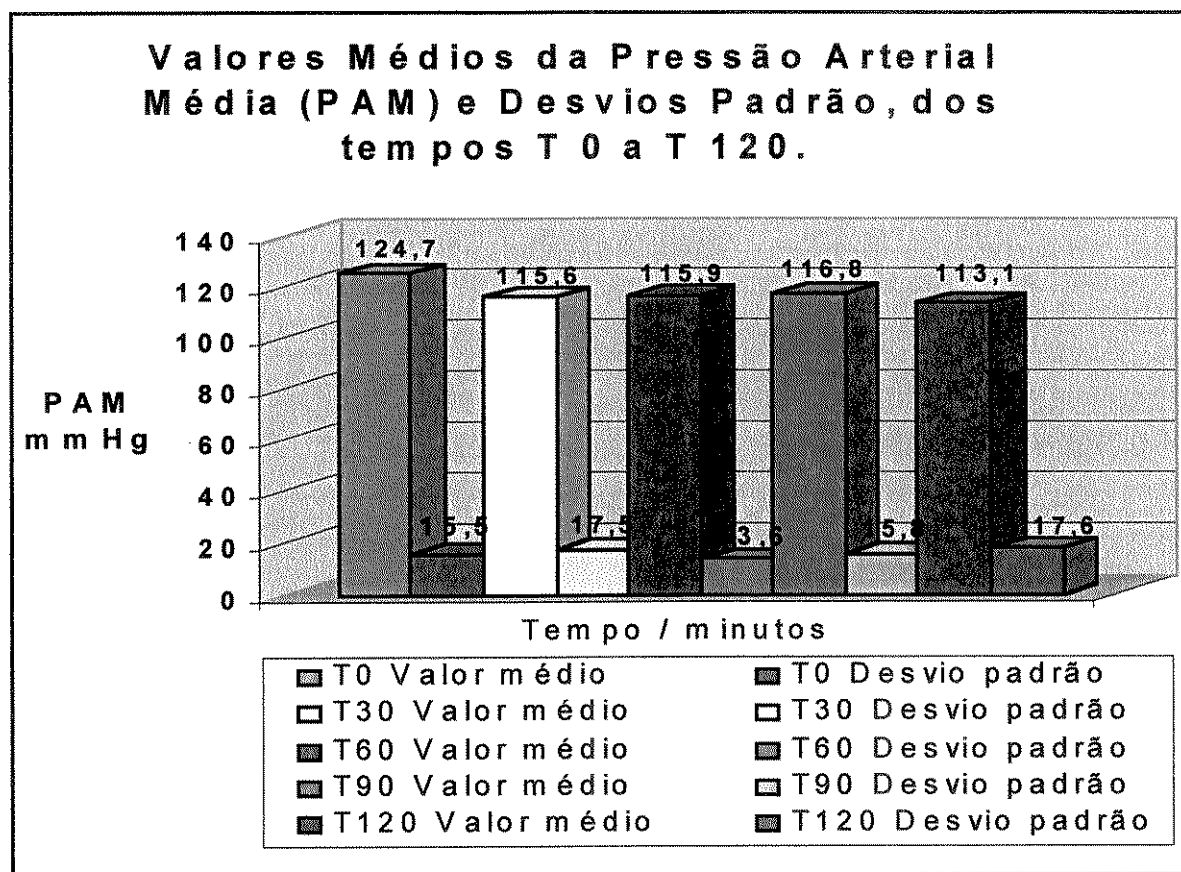
Nas medições de Pressão Arterial Média (PAM) nos animais de experimentação utilizados para o estudo das soluções das Instituições (I-A e I-B) houve diferença entre os tempos: 0x30: p igual 0,0045; 0x60: p igual 0.0066; 0x90: p igual 0.0065; 0x120: p igual 0. 0004, com a diferença entre os tempos sendo p igual 0,0029*.

A tabela 7 mostra as médias e os desvios padrão nos tempos T0 a T120 da PAM dos animais de experimentação.

Tabela 7 - Valores médios e desvios padrão da pressão arterial média (PAM) nos tempos T0 a T 120.

Tempo	T0	T 30	T 60	T 90	T 120
Média	12,7	115,6	115,9	116,8	113,1

O quadro 3 mostra os valores médios e os desvios padrão da Pressão Arterial Média (PAM), dos tempos T 0 a T 120.



Quadro 3 - Resultado dos valores médios e desvios padrão da pressão arterial média (PAM), dos tempos T0 e T 120.

A Figura 3 mostra os valores médios da PAM em cada tempo, soluções estudadas, Instituições (I-A e I-B) e o tempo de coleta.

