









## Fragmentos de rolha em preparações parenterais: um problema potencial

Stopper fragments in parenteral preparations: a potential problem

Fragmentos de corcho en preparaciones parenterales: un problema potencial

Janayna Gomes Pucciarelli<sup>1</sup> , Evandro Watanabe<sup>2</sup> , Simone de Godoy<sup>3</sup> , Rachel Maciel Monteiro<sup>4</sup> , Pedro Castania Amadio Domingues<sup>4</sup> , Leila Maria Marchi-Alves<sup>3</sup> 

### Como citar este artigo:

Pucciarelli JG, Watanabe E, Godoy S, Monteiro RM, Domingues PCA, Marchi-Alves LM. Fragmentos de rolha em preparações parenterais: um problema potencial. Rev Pre Infec e Saúde [Internet]. 2022;8:2219. Available from: <http://periodicos.ufpi.br/index.php/repis/article/view/2219> DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v8i.2219>

<sup>1</sup> Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos. São Carlos, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Departamento de Odontologia. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

<sup>3</sup> Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Departamento de Enfermagem Geral e Especializada. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

<sup>4</sup> Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Departamento de Enfermagem Fundamental. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

### ABSTRACT

**Introduction:** The presence of extrinsic particles in injectable solutions is a medication error of usual occurrence that may have important clinical significance. This study aimed to evaluate the presence of stopper fragments in solution derived from bottle-vial after the preparation of drugs using different sorts of needles. **Outline:** experimental study, wherein 50 bottles-vials were used, divided into groups. Group 1: stopper perforated with three-bevel tip needle; Group 2: stopper perforated with blunt tip needle; Group 3: without perforation of the stopper. The figure and the size of the particles were determined through optic microscopy. The data were analyzed by means of descriptive statistics and the differences among the groups were analyzed through Fischer's Exact Test. **Results:** it was verified the presence of six stopper fragments in the solution derived from five bottles which had the stoppers perforated by three-bevel tip needle (29.4%) and the two fragments in two bottles which had the stoppers perforated with blunt tip needle (11.8%), with significant difference ( $p=0.044$ ) in the comparison among the groups. The three-bevel tip needle produces larger particles ( $0.36 \text{ mm}^2$ ) than blunt tip needle ( $0.12 \text{ mm}^2$ ). **Implications:** risk evaluations must enable the limitation, the detection, and the rejection of atypical unities at the time of the drugs' preparations, preserving patient safety.

### DESCRIPTORS

Drug Contamination; Drug Packaging; Rubber; Patient Safety; Medication Errors.

### Autor correspondente

Leila Maria Marchi-Alves

Endereço: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Avenida dos Bandeirantes, 3900, Bairro Monte Alegre.

CEP: 14.040-902 – Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Telefone: +55 (16) 3315-3474

E-mail: [lmarchi@eerp.usp.br](mailto:lmarchi@eerp.usp.br)

Submetido: 2021-02-19

Aceito: 2021-06-21

Publicado: 2022-03-05

## INTRODUÇÃO

A farmacovigilância é o conjunto de atividades de detecção, avaliação, compreensão e prevenção de Eventos Adversos associados ao uso de Medicamentos (EAM), de forma a assegurar a proteção do paciente e promover informações aos profissionais de saúde, favorecendo o uso racional dos medicamentos, monitorando e prevenindo Erros de Medicação (EM) potenciais ou reais.<sup>1-2</sup>

O EM é qualquer evento evitável que pode levar ao uso inapropriado de medicamentos ou acarretar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Esse evento pode estar relacionado com a prática profissional ou com os produtos, procedimentos e sistemas adotados.<sup>2-3</sup>

Sob esse prisma, destaca-se o fenômeno conhecido na literatura internacional como *coring*,<sup>4-5</sup> o qual configura um EM que envolve a presença involuntária de partículas estranhas, móveis e não dissolvidas na solução contida, por exemplo, em injeções e infusões a ser administrada.<sup>6</sup> Tal presença de matéria particulada em produtos parenterais é um assunto complexo, mas a ocorrência é habitual, variando de 3,1% a 97%. A elevada variação na frequência pode decorrer do método de detecção utilizado, da qualidade e tipo dos insumos estudados, multiplicidade de uso e ângulo de inserção das agulhas nas rolhas dos frascos.<sup>7</sup>

A depender da via de administração, do tamanho, composição e número de partículas injetadas, bem como das características do paciente, os eventos clínicos associados à injeção de partícula ou corpo estranho no organismo no momento da administração parenteral de medicamentos podem ser agudos ou crônicos. Incluem flebite, embolia pulmonar, sequelas neurológicas de embolia paradoxal, granulomas, disfunção do sistema imunológico, infarto, anafilaxia em pacientes com hipersensibilidade ao látex e morte.<sup>8-9</sup>

Contudo, o significado clínico e as consequências microembólicas da injeção acidental de fragmentos indesejados ainda não foram suficientemente conhecidos e descritos, podendo estar subestimados ou subnotificados, possivelmente em decorrência da dificuldade de detecção imediata do evento.<sup>4</sup>

