

Avaliação do crescimento microbiológico em medicamento estéril multi dose.

LACERDA, Aline

MARQUES, Sabrina

RESUMO

O presente estudo, teve como objetivo avaliar o crescimento microbiológico nos medicamentos estéreis multidose dipirona monoidratada 50 mg/20 mL e ibuprofeno 100 mg/20 mL, utilizando os meios de cultura ágar MacConkey e ágar Sabouraud. Para isso, os meios foram preparados conforme padronização laboratorial no laboratório da universidade UNIFACCAMP e, posteriormente, inoculados com alíquotas das amostras testadas. A metodologia foi conduzida em dois ensaios: no primeiro ensaio, que ocorreu imediatamente após a abertura e, o segundo sete dias depois, as amostras foram incubadas por sete dias a 35°C e monitoradas para verificar a presença de crescimento microbiano em ambos os meios de cultura. No primeiro ensaio, nenhuma das amostras apresentou contaminação, mantendo-se estéreis durante o período de observação. No segundo ensaio, as amostras permaneceram também incubadas por sete dias a 35°C, sendo novamente avaliadas ao final do período. Nessa etapa, foi observada contaminação microbiológica exclusivamente na amostra de dipirona cultivada em ágar Sabouraud, enquanto o ibuprofeno permaneceu estéril em ambos os meios e a dipirona continuou estéril no ágar MacConkey. Os resultados evidenciam que, embora medicamentos estéreis multidose possam manter estabilidade microbiológica inicial, fatores relacionados ao tempo de uso, manipulação ou características do próprio produto podem favorecer contaminações posteriores, reforçando a importância do monitoramento microbiológico contínuo e das boas práticas de manipulação para garantir a segurança do paciente.

Palavras-chave: Boas práticas de manipulação. Crescimento microbiológico. Segurança do paciente.

ABSTRACT

The present study aimed to evaluate microbial growth in the sterile multidose medications dipyrone monohydrate 50 mg/20 mL and ibuprofen 100 mg/20 mL, using MacConkey agar and Sabouraud agar culture media. For this purpose, the media were prepared according to laboratory standards at the UNIFACCAMP university laboratory and subsequently inoculated with aliquots of the tested samples. The methodology was conducted in two assays: in the first assay, performed immediately after opening the products, and the second, conducted seven days later, the samples were incubated for seven days at 35°C and monitored for microbial growth in both culture media. In the first assay, none of the samples showed contamination, remaining sterile throughout the observation period. In the second assay, the samples were again incubated for seven days at 35°C and evaluated at the end of the period. At this stage, microbial contamination was observed exclusively in the dipyrone sample cultivated in Sabouraud agar, while ibuprofen remained sterile in both media, and dipyrone continued to be sterile in MacConkey agar. The results demonstrate that although sterile multidose medications may maintain initial microbiological stability, factors related to duration of use, handling practices, or intrinsic product characteristics may favor subsequent contamination. This reinforces the importance of continuous microbiological monitoring and proper handling practices to ensure patient safety..

Keywords: Good handling practices. Microbiological growth. Patient safety.

INTRODUÇÃO

Um medicamento estéril multidose é uma formulação farmacêutica isenta de microrganismos viáveis, acondicionada em frasco ou recipiente que possibilita múltiplas retiradas de doses ao longo de um período de tempo, sem comprometer sua qualidade, eficácia e segurança (ANVISA, 2019; USP, 2024).

Esses medicamentos desempenham papel essencial na terapêutica moderna, especialmente em contextos clínicos críticos, como hospitais e unidades de terapia intensiva. As formulações multidose favorecem a praticidade no uso e a otimização de custos, uma vez que permitem várias administrações a partir de um mesmo frasco. Entretanto, essa vantagem vem acompanhada de riscos potenciais, sobretudo relacionados à contaminação microbiológica durante a manipulação e utilização (MELO; SILVA; LIMA, 2021).

A esterilidade é requisito indispensável para medicamentos destinados à administração parenteral, visto que a presença de microrganismos pode comprometer a eficácia terapêutica e representar grave ameaça à segurança do paciente (WHO, 2022). O uso repetido de frascos multidose expõe o conteúdo a múltiplas oportunidades de contato com o ambiente externo, profissionais de saúde e dispositivos de aplicação, aumentando a probabilidade de crescimento microbiano caso não sejam adotadas medidas rigorosas de controle e assepsia (RIBEIRO et al., 2021).

Nesse contexto, a investigação do crescimento microbiológico em medicamentos estéreis multidose é relevante para compreender os fatores de risco associados, avaliar as práticas de manipulação e armazenamento e propor estratégias que minimizem a ocorrência de contaminações. Tal abordagem contribui para a garantia da qualidade do medicamento e para a segurança do paciente, alinhando-se às diretrizes das Boas Práticas de Fabricação e da Vigilância Sanitária (ANVISA, 2019).