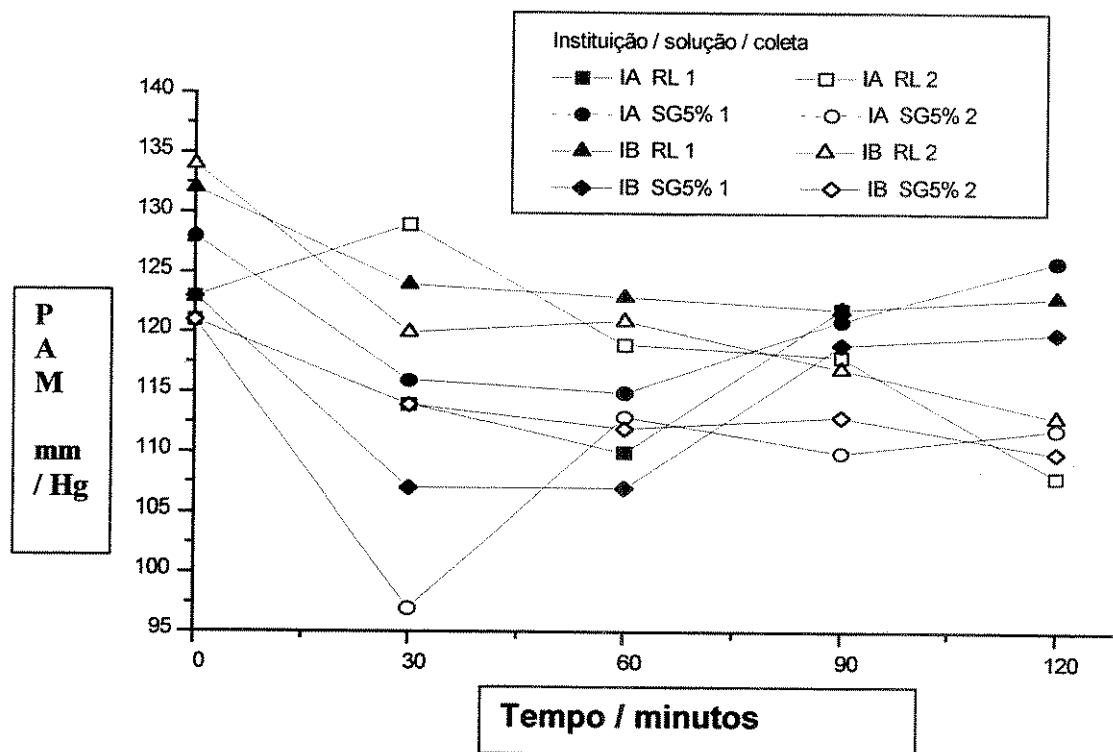


Figura 3 - Valores Médios da PAM em cada tempo, para cada tipo de solução estudada, Instituição (I-A e I-B) e tempo de coleta.

As medidas do débito cardíaco nos animais de experimentação utilizados para o estudo das soluções das Instituições mostram haver diferença significativa entre os tempos T 0 a T 120, a saber, p igual 0.0016*.

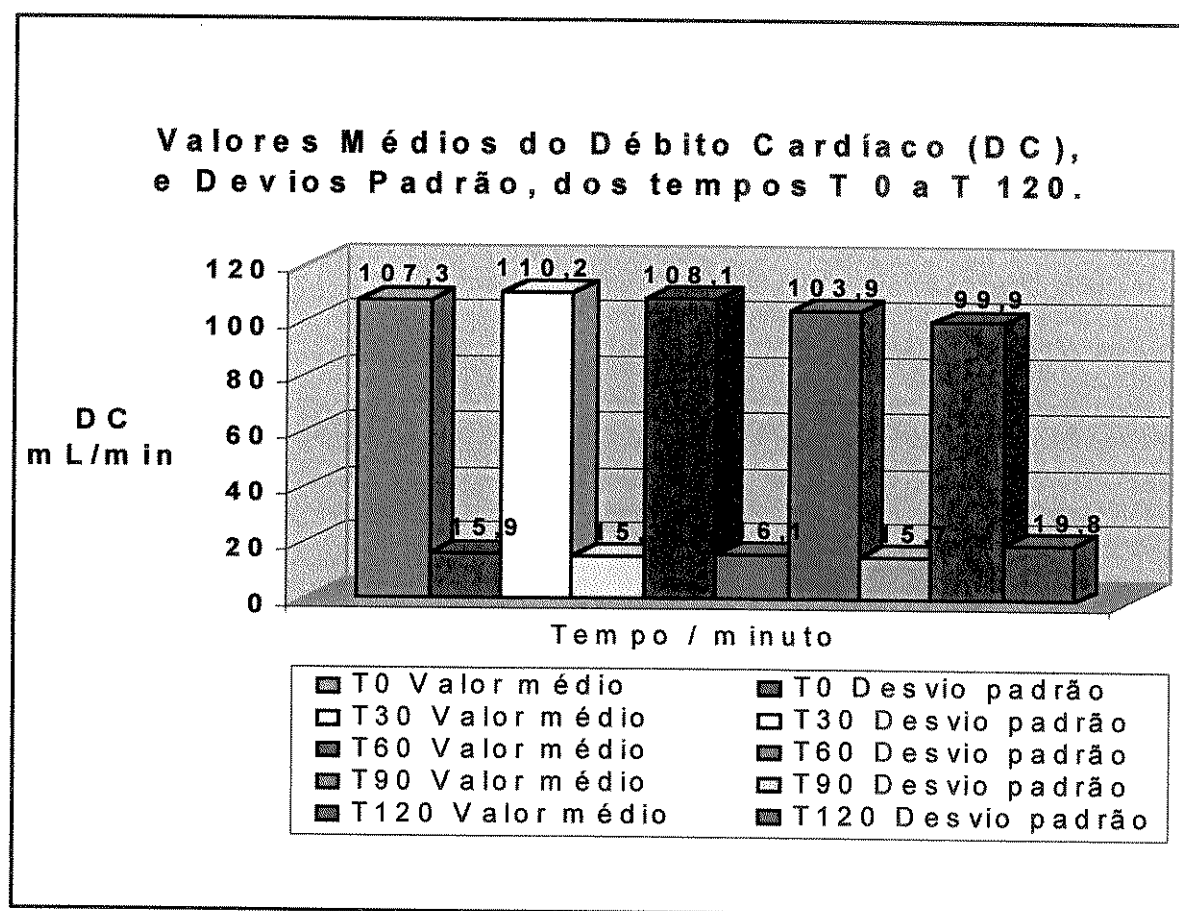
A média inicial (T0) foi de 107.3 mL/min $\pm$ 15,9 e na média final das medidas o valor foi de 99.9mL/min $\pm$ 19,8.