A presença de partículas em drogas injetáveis pode assumir duas classificações, com base na fonte da matéria particulada: partículas intrínsecas (originalmente associadas à solução) e partículas extrínsecas (entram no recipiente ou na solução). As fontes gerais de tais partículas incluem o ambiente, a embalagem, os componentes da formulação, a interação produto-embalagem e as geradas por processo.<sup>9</sup> Como exemplo, já foi aventado que a refrigeração dos frascos de medicamentos eleva a incidência de fragmentos microscópicos de borracha no lúmen da agulha antes da injeção, devido a alteração das propriedades físicas da rolha de borracha.<sup>10</sup>

Por sua vez, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), classifica a matéria estranha à droga em três tipos: partes dos organismos dos quais a droga deriva acima do limite de tolerância especificado; quaisquer organismos, porções ou produtos de organismos além daqueles especificados na definição e descrição da droga; impurezas de natureza minerais ou orgânicas, não inerentes à droga.<sup>11</sup>

O evento pode ser minimizado pela inspeção visual de presença de partículas pelo profissional, mas esta avaliação é facilmente prejudicada por fatores como: tamanho diminuto das partículas; situação em que o medicamento foi diluído; luminosidade reduzida do ambiente; qualidade da visão do aplicador; coloração do medicamento; local em que o fragmento está alojado na seringa ou no frasco; falta de conhecimento do aplicador.<sup>12</sup>

Os insumos utilizados no preparo de medicações injetáveis também podem contribuir para a ocorrência de contaminação por unidades atípicas. Um estudo mencionou a presença de fragmentos de rolha de 0,4x1,5 milímetros (mm) obstruindo a luz de um cateter flexível, durante a administração intravenosa de anestésico. Para os pesquisadores, a embolização só foi evitada porque o cateter tinha lúmen reduzido. Testes posteriores indicaram que corpos de fragmentos de borracha em frascos do mesmo anestésico foram detectados quando utilizadas cânulas sem corte para a aspiração, mas não com quando utilizadas agulhas afiadas de calibres 20 ou 18 Gauges (G), de forma que os pesquisadores não recomendaram o uso de cânulas sem corte para a aspiração de medicamentos.<sup>13</sup>

Baseados no princípio de que a força necessária para perfurar uma rolha de borracha com agulha depende do ângulo de perfuração, outros estudiosos determinaram a incidência de fragmentos após punção de rolhas de frascos de anestésico, com agulhas curtas chanfradas e afiadas, por dois diferentes ângulos (aproximadamente 90° e 45°) e identificaram redução significativa de 47,8% no evento quando a técnica de punção angular foi utilizada.<sup>14</sup>

Outros autores e a própria indústria farmacêutica recomendam o uso de agulhas de aspiração sem corte e/ou com filtro para o mesmo fim, embora a literatura ainda careça de estudos sobre a temática. Foi observado que agulhas com filtro podem tornar o processo de aspiração mais lento e favorecer a formação de bolhas de ar, dificultando seu uso na prática.<sup>4,14</sup>

Para Lehr et al.<sup>15</sup>, a contaminação de fluidos parenterais e drogas por partículas pode ser amplificada ainda pelo uso de medicamentos de menor custo ou falsificados. Em um estudo experimental, os autores injetaram partículas de três diferentes preparações de antibiótico em hamsters e visualizaram a densidade funcional capilar no

músculo estriado da pele. Observaram que a injeção de partículas de duas preparações de medicamentos genéricos, mas não a preparação original ou o controle salino, reduziu significativamente a perfusão capilar no tecido muscular. De acordo com os pesquisadores, os contaminantes de partículas podem não representar uma grande ameaça ao tecido intacto, mas são capazes de comprometer gravemente a perfusão tecidual em pacientes com comprometimento microvascular prévio de órgãos vitais e, portanto, predispor a múltiplas complicações.

Outras estratégias para redução do evento dependem de iniciativas comerciais e incluem a fabricação de rolhas com cores que favoreçam a visualização de fragmentos no frasco e a obrigatoriedade de fornecimento de frascos de medicação de uso único. Os medicamentos ainda podem ser fornecidos em seringas pré-enchidas, com o benefício adicional de não ter que perfurar a rolha, removendo o risco de contaminação por látex em pacientes alérgicos.<sup>4,16</sup>

Pelo exposto, este estudo tem por objetivo avaliar a presença e penetrabilidade de fragmentos de rolha em solução derivada de frasco-ampola após perfuração da rolha para reconstituição e aspiração de medicamento utilizando diferentes tipos de agulhas.

## MÉTODO

Estudo analítico, intervencional, experimental.

Foram utilizados frascos de medicamentos similares aos disponibilizados por farmácia popular, consumidos em larga escala (Benzilpenicilina benzatina 1.200.000 UI Injetável). Todos os frascos eram idênticos, de base plana, vidro incolor, transparente e neutro, reconstituídos com o mesmo volume de solução estéril. Continham uma rolha de borracha butílica (copolímero de isobutileno 98% e de

isopreno 2%), de cor cinza, diâmetro de 20mm, com lacre de alumínio.

Para a perfuração da rolha, foram utilizados dois diferentes tipos de agulhas, compondo três grupos experimentais:

- Grupo 1: a rolha do frasco-ampola foi perfurada com agulha estéril, sem filtro, cânula de aço inoxidável, siliconada, com bisel longo e trifacetado, diâmetro externo de 0,8mm, calibre 25mm (21G1");

- Grupo 2: a rolha do frasco-ampola foi perfurada com agulha de aspiração estéril, sem filtro, cânula de aço inoxidável, siliconada, bisel simples e ponta romba, diâmetro externo de 12 mm, calibre 40mm (18G1 ½");

- Grupo 3 (controle): frascos sem perfuração da rolha.

No Grupo 1, a agulha era similar (mesmo calibre e mesmo fabricante) à disponibilizada nas unidades de saúde para o preparo e injeção do medicamento utilizado no presente estudo.

Cada tipo de agulha perfurou 17 frascos nos grupos intervenção (Grupos 1 e 2) e 16 frascos no grupo controle, totalizando 50 amostras. Ainda, cada frasco recebeu um código único, reconhecido apenas pelo pesquisador principal.

### Procedimento

Com a agulha hipodérmica selecionada, ajustada a uma seringa estéril de 10 ml, foi injetada dentro de cada frasco a capacidade nominal de diluente, ou cinco mililitros (ml). Foi utilizada uma nova agulha para cada tampa, verificando se esta não tinha sido danificada durante o teste. A perfuração de cada tampa foi realizada por um único pesquisador, previamente treinado, a fim de minimizar possíveis vieses relacionados à força exercida ou técnica utilizada no momento da perfuração. Cada rolha foi perfurada duas vezes, sendo uma para injeção do diluente e outra para aspiração do conteúdo, após a reconstituição do sal.

No controle negativo (frasco sem perfuração) foi retirada a rolha para reconstituição e aspiração do conteúdo sem utilização de agulhas.

As etapas de reconstituição e aspiração dos conteúdos dos frascos foram realizadas em laboratório de prática simulada, de modo a garantir similaridade com o que é efetuado nos cenários reais. O procedimento foi executado de acordo com recomendações da literatura para preparo de medicamentos injetáveis, incluindo: desinfecção de bancada e bandeja; higienização prévia das mãos; abertura das embalagens, teste de funcionalidade dos insumos e conexão da seringa à agulha; remoção do lacre metálico central que protege a rolha do frasco; desinfecção do gargalo da ampola do diluente e do centro da rolha do frasco de medicamento, utilizando algodão embebido em álcool etílico 70%; abertura do gargalo da ampola de diluente e aspiração do volume do diluente; introdução do diluente no frasco-ampola, perfurando a tampa de borracha com a agulha em posição perpendicular à superfície do frasco, respeitando a área indicada na embalagem (o alvo); homogeneização do medicamento após retirar a agulha do frasco; reintrodução da agulha no frasco-ampola, perfurando a rolha em local distinto ao utilizado anteriormente; aspiração do conteúdo do frasco; identificação da seringa.

Também foi realizado controle do diluente por meio de filtração e avaliação do conteúdo dos frascos por microscopia, a fim de descartar a possibilidade de obtenção de partículas oriundas dessa fonte.

### Avaliação da presença fragmentos por inspeção visual

A avaliação da presença de fragmentos por inspeção visual (a olho nu) foi realizada pelo pesquisador através dos frascos, após a reconstituição dos medicamentos e também nas seringas preenchidas com a solução dos frascos. As preparações foram visualizadas em boas condições de luz diurna difusa, cinco minutos após o preparo,

observando, verticalmente, contra um fundo de cor única e clara.<sup>11</sup>

Após esta inspeção, as soluções foram encaminhadas para um laboratório especializado, contidas dentro do frasco (controle) ou aspiradas em seringa, permanecendo em repouso por 16 horas, onde foram analisadas por um investigador blindado, que não tinha conhecimento sobre o grupo a que pertencia cada frasco ou seringa.

#### Filtração das amostras

Após 16 horas do procedimento de reconstituição e/ou aspiração, foi filtrado o volume total de todas as seringas e frascos. Além do conteúdo das seringas, foram adicionados oito ml de hidróxido de sódio (NaOH) a 1N (4%), sendo seis ml para solubilização do sal da benzilpenicilina e dois ml para lavagem dos frascos. Posteriormente, foi realizada a filtração da solução com o auxílio de uma bomba a vácuo acoplada a um kitasato com um funil e papel filtro com poros de um mm. Os frascos do grupo controle também foram lavados com seis ml de solução de NaOH para solubilização do sal. O material resultante da filtração dos conteúdos dos frascos e seringas, contido no papel filtro, foi visualizado macro e microscopicamente.

Os fragmentos de borracha na superfície do filtro visíveis macroscopicamente foram contados. Posteriormente, determinou-se o número e o tamanho das partículas ocultas e aparentes por microscopia.

#### Análise do número e tamanho dos fragmentos

Para o ensaio de contagem de partículas por microscopia óptica, foi utilizado um estereomicroscópio binocular apropriado (NIKON, JP), ajustado para ampliação de até 80 vezes e equipado com um micrômetro ocular calibrado, um micrômetro de objetiva, uma platina de movimentos cruzados e dois iluminadores apropriados, que permitiram iluminação episcópica e iluminação oblíqua.