A Tabela 8 mostra as médias e os desvios padrão do débito cardíaco (DC), nos tempos T0 a T 120.

Tabela 8 - Resultado dos Valores Médios e desvios padrão do débito cardíaco (DC) nos tempos T0 a T120.

Tempo	T0	T 30	T 60	T 90	T 120
Média	107.3	110.2	108.1	103.9	99.9
DP	15.9	15.3	16.1	15.7	19.8

O quadro 4 mostra os valores médios e os desvios padrão do Débito Cardíaco (DC), dos tempos T 0 a T 120.



Quadro 4 - Resultado dos valores médios e desvios padrão do débito cardíaco (DC), dos tempos T0 e T 120.

A Figura 4 mostra as medidas de débito cardíaco em cada Instituição, tempo de coleta e tipo de solução.

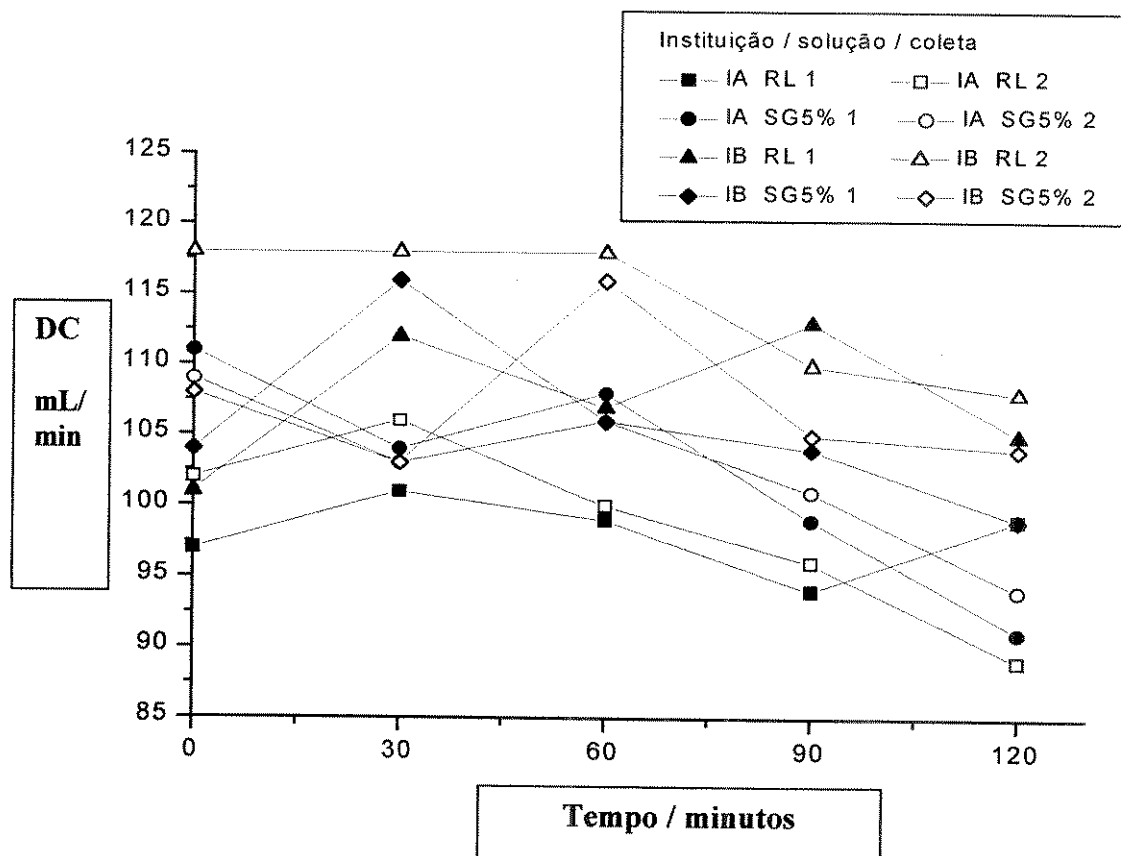


Figura 4 - Medidas de débito cardíaco (DC) em cada instituição, tempo de coleta e tipo de solução.



6 - DISCUSSÃO

O uso da terapia intravenosa ocorre em aproximadamente 90% dos pacientes hospitalizados, expondo-os a um risco de apresentarem complicações a ela associada (PHILLIPS, 2001).