A área dos fragmentos foi determinada com a utilização de um Microscópio de Zoom Estereoscópico (SMZ800, NIKON) em aumento de 40 vezes, e mensurada através do Programa NIS - Elements Basic Research (versão 3.22.14).

#### Pré-teste

Durante a coleta de dados, foram necessários ajustes nos procedimentos, que configuraram a necessidade de realização de um pré-teste. O pré-teste foi aplicado a 50 amostras. Incluiu a reconstituição e aspiração dos conteúdos dos frascos, a avaliação da presença de fragmentos por inspeção visual, a filtração das amostras e a contagem das partículas usando o estereomicroscópio.

Inicialmente foi incluso um quarto grupo experimental, em que a perfuração das rolhas se deu pela utilização de agulhas de aspiração com filtro. Assim, cada grupo do pré-teste foi composto por 12 a 13 amostras.

Na primeira etapa, composta por reconstituição e aspiração do medicamento, descartou-se a utilização de agulhas rombas com filtro, optando-se pela exclusão deste grupo experimental, que configurou o primeiro ajuste no estudo. Constatou-se que este tipo de agulha não permite a aspiração do medicamento reconstituído, com a dedução que tais insumos não foram projetados para uso em soluções concentradas. Possivelmente, o fato se deve ao filtro ultraseletivo da agulha (cinco micrômetros), a única encontrada no mercado nacional.

Nesta etapa, destaca-se a presença de fragmentos de rolha visíveis por inspeção visual em duas amostras pertencentes ao primeiro grupo (rolha perfurada com agulha 21G1 e bisel trifacetado), totalizando 4% da amostra geral e 15,4% da amostra do grupo.

No decorrer do processo, foi detectada também a necessidade de ajuste do processo de filtração das soluções derivadas dos frascos, que

antecede a contagem de partículas por microscopia óptica. A insolubilidade do antibiótico dificultou a filtração efetiva das amostras pelo método previamente selecionado. Por tais razões, foram realizados ensaios para adequação da solubilização do sal da benzilpenicilina antes da filtração, um problema contornado antes das análises definitivas com a introdução do uso do NaOH.

Após os devidos ajustes no método, procedeu-se o ensaio definitivo, que incluiu ainda a medida do tamanho dos fragmentos observados ao microscópio.

### Análise Estatística

Foi elaborada uma planilha de dados contendo um dicionário (codebook) e duas entradas, utilizadas para a validação por dupla digitação com análise de consistência interna do banco. Após o gerenciamento final, os dados foram compilados, processados com o auxílio do Programa Statistical Package for the Social

Science (SPSS), versão 16.0 e submetidos à análise estatística descritiva simples com cálculo de frequência absoluta e relativa. A descrição das diferenças proporcionais entre os grupos, com a comparação das variáveis de interesse foi realizada por meio de aplicação do Teste Exato de Fisher. Em todas as análises, adotou-se o nível de significância estatística de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os resultados relativos à presença de partículas de borracha nos frascos dos grupos intervenção (Grupos 1 e 2) e controle (Grupo 3), após a realização do experimento.

**Tabela 1** – Presença de partículas de rolha nos frascos dos grupos intervenção (perfuração da rolha utilizando agulha com bisel trifacetado ou agulha de ponta romba) e controle (sem perfuração da rolha). Ribeirão Preto, Brasil, 2019.

Presença de partículas	Grupos							
	Agulha com bisel trifacetado (n=17)		Agulha com ponta romba (n=17)		Controle (n=16)		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Não	12	70,6	15	88,2	16	100	43	86
Sim	05	29,4	02	11,8	0	-	07	14

\*Bisel trifacetado vs controle ( $p=0,044$ )

No Grupo 1 (agulha com bisel trifacetado), um dos frascos continha dois fragmentos. Os demais fragmentos pertenciam a frascos distintos, totalizando sete fragmentos em seis frascos no Grupo 1 e dois fragmentos, contidos em frascos diferentes, no Grupo 2 (agulha ponta romba). Todas as partículas foram aspiradas para as seringas.

Na comparação entre os Grupos 1 (agulha com bisel trifacetado) e 3 (controle), foi encontrada

associação ( $p=0,044$ ). Não houve associação ( $p=0,055$ ) na comparação simultânea dos três grupos. Da mesma forma, não foi observada associação ( $p=0,398$ ) na comparação entre os Grupos 1 e 2 (agulha trifacetada e agulha ponta romba, respectivamente). Também não houve associação ( $p=0,485$ ) entre os Grupos 2 (agulha ponta romba) e 3 (controle).



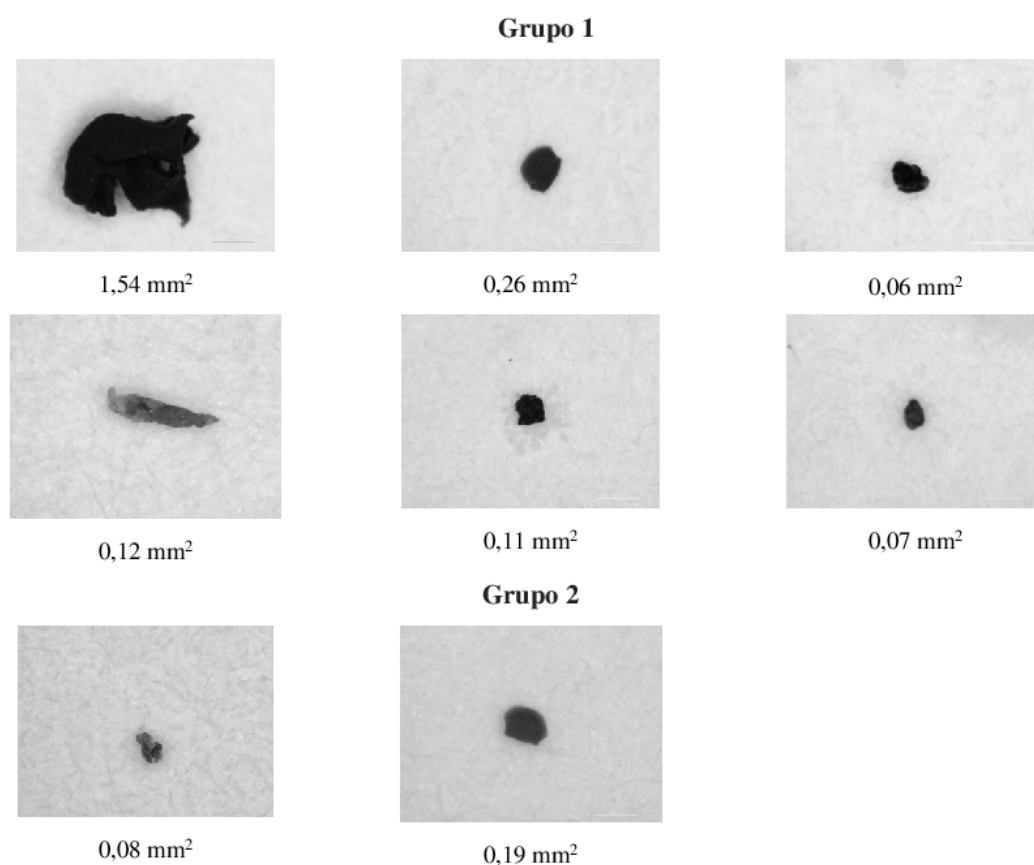
À contagem macroscópica foram observados três fragmentos de rolha no Grupo 1 (bisel trifacetado).

Na Figura 1, observam-se imagens que ilustram diferentes tamanhos de partículas detectadas nos Grupos 1 e 2, observadas por microscopia óptica. Após a determinação da área dos fragmentos,

constatou-se que o maior deles pertencia ao Grupo 1 (1,54 mm<sup>2</sup>). Em média, os fragmentos do Grupo 1 tiveram área de 0,36 mm<sup>2</sup>, e no Grupo 2, 0,12 mm<sup>2</sup>.

Não foram detectadas partículas estranhas no conteúdo obtido das ampolas de diluente.

**Figura 1** – Tamanho de partículas de rolhas de borracha em solução reconstituída e aspirada com utilização de agulha com bisel trifacetado (Grupo 1) e agulha de ponta romba (Grupo 2). Ribeirão Preto, Brasil, 2019.



Fonte: elaborado pelos autores.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, constatou-se a presença de fragmentos de rolha na solução reconstituída e aspirada de frascos que tiveram a rolha perfurada por agulha com bisel trifacetado e frascos que tiveram a rolha perfurada com agulha de ponta romba, sendo que a agulha com bisel trifacetado produz partículas em maior número e de maior tamanho em

comparação à agulha de ponta romba, destinada à aspiração de conteúdo.

Todos os fragmentos de borracha foram arrastados pelo bisel da agulha para dentro do frasco ampola e, posteriormente, aspirados para dentro da seringa, imersos na solução reconstituída. Com isso, abre-se a possibilidade de injeção inadvertida do fragmento por diferentes vias, a depender da prescrição do medicamento.

Wani et al.<sup>17</sup> também encontraram fragmentos em frascos de medicamento perfurados com tipos distintos de agulha. Porém, inversamente aos nossos achados, o percentual de fragmentos foi maior ( $p < 0,0001$ ) nos frascos com tampa perfurada por agulha de segurança com ponta romba (40,8%) em comparação àqueles perfurados com agulha afiada (4,2%).