As soluções parenterais de grande volume, pela sua importância e uso nas Instituições hospitalares, devem ser estocadas e manipuladas dentro das mais rígidas regras de segurança, para que sejam preservadas a composição e a pureza do produto (BRASIL, 1997).

A esterilidade é a mais importante e absolutamente essencial característica de um produto para uso parenteral. Implicar na ausência total de microrganismos viáveis é um termo absoluto, isto é, um produto é estéril ou não, sem estados intermediários (FERNANDES, 2000).

A importância fundamental dos testes de esterilidade não é a de controlar a qualidade das soluções sob análise e, por se tratar de soluções extemporâneas, acarreta a impossibilidade de testar o produto antes de aplicá-lo ao paciente. Os resultados dos testes de esterilidade de um determinado lote não significam que todas as unidades foram testadas, mas apenas uma pequena amostra de todo um lote é analisada, levando, portanto, a um resultado estatístico (SEIDEL, 1996).

Os testes microbiológicos envolvidos na garantia de qualidade do produto devem ser realizados em laboratórios de microbiologia industrial, onde são realizados testes em produtos farmacêuticos. Não se indica a utilização de laboratórios de análises clínicas por tratar-se de um ambiente altamente contaminado, devido ao tipo de material que rotineiramente analisa.

Nesse estudo, os testes microbiológicos foram efetuados em laboratório de microbiologia industrial, em amostras coletadas de solução glicosada a 5% e solução de Ringer lactato, de duas Instituições Hospitalares, sendo que duas amostras de solução glicosada a 5% do segundo tempo de coleta, da Instituição A, não se mantiveram estéreis.

Os testes bioquímicos são muito importantes, pois estudos mostram que quanto mais ácida a solução intravenosa, maior o risco de flebite química (PHILLIPS, 2001).

Conforme citado anteriormente, o pH da solução diminui com a estocagem, e o valor de 3,4 tem sido encontrado em soluções com prazo de validade ultrapassado (HECKER, 1988).

As soluções intravenosas que têm um pH entre 3,0 e 6,0 ajudam a prevenir a caramelização durante a esterilização e propicia maior estabilidade. Soluções de glicose têm um pH de 3,5 a 6,5 ou mais baixo, enquanto a solução salina tem um pH de 5,5 (United States Pharmacopéia - USP, 1995).

No presente estudo o pH de ambas as soluções apresentaram variação significativa nos tempos de coleta T1 e T2, com exceção das soluções de Ringer lactato do T2 de coleta, em que não houve variabilidade; porém, todas as soluções mantiveram um valor para o pH dentro dos parâmetros normais estabelecidos pela USP, em 1995.

Os estados septicêmicos clinicamente podem ser caracterizados, de maneira resumida, por uma disfunção cardiovascular caracterizada pelo aumento do débito cardíaco associado à redução da resistência vascular sistêmica (FRIEDMAN et al., 1998), definindo-se um padrão hemodinâmico clínico do choque séptico caracterizado por hipotensão refratária à reposição de volume, marcada redução da resistência vascular sistêmica e débito cardíaco elevado. (WINSLOW et al., 1973), na dependência da virulência do agente infeccioso e das alterações hemodinâmicas e inflamatórias secundárias. A patogênese da séps e do choque séptico é extraordinariamente complexa, onde endotoxinas ou exotoxinas e mediadores endógenos atuam conjuntamente provocando disfunção e falência de diversos órgãos, incluindo o coração (PARRILO et al., 1990).

Em relação ao comprometimento cardiovascular, o choque séptico sempre foi considerado o protótipo do choque distributivo, isto é, secundário a profundas alterações na resistência vascular sistêmica, com conseqüente hipotensão e má perfusão tecidual (PARRILO et al., 1990).

No presente estudo, não observamos alterações hemodinâmicas compatíveis com choque séptico, embora a adoção do débito cardíaco como índice de função sistólica ventricular na séps e seja falho.



7 - CONCLUSÃO

Os testes microbiológicos no presente estudo apontaram que duas amostras de solução glicosada a 5% do segundo tempo de coleta, da Instituição A, não se mantiveram estéreis, comprometendo a mais importante e absolutamente essencial característica dos produtos para uso parenteral. Por outro lado, nos estudos com os animais de experimentação não observou-se alterações hemodinâmicas e respiratórias compatíveis com as descritas na literatura pertinente para choque séptico.

Cabe aos hospitais avaliar em detalhadamente a possível contaminação e alterações do pH, nas soluções parenterais de grande volume, armazenadas em seus almoxarifados, considerando-se a crucial importância da esterilidade dos produtos para uso na via intravenosa, para avaliação da consequência da estocagem das soluções.

As soluções deverão ser mantidas nas melhores condições de estocagem recomendadas, evitando a manipulação excessiva das caixas, mantendo –as estocadas no mesmo local até o momento de requisição para uso, evitando a danificação das embalagens.



8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKERS, M. J. **Parenteral quality control**. New York: Marcel Dekker. 253 1985. In FERNANDES, A. T. Infecção hospitalar e suas Interfaces na área da Saúde. São Paulo: Atheneu, 2000.
- ALTMAN P. L.; DITTMER D. S. **Biology Data Book**. 2 ed., vol 3. Bethesda, Maryland: Federation of American societies for Experimental Biology, 1974.
- BRASIL. Portaria nº 500, de 9 de outubro de 1997. Regulamento técnico de soluções parenterais de grande volume. **Diário Oficial da União** da República Federativa do Brasil, Brasília, V. 135, nº 197, p. 22996, 13 de outubro de 1997.
- BREZNOK, E. M.; STRACK D. Blood volume of no splenotomized and splenectomized cats before and after acute hemorrhage. **Am. J. Vet. Res.** 43(101: 1811-1814), 1982.
- CROSSLEY, K. ; MATSEN, M. The scalp-vein needle. **J.A.M.A.**, 220, 985. 1972.
- DUDRICK, S. J. & RHOADS, J. E. Total intravenous feeding. **Science American**, 226, 73-80. 1972.
- FERNANDES, A. T. **Infecção hospitalar e suas Interfaces na área da saúde**. São Paulo: Atheneu, 2000.
- FRIDMAN G; de BACKER D; SHAHLA M, et al. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. **Intensive Care Med** 1998; 24: 118-23.
- HECHER, J. Improved technique in I.V. therapy. **Nursing Times**, 84 (34), 28-33, 1988.
- HERLIN, J., et al **Introdução à Tecnologia de Áreas Limpas**. São José dos Campos: Sociedade Brasileira de Controle de Contaminações – SBCC. 1998.
- JAIN, N. C.; Schalm's Veterinary hematology, 4 ed. Philadelphia: **Lea & Febiger**, 1986.
- KING, R. E. , TURCO, S., et al. **Sterile Dosage Forms – Their Preparation and Clinical Application**. 3 ed., 1987, p. 10-53.
- KOLLEF M. H.; SMITH D.P. The acute respiratory distress syndrome. **New Engl J of Med** 1995; 332; 27-37.
- LAWSON, D. M., GALA, R. R. The influence of surgery, time of day, blood volume reduction and anaesthetics on plasma prolactin in ovariectomized rats. **J. Endocrinol.** 62:75 – 83, 1974.
- MAKI, D. G. **Infections due to infusion therapy**. In Bennet, J. V. 7 Brachman, P. S. (eds) **Hospital Infections**. 3ª ed. Boston: Little, Brown. 1992.

- MAKI, D. G. The epidemiology and prevention of nosocomial bloodstream infection. In Program and abstracts of third International **Conference on Nosocomial Infection**. Atlanta: Centers for Disease Control. The national foundation for Infectious Diseases and American Society for Microbiology. 1990.
- MAKI. D. G. ; RHAME, F. S. ; MACKEL, D. C., et al. Nationwide epidemic of Septicemia Caused by Contaminated Intravenous products. **American journal of medicine**, 60, 471. 1976.
- McGUILL, M. W. ; ROWAN, A. N. Biological Effects of blood loss: implications for Sampling Volumes and Techniques. **ILAR Journal Home, Diário de ILAR** v 31 (4) 1989. Perspectives em Use Animal — disponível em: http://dels.nas.edu/ilar/jour_online/31_4/31_4Biological.asp> acesso em julho 2004.
- PARRILO J E., Burch C. Shellhamer J.H.et al. Myocardial depression during septic shock in humans (editorial). **Critical care Medicine** 1990; 18: 1183-4.
- PENNA, T. C. V., DA ROCHA, et al - Levantamento Microbiológico na Produção de Soluções Parenterais de Grande Volume (2ª parte). **Revista Laes & Haes**. São Paulo: Mec Will Editores Incorporados Ltda. V. 6, n. 116, p.114-134, 1999.
- PHILLIPS, L. D. – **Manual de Terapia Intravenosa**. Tradução de Mavilde da L. G. Pedreira...[et al] 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. 551p.
Título Original: Manual OF.I.V. therapeutics.
Título Original: Treatment of Shock – Principles and Practice .
- REMGINGTON, J. **Remington's Pharmaceutical Sciences**. 18 ed. Easton: Mack Publishing Company. 1990, 1038p.
- SEIDEL, Ann M. Aseptic skills for preparation of parenteral products. Hospital Pharmacy Times, May, 1996.
- UNITED States Farmacopéia. 23 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1995.
- Winslow E J; LOEB H S; RAHIMTOOLA S H, et al. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. **Am J Med** 1973; 54: 421-32.



9 - FONTES CONSULTADAS

Normas e procedimentos para Publicação de Dissertações e Teses – Baseada no Of. Circ./PRPG/06/95 – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP – 1997.

Normas para apresentação de dissertações e teses – Bireme – Centro LATINO-AMERICANO e ao Caribe de Informação em Ciências da Saúde, SP. 32p 990.

NBR6023 Agosto/89 - preconizadas pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT).