Outro estudo constatou a presença de fragmentos após inserção de agulhas de calibre 18G em rolhas de borracha de frascos de prednisolona. O evento ocorreu em 21 de 200 amostras (10,5%) e foi detectado visualmente na seringa preenchida com o medicamento em 11 de 21 casos. Mais 10 fragmentos ocultos, com tamanho entre 0,6 a 1,1 mm, foram detectados somente após as seringas e agulhas serem desmontadas e enxaguadas, sendo que um deles (4,7%) foi capaz de ser ejetado através de uma agulha de calibre 20.<sup>18</sup>

Uma possibilidade de evitar o evento, já aventada, seria a comercialização de seringas pré-enchidas, evitando a reconstituição e aspiração de conteúdos de frascos e ampolas.<sup>16</sup> Outras estratégias para minimizar diferentes ocorrências incluem a identificação e rejeição de frascos com rolhas de borracha natural, limitando o risco de sensibilização ao látex, a remoção da rolha do frasco antes de aspirar a medicação e limitação do número de perfurações da rolha a uma única introdução da agulha.<sup>19</sup> No presente estudo foi mantido o posicionamento da agulha em um ângulo que impedisse a perfuração da rolha em uma área mais espessa, assegurando a inserção do dispositivo na zona alvo, onde a espessura da borracha é menor e oferece menos resistência.

Para Kordi et al.<sup>7</sup>, uma complicação potencial e preocupante é a injeção inadvertida de uma partícula nucleada em uma artéria, que, em teoria, poderia resultar em isquemia do tecido perfundido. Segundo os autores, essa possibilidade pode ser minimizada mantendo-se o bisel voltado para cima, em um ângulo

de 45° a 60°, no momento de inserção da agulha na rolha, sem girar o dispositivo e usando diferentes pontos a cada punção, no caso de frascos multidose.

Outros pesquisadores investigaram e quantificaram a formação de partículas visíveis causadas por *coring* associado a potenciais fatores causais, como natureza e espessura da rolha de borracha, tipo de bisel da agulha de metal usada para perfurar a rolha e técnica de punção.<sup>20</sup> Em dezesseis diferentes situações, 40 rolhas de borracha para frascos de medicamentos foram perfuradas e o conteúdo filtrado e examinado sob microscopia óptica, sendo as partículas contadas e medidas. Os autores reportaram que a incidência de formação de partículas variou de 0% a 75%, dependendo da situação. O comprimento de partícula foi em média de  $0,98 \pm 0,39$  mm. O maior número de partículas (75%; 30/40) foi observado quando se utilizou uma agulha curta biselada, uma rolha de borracha butílica com quatro mm de espessura e um ângulo de punção igual a 90°. A técnica de punção reduziu a formação de partículas em mais de 50% para a situação de maior risco, mas sem extinguir a formação de partículas (formação residual de 22,5%; 11/40). O uso de agulha chanfrada ou romba eliminou totalmente a ocorrência de partículas visíveis. Em menor proporção, a espessura da borracha e a natureza do elastômero foram variáveis associadas à incidência de *coring*.

Adicionalmente, autores consideram o uso de agulhas com filtro em situações específicas, como mediante o uso de frascos de vidro.<sup>10</sup> Contudo, é importante destacar as fragilidades relativas à utilização de agulhas de aspiração com filtro observadas no presente estudo. Os dispositivos, que deveriam minimizar a presença de fragmentos na solução final a ser injetada no paciente, além de reduzir o risco de acidentes com perfurocortantes, não serviram aos propósitos descritos por inviabilidade de uso, uma vez que os filtros ultra seletivos não permitiram a aspiração da solução,



possivelmente pela elevada densidade do conteúdo. Assim, recomendamos aos fabricantes a avaliação da funcionalidade de agulhas com filtro, de modo que o dispositivo seja eficiente na aspiração de soluções concentradas ou viscosas.

Os resultados da presente investigação também mostraram que, macroscopicamente, foram observadas três partículas após perfuração das rolhas com o bisel trifacetado. Embora os frascos e seringas fossem translúcidos, o aspecto físico do medicamento reconstituído era de uma suspensão esbranquiçada e densa, o que pode ter dificultado a detecção visual de partículas.

Mathonet et al.<sup>6</sup> discutem que a probabilidade de ver uma partícula em um recipiente de medicamento varia de acordo com o tamanho e a natureza das partículas e depende das condições do recipiente e da inspeção. Salientam que o termo "sem partículas visíveis" pode assumir diferentes significados, como "zero partículas", "zero partículas visíveis estranhas" ou "zero partículas proteicas". De qualquer forma, as agências reguladoras americanas e europeias exigem que os medicamentos para administração parenteral sejam "praticamente livres" ou "essencialmente livres" de partículas visíveis. Ambos os termos reconhecem a natureza probabilística da inspeção visual de partículas.

Uma limitação do presente estudo pode ter sido o tamanho reduzido da amostra. Sugere-se a

condução de outras investigações com maior número de frascos/ampolas ou com outros tipos de embalagens primárias e/ou acessórios de aplicação.

Ressalte-se que, se não existe tecnologia que possa impedir ou eliminar todas as partículas dos produtos farmacêuticos, avaliações abrangentes de risco devem ser conduzidas para identificar a capacidade dos sistemas de manufatura de limitar partículas e detectar e rejeitar unidades atípicas, incluindo a compreensão do impacto potencial que partículas injetadas ou infundidas podem ter para um paciente que recebe esses medicamentos.<sup>21</sup>

## CONCLUSÃO

A utilização de agulhas de ponta romba minimizou a ocorrência do evento, mas não impediu que fragmentos de rolha produzidos por agulhas trifacetadas e de ponta romba, contidos em solução reconstituída, fossem aspirados do frasco-ampola para dentro de seringas.