10 - ANEXOS

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS
PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Rato nº:

Peso:

Grupo:

Volume de sangue retirado:

Volume de solução infundida:

	Controle	T 15	T 30	T 45	T 60	T 75	T 90	T 105	T 120
PA									
DC									
PAM									
T									
FC									

	Controle	T 30	T 60	T 90	T120
Hbt					
HbO ₂					
HbCO					
<u>HbMet</u>					
CTO ₂					

Data:

Controle:

PA:

DC:

PAM:

T:

T 15

PA:

FC:

T:

T 30

PA:

DC:

PAM:

T:

T 45

PA:

FC:

T:

T 60

PA:

DC:

PAM:

T:

T 75

PA:

FC:

T:

T 90

PA:

DC:

PAM:

T:

T 105

PA:

FC:

T:

T 120

PA:

DC:

PAM:

T:

	Controle	T 30	T 60	T 90	T 120
Hbt					
HbO ₂					
HbCO					
HbMet					
CTO ₂					

Data:

RESULTADOS DA paCO_2 DOS ANIMAIS

DE EXPERIMENTAÇÃO

Instituição	Solução	Tempo de Coleta	T0	T30	T60	T90	T120
I-A	SG 5%	1	37.9	36.3	31.3	26.7	26.5
I-A	SG 5%	1	38.5	37.5	38.7	34.1	24.7
I-A	SG 5%	1	40.0	42.1		40.0	
I-A	SG 5%	1	45.8	36.5	37.6	42.0	32.1
I-A	SG 5%	1	38.2	41.7	40.7	36.4	39.1
I-A	SG 5%	2	43.4	39.3	36.7	35.5	37.3
I-A	SG 5%	2		38.0	34.4	34.4	
I-A	SG 5%	2	41.0	43.7	44.1	41.4	36.6
I-A	SG 5%	2	43.0	37.2	40.7	35.0	40.5
I-A	SG 5%	2	42.6	45.0	41.5	42.6	37.3
I-A	RL	1	43.6	39.1	39.0	34.9	33.3
I-A	RL	1	48.2	40.2	37.8	32.8	33.6
I-A	RL	1	45.1	42.6	38.6	41.0	36.2
I-A	RL	1	43.4	41.3	42.7	42.0	36.7
I-A	RL	1	49.0	46.1	40.8	41.7	39.4
I-A	RL	2	36.3	38.3	37.2	40.9	38.8
I-A	RL	2	33.7	37.9	34.8	37.2	37.9
I-A	RL	2	42.1	44.0	41.5	41.9	35.9
I-A	RL	2	40.3	36.3	29.6	35.2	27.7
I-A	RL	2	39.0	37.9	34.3	36.7	33.7

I-B	SG 5%	1	39.8	36.0	38.6	34.3	27.3
I-B	SG 5%	1	46.8		41.2	36.3	36.7
I-B	SG 5%	1	41.5	41.1	40.9	37.3	35.4
I-B	SG 5%	1	50.4	45.2	36.1	35.7	43.0
I-B	SG 5%	1	43.8	35.2	35.9		36.7
I-B	SG 5%	2	39.7	38.6	36.5	39.0	46.9
I-B	SG 5%	2	41.0	45.7	41.4	39.5	35.0
I-B	SG 5%	2	47.4	44.5	36.0	29.4	25.8
I-B	SG 5%	2	43.8	43.8	42.8	36.7	30.8
I-B	SG 5%	2	54.6	50.7	44.7		
I-B	RL	1	38.3	27.2	27.2	26.9	24.8
I-B	RL	1	49.7	41.2	38.3	38.4	34.8
I-B	RL	1	44.0	48.2	45.6	41.8	39.0
I-B	RL	1	41.7	41.4	36.1	40.4	36.6
I-B	RL	1	44.4	46.1	42.9	39.3	40.0
I-B	RL	2	46.1	43.4	44.0	38.0	40.6
I-B	RL	2	48.9	48.4	46.0	40.6	40.8
I-B	RL	2	39.5	41.3	40.4	40.9	29.5
I-B	RL	2	42.8		41.3	46.0	41.8
I-B	RL	2	44.0	36.1	36.1	34.2	33.1

RESULTADOS DA paO_2 DOS ANIMAIS

DE EXPERIMENTAÇÃO

Instituição	Solução	Tempo de Coleta	T0	T30	T60	T90	T120
I-A	SG 5%	1	69	72	74	92	92
I-A	SG 5%	1	69	75	68	80	92
I-A	SG 5%	1	59	78		83	
I-A	SG 5%	1	61	83	73	43	49
I-A	SG 5%	1	71	69	76	83	72
I-A	SG 5%	2	66	67	65	67	47
I-A	SG 5%	2		68	41	41	
I-A	SG 5%	2	52	46	57	60	68
I-A	SG 5%	2	81	91	81	75	78
I-A	SG 5%	2	82	82	70	75	79
I-A	RL	1	80	72	66	74	69
I-A	RL	1	58	51	41	47	44
I-A	RL	1	51	69	69	62	62
I-A	RL	1	64	71	68	72	76
I-A	RL	1	59	60	71	67	76
I-A	RL	2	96			82	83
I-A	RL	2	63	64	65	62	73
I-A	RL	2	68	80	93	104	
I-A	RL	2	59	58	68	77	85
I-A	RL	2	76	79	58		

I-B	SG 5%	1	78	76	93	78	75
I-B	SG 5%	1	62	68	44	55	57
I-B	SG 5%	1	50	57	41	44	42
I-B	SG 5%	1	65	69	88	49	74
I-B	SG 5%	1	62	74	71	69	83
I-B	SG 5%	2	59		72	54	43
I-B	SG 5%	2	70	67	65	68	67
I-B	SG 5%	2	60	55	50	42	48
I-B	SG 5%	2	54	56	62		58
I-B	SG 5%	2	48	60	64	60	60
I-B	RL	1	66	63	74	87	90
I-B	RL	1	60	71	64	57	67
I-B	RL		60	64	68	79	54
I-B	RL	1	84	81	93	91	71
I-B	RL	1	58	52	58	86	62
I-B	RL	2	74	72	62	86	66
I-B	RL	2	63	67	76	85	92
I-B	RL	2	67	67	74	77	44
I-B	RL	2	64		64	56	44
I-B	RL	2	64	68	62	69	68

RESULTADOS DA Hb DOS ANIMAIS
DE EXPERIMENTAÇÃO

Instituição	Solução	Tempo de Coleta	T0	T30	T60	T90	T120
I-A	SG 5%	1	12.8	11.1	10.4	10.4	9.7
I-A	SG 5%	1	13.7	12.4	12.3	11.9	12.9
I-A	SG 5%	1	13.8	12.9	11.8	12.2	11.7
I-A	SG 5%	1	10.7	10.1	11.1	10.8	10.3
I-A	SG 5%	1	12.4	11.2	11.4	11.0	10.7
I-A	SG 5%	2	12.4	11.0	10.3	11.1	10.2
I-A	SG 5%	2	11.6	11.9	11.6	10.4	11.0
I-A	SG 5%	2	10.8	10.3	10.9	10.4	10.9
I-A	SG 5%	2	14.0	12.5	13.2	13.1	12.3
I-A	SG 5%	2	14.2	14.7	14.7	13.6	14.2
I-A	RL	1	14.6	12.8	13.0	13.2	12.4
I-A	RL	1	14.5	13.2	12.8	13.7	13.5
I-A	RL	1	13.5	14.4	14.3	14.1	13.5
I-A	RL	1	14.3	13.9	13.1	13.9	12.7
I-A	RL	1	15.3	14.6	14.5	14.4	13.9
I-A	RL	2	15.4	13.5	13.9	13.5	13.2
I-A	RL	2	13.2	13.4	13.3	13.1	12.6
I-A	RL	2	15.5	14.5	10.4	12.4	12.2
I-A	RL	2	12.5	12.5	11.8	11.8	10.9
I-A	RL	2	14.5	13.5	12.7	11.9	12.7

I-B	SG 5%	1	10.8	10.7	10.6	10.2	10.2
I-B	SG 5%	1	13.4	11.2	10.4	10.6	10.2
I-B	SG 5%	1	11.2	11.4	11.7	11.2	11.5
I-B	SG 5%	1	11.7	11.3	11.8	10.3	10.4
I-B	SG 5%	1	9.3	9.4	9.5	9.1	8.8
I-B	SG 5%	2	12.9	11.8	11.6	11.6	10.8
I-B	SG 5%	2	12.1	11.2	10.8	10.2	9.8
I-B	SG 5%	2	12.2	11.8	12.0	11.4	10.1
I-B	SG 5%	2	11.7	11.6	10.8	11.6	10.5
I-B	SG 5%	2	11.9	12.0	11.2	11.0	11.4
I-B	RL	1	13.6	13.8	13.3	12.5	11.4
I-B	RL	1	13.9	13.0	13.5	13.5	12.8
I-B	RL	1	14.5	13.6	13.0	13.9	13.3
I-B	RL	1	9.0	8.8	9.3	9.0	8.5
I-B	RL	1	12.4	12.4	13.1	11.7	11.6
I-B	RL	2	15.5	15.0	13.5	13.3	12.1
I-B	RL	2	14.1	13.7	13.3	12.5	13.0
I-B	RL	2	14.4	13.1	13.0	13.2	9.9
I-B	RL	2	15.3	13.6	13.6	13.2	12.8
I-B	RL	2	15.4	14.6	11.8	11.4	10.6

**RESULTADOS DO Htc DOS ANIMAIS DE
EXPERIMENTAÇÃO**

Instituição	Solução	Tempo de Coleta	T0	T30	T60	T90	T120
I-A	SG 5%	1	46	42	36	35	33
I-A	SG 5%	1	49	42	42	40	34
I-A	SG 5%	1	47	44	40	41	39
I-A	SG 5%	1	40	37	39	39	35
I-A	SG 5%	1		38	39	37	36
I-A	SG 5%	2	42	37	33	39	35
I-A	SG 5%	2	37	38	34	36	38
I-A	SG 5%	2	37	35	36	34	34
I-A	SG 5%	2	39	32	36	37	29
I-A	SG 5%	2	38	41	38	38	36
I-A	RL	1	40	35	35	34	33
I-A	RL	1	40	36	33	35	34
I-A	RL	1	39	39	38	38	35
I-A	RL	1	39	37	35	36	34
I-A	RL	1	43	40	39	40	37
I-A	RL	2	39	32	35	34	28
I-A	RL	2	40	40	39	37	36
I-A	RL	2	47	44	33	35	34
I-A	RL	2	36	37	33	35	31
I-A	RL	2	45	42	40	35	