Recomenda-se a inspeção cuidadosa dos produtos antes da administração de medicamentos, descartando-os se contiverem partículas visíveis. Além disso, salienta-se que medidas devem ser instituídas por fabricantes de insumos hospitalares e indústrias farmacêuticas no sentido de impedir a presença de matéria particulada em produtos parenterais, limitando o risco de EM.

## RESUMO

**Introdução:** A presença de partículas extrínsecas em soluções injetáveis configura um erro de medicação de ocorrência habitual que pode ter importante significado clínico. Este estudo teve por objetivo avaliar a presença de fragmentos de rolha em solução derivada de frasco-ampola após o preparo de medicamentos utilizando diferentes tipos de agulhas. **Delineamento:** estudo de caráter experimental, em que foram utilizados 50 frascos-ampola, divididos em grupos. Grupo 1: rolha perfurada com agulha de bisel trifacetado; Grupo 2: rolha perfurada com agulha de ponta romba; Grupo 3: sem perfuração da rolha. O número e o tamanho das partículas foram determinados por microscopia óptica. Os dados foram analisados por estatística descritiva e as diferenças entre os grupos pelo Teste Exato de Fisher. **Resultados:** constatou-se a presença de seis fragmentos de rolha na solução derivada de cinco frascos que tiveram a rolha perfurada por agulha trifacetada (29,4%) e de dois fragmentos em dois frascos que tiveram a rolha perfurada com agulha de ponta romba (11,8%), com diferença significativa ( $p=0,044$ ) na comparação entre os grupos. A agulha trifacetada produz partículas de maior tamanho (0,36 mm<sup>2</sup>) que a agulha ponta romba (0,12 mm). **Implicações:** avaliações de risco devem permitir a limitação, detecção e rejeição de unidades atípicas no momento do preparo de medicamentos, preservando a segurança do paciente.

## DESCRITORES

Contaminação de medicamentos; Embalagem de Medicamentos; Borracha; Segurança do Paciente; Erros de Medicação.

## RESUMEN

**Introducción:** La presencia de partículas extrínsecas en soluciones inyectables constituye un error de medicación frecuente que puede tener un significado clínico importante. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la presencia de fragmentos de corcho en una solución derivada de un vial después de la preparación de medicamentos utilizando diferentes tipos de agujas. **Delineación:** estudio experimental, en el que se utilizaron 50 viales, divididos en grupos. Grupo 1: tapón perforado con aguja de bisel trifacetado; Grupo 2: corcho perforado con una aguja roma; Grupo 3: sin perforación de corcho. El número y tamaño de las partículas se determinaron mediante microscopía óptica. Los datos fueron analizados por estadística descriptiva y las diferencias entre grupos por la Prueba Exacta de Fisher. **Resultados:** se constató la presencia de seis fragmentos de tapón en la solución derivada de cinco viales que tenían el tapón perforado con aguja trifacetada (29,4%) y dos fragmentos en dos viales que tenían el tapón perforado con aguja roma (29,4%) (11,8%), con diferencia significativa ( $p=0,044$ ) en la comparación entre los grupos. La aguja de tres lados produce partículas más grandes (0,36 mm<sup>2</sup>) que la aguja de punta roma (0,12 mm). **Implicaciones:** las evaluaciones de riesgo deben permitir la limitación, detección y rechazo de unidades atípicas en el momento de la preparación del fármaco, preservando la seguridad del paciente.

## DESCRIPTORES

Contaminación de Medicamentos; Embalaje de Medicamentos; Goma; Seguridad del Paciente; Errores de Medicación.

## REFERENCES

1. Anacleto TA, Rosa MB, Neiva HM, Martins MAP. Farmácia Hospitalar. Erros de Medicação. Pharmacia Brasileira. 2010 [cited 2021 feb 15]; 74:24. Available from: [http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/encarte\\_farmaciahospitalar.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/encarte_farmaciahospitalar.pdf)
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Glossário da Resolução RDC N° 04/2009 – Anvisa. De acordo com a RESOLUÇÃO - RDC N° 4, de 10 de fevereiro de 2009. [cited 2021 jan. 28]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Gloss%C3%A1rio+da+Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+4%2C+de+10+de+fevereiro+de+2009/61110af5-1749-47b4-9d81-ea5c6c1f322a>
3. Ambwani S, Misra AK, Kumar R. Medication Errors: is it the hidden part of the submerged iceberg in our Health-care System? Int J Appl Basic Med Res. 2019 [cited 2021 feb 15]; 9(3):135-142. Available from: [https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR\\_96\\_19](https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_96_19)
4. Roth JV. How to enter a medication vial without coring. Anesth Analg. 2007 [cited 2021 feb 15]; 104(6):1615. Available from: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000260552.76585.53>
5. Patel J, Smith CC. Vial Coring. Pain Med. 2019 [cited 2021 feb 15]; 20(9):1841-2. Available from: <https://doi.org/10.1093/pm/pnz132>
6. Mathonet S, Mahler HC, Esswein ST, Mazaheri M, Cash PW, Wuchner K, et al. A biopharmaceutical industry perspective on the control of visible particles in biotechnology-derived injectable drug products. PDA J Pharm Sci Technol. 2016 [cited 2021 feb 15]; 70(4):392-408. Available from: <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2015.006189>
7. Kordi R, White BF, Kennedy DJ. Possibility and risk of medication vial coring in Interventional Spine Procedures. PM R. 2017 [cited 2021 feb 15]; 9(3):289-93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.09.003>
8. Doessegger L, Mahler HC, Szczesny P, Rockstroh H, Kallmeyer G, Langenkamp A, et al. The potential clinical relevance of visible particles in parenteral drugs. J Pharm Sci. 2012 [cited 2021 feb 15]; 101(8):2635-44. Available from: <https://doi.org/10.1002/jps.23217>
9. Langille SE. Particulate matter in injectable drug products. PDA J Pharm Sci Technol. 2013 [cited 2021 feb 15]; 67(3):186-200. Available from: <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2013.00922>
10. Heiss-Harris GM, Verklan MT. Maximizing patient safety: filter needle use with glass ampules. J Perinat Neonatal Nurs. 2005 [cited 2021 feb 15]; 19(1):74-81. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=15796427>
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. Brasília: Anvisa; 2019 [cited 2021 feb. 18]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259143/Volume+I+Pronto.pdf/4ff0dfe8-8a1d-46b9-84f7-7fa9673e1ee1>
12. Borchert SJ, Abe A, Aldrich DS, Fox LE, Freeman JE, White RD. Particulate matter in parenteral products: a review. J Parenter Sci Technol. 1986 [cited 2021 feb 15]; 40(5):212-41. Available from: <https://journal.pda.org/content/40/5/212>
13. Riess ML, Strong T. Near-embolization of a rubber core from a propofol vial. Anesth Analg. 2008 [cited 2021 feb 15]; 106(3):1020-1. Available from: <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31816323b4>
14. Gragasin FS, van den Heever ZA. The incidence of propofol vial coring with blunt needle use is reduced with angled puncture compared with perpendicular puncture. Anesth Analg. 2015 [cited 2021 feb 15]; 120(4):954-5. Available from: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000599>

15. Lehr HA, Brunner J, Rangoonwala R, Kirkpatrick CJ. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 [cited 2021 feb 15]; 165(4):514-20. Available from: [https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.165.4.2108033?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft\\_d\\_at=cr\\_pub%3Dpubmed](https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.165.4.2108033?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_d_at=cr_pub%3Dpubmed)
16. Gomes M, Romcy H. Economic evaluation of the use of pre-filled syringe versus manually filled syringe paraflushing in patients with central venous catheter in the perspective of health careers. *J Bras Econ Saúde*. 2018 [cited 2021 feb 15]; 10(3):239-45. Available from: <https://doi.org/10.21115/JBES.v10.n3.p239-45>
17. Wani T, Wadhwa A, Tobias JD. The incidence of coring with blunt versus sharp needles. *J Clin Anesth*. 2014 [cited 2021 feb 15]; 26(2):152-4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2013.10.007>
18. Campagna R, Pessis E, Guerini H, Feydy A, Drapé JL. Occurrence of coring after needle insertion through a rubber stopper: study with prednisolone acetate. *Eur Radiol*. 2013 [cited 2021 feb 15]; 23(2):424-7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2602-3>
19. Heitz JW, Bader SO. An evidence-based approach to medication preparation for the surgical patient at risk for latex allergy: is it time to stop being stopper poppers? *J Clin Anesth*. 2010 [cited 2021 feb 15]; 22(6):477-83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.12.006>
20. Chennell P, Bourdeaux D, Citerne Q, Arnaud C, Cosserant S, Boiko-Alaux V, et al. Rubber coring of injectable medication vial stoppers: an evaluation of causal factors. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2016 [cited 2021 feb 15]; 1(4):165-174. Available from: <https://doi.org/10.1515/pthp-2016-0015>
21. Johns J, Golfetto P, Bush T, Fantozzi G, Shabushnig J, Perry A, et al. Achieving "Zero" defects for visible particles in injectables. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2018 [cited 2021 feb 15]; 72(6):640-50. Available from: <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2018.009027>

#### COLABORAÇÕES

JGP: contribuições substanciais na obtenção de dados, análise e interpretação dos resultados, redação do manuscrito. EW: contribuições substanciais na obtenção de dados, análise e interpretação dos resultados, e revisão crítica do manuscrito. SG: contribuições substanciais na revisão crítica do manuscrito e formatação do manuscrito. RMM e PCAD: contribuições substanciais na obtenção de dados e formatação do manuscrito. LMMA: contribuições substanciais na concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos resultados, e redação do manuscrito. Todos os autores concordam e são responsáveis pelo conteúdo desta versão do manuscrito a ser publicado.

#### AGRADECIMENTOS

Núcleo de Estudos de Prevenção e Controle de Infecção nos Serviços de Saúde (NEPECISS).

#### DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Não se aplica.

#### FONTE DE FINANCIAMENTO

Não se aplica.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesses a declarar.