I-B	SG 5%	1	38	39	37	36	35
I-B	SG 5%	1	48	40	36	36	
I-B	SG 5%	1	39	38	37	38	39
I-B	SG 5%	1	43	37	40		35
I-B	SG 5%	1		30	30	29	28
I-B	SG 5%	2	44	41	38	38	38
I-B	SG 5%	2	43	40	37	35	32
I-B	SG 5%	2	42	40	40	37	34
I-B	SG 5%	2	41	40	40	39	35
I-B	SG 5%	2	42	40	35	37	38
I-B	RL	1	41	37	35	32	29
I-B	RL	1	37	35	36	35	33
I-B	RL	1	41	39	37	38	35
I-B	RL	1	43	35	33	33	32
I-B	RL	1	37	37	36	32	33
I-B	RL	2	48	45	40	40	36
I-B	RL	2	41	40	36	35	37
I-B	RL	2	46	39	37	39	25
I-B	RL	2	42	36	36	35	35
I-B	RL	2	45	39	32	30	28

**RESULTADOS DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) DOS
ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO**

Instituição	Solução	Tempo de Coleta	T0	T30	T60	T90	T120
I-A	SG 5%	1	120	138	120	112	100
I-A	SG 5%	1	135	92	130	123	118
I-A	SG 5%	1	149	151	123	127	140
I-A	SG 5%	1	99	103		88	86
I-A	SG 5%	1	108	101	110	120	126
I-A	SG 5%	2	143	79	113	128	121
I-A	SG 5%	2	108	109	120	75	88
I-A	SG 5%	2	126	94	97	111	108
I-A	SG 5%	2	116		117	114	100
I-A	SG 5%	2	108	106	121	126	132
I-A	RL	1	129	105	111	118	127
I-A	RL	1	147	92	84	120	120
I-A	RL	1	90	94	100	116	104
I-A	RL	1	127	115	118	123	122
I-A	RL	1	122	127	120	119	126
I-A	RL	2	134	115	117	136	142
I-A	RL	2	119	110	113	126	116
I-A	RL	2	140	95	88	108	116
I-A	RL	2	90	130	120	85	59
I-A	RL	2	121	119	121	110	116

I-B	SG 5%	1	128	139	135	133	106
I-B	SG 5%	1	146	114	103	139	110
I-B	SG 5%	1	111	100	92	89	89
I-B	SG 5%	1	99	101	116	125	121
I-B	SG 5%	1	-	-	-	-	-
I-B	SG 5%	2	125	125	135	126	101
I-B	SG 5%	2	129	142	130	126	121
I-B	SG 5%	2	113	129	114	100	70
I-B	SG 5%	2	114	121	126	127	127
I-B	SG 5%	2	133	127	89	111	122
I-B	RL	1	146	136	126	151	128
I-B	RL	1	143	123	118	133	129
I-B	RL	1	125	110	134	89	127
I-B	RL	1	128	129	125	117	112
I-B	RL	1	120	122	112	118	119
I-B	RL	2	135	117	104	123	127
I-B	RL	2	140	153	122	132	125
I-B	RL	2	144	118	144	108	106
I-B	RL	2	122	93	116	109	104
I-B	RL	2	130	118	120	114	101

RESULTADOS DO DÉBITO CARDÍACO (DC)

DOS ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Instituição	Solução	Tempo de Coleta	T0	T30	T60	T90	T120
I-A	SG 5%	1	126	96	99	86	98
I-A	SG 5%	1	93	94	103	100	92
I-A	SG 5%	1	122	106	107	107	100
I-A	SG 5%	1	106	105	109	86	52
I-A	SG 5%	1	108	120	121	116	112
I-A	SG 5%	2	118	107	112	103	98
I-A	SG 5%	2	112	101	103	95	95
I-A	SG 5%	2	130	132	134	135	136
I-A	SG 5%	2	105	99	92	90	90
I-A	SG 5%	2	78	76	87	82	52
I-A	RL	1	92	118	112	95	106
I-A	RL	1	99	111	95	108	106
I-A	RL	1	103	115	119	94	98
I-A	RL	1	119	121	103	125	98
I-A	RL	1	105	115	99	98	88
I-A	RL	2	100	104	96	92	82
I-A	RL	2	100	101	121	109	102
I-A	RL	2	125	110	129	95	89
I-A	RL	2		147	97	112	129
I-A	RL	2	107	95	118	122	142

I-B	SG 5%	1	105	93	102	102	100
I-B	SG 5%	1	94	93	95	98	93
I-B	SG 5%	1	102	98	85	66	100
I-B	SG 5%	1	87	119	115	108	101
I-B	SG 5%	1	-	-	-	-	-
I-B	SG 5%	2	117	116	106	119	111
I-B	SG 5%	2	109	115	99	90	96
I-B	SG 5%	2	142	135	128	120	91
I-B	SG 5%	2	-	-	-	-	-
I-B	SG 5%	2	82	96	93	82	75
I-B	RL	1	82	106	103	103	101
I-B	RL	1	99	97	97	107	68
I-B	RL	1	80	113	83	93	95
I-B	RL	1	130	125	134	138	139
I-B	RL	1	114	118	119	123	123
I-B	RL	2	109	116	87	94	114
I-B	RL	2	139	154	146	124	105
I-B	RL	2	111	115	140	118	106
I-B	RL	2	117	107	126	119	125
I-B	RL	2	114	100	93	96	90

**REGISTRO DAS MEDIDAS HEMODINÂMICAS DO ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO
(EXEMPLO ANIMAL Nº10 - GRUPO RINGER LACTATO)**