O farmacêutico exerce papel central no controle do risco microbiológico em medicamentos estéreis multidose, dada a maior suscetibilidade desses produtos à contaminação decorrente de múltiplas manipulações. Entre suas atribuições destacam-se: assegurar a manutenção da esterilidade e qualidade do produto, monitorar as condições de armazenamento e controlar o prazo de uso após a abertura (ANVISA, 2021). Além disso, compete ao profissional orientar a equipe multiprofissional sobre técnicas assépticas, promover treinamentos voltados ao correto manuseio e implementar protocolos que reduzam os riscos de contaminação (WHO, 2022; RIBEIRO et al., 2021).

Portanto, este trabalho tem como objetivo discutir a importância do controle microbiológico, segundo testes realizados no laboratório em medicamentos estéreis multidose, a fim de analisar a garantia de esterilidade, os mecanismos de contaminação, as consequências clínicas decorrentes e as medidas preventivas necessárias para garantir uma utilização segura na prática hospitalar.

JUSTIFICATIVA

A escolha deste tema se justifica pela relevância clínica e sanitária dos medicamentos estéreis multidoses, amplamente utilizados em uso doméstico, hospitalar e serviços de saúde. Embora ofereçam praticidade e redução de custos, essas formulações apresentam maior risco de contaminação microbiológica devido ao uso repetido e ao contato frequente com o ambiente externo.

O crescimento microbiano em tais produtos pode comprometer a eficácia do tratamento e representar sérios riscos à segurança do paciente, incluindo infecções graves e aumento da morbimortalidade. Dessa forma, estudar esse processo é fundamental para reforçar a importância do controle de qualidade, da adesão às boas práticas de manipulação e da vigilância sanitária, assegurando maior proteção à saúde pública.

OBJETIVO

Investigar o crescimento microbiológico em medicamentos estéreis multidoses, por meio da realização de ensaios microbiológicos que permitam identificar possíveis falhas nas condições de manipulação, armazenamento e uso desses produtos. Busca-se, com isso, avaliar o impacto da contaminação microbiana sobre a estabilidade e segurança dos medicamentos, destacando a importância das Boas Práticas de Fabricação e de Manipulação na prevenção de riscos à saúde do paciente e o papel do farmacêutico na condução desses processos.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo experimental de caráter laboratorial, realizado em duas etapas, voltado à área de microbiologia farmacêutica, cujo propósito é avaliar o crescimento de microrganismos em medicamentos estéreis multidose.

Amostras utilizadas

As amostras utilizadas foram dipirona monoidratada 50mg/mL, frasco contendo 20mL, lote: B24J0122 validade: 30/10/2026, marca denominada X disponível no mercado e ibuprofeno gotas 100mg/mL, frasco contendo 20 mL, lote: ERA03237 validade: 30/04/2026 Marca denominada Y disponível no mercado.

Procedimentos

Foram utilizadas 20 placas para o ensaio, 10 placas do meio de cultura ágar MacConkey, meio seletivo e diferencial utilizado para o isolamento de bactérias Gram-negativas, principalmente enterobactérias, permitindo identificar crescimento bacteriano pela fermentação da lactose e 10 placas do meio de cultura ágar Sabouraud, meio seletivo utilizado para o crescimento de fungos e leveduras, ideal para investigar possíveis contaminantes fúngicos em preparações líquidas, sendo divididas em 5 placas do meio de cultura Sabouraud e 5 placas do meio de cultura MacConkey para a amostra de dipirona monoidratada 50mg/mL, e a mesma quantidade de cada meio para a amostra de ibuprofeno gotas 100mg/mL, (FIRMINO et al., 2011).

Ambos os meios de cultura foram preparados no laboratório da Universidade UNIFACCAMP. Para o preparo, foram utilizados 50 g de ágar MacConkey para 1 L de água destilada, empregando-se a mesma proporção para o ágar Sabouraud, com essa quantidade de meio de cultura produzido, obteve-se 30 placas de cada meio. Após a pesagem, os meios foram dissolvidos por aquecimento sob agitação constante, conforme ilustrado na Figura 1.



Figura 1 - Meio de cultura ágar sabouraud em processo de dissolução por aquecimento. Laboratório da universidade UNIFACCAMP.

Após o processo de dissolução, os meios de cultura foram submetidos à esterilização em autoclave a 121 °C por 15 minutos, conforme ilustrado na figura 2. Posteriormente, foram resfriados até aproximadamente 47 °C e, ao final do procedimento, distribuídos assepticamente em placas de Petri para solidificação.



Figura 2 - Meio de cultura em Autoclave. Laboratório da universidade UNIFACCAMP.

As amostras foram coletadas de forma asséptica, no fluxo laminar, utilizando micropipeta estéril para retirada de alíquotas de cada medicamento, conforme demonstrado na figura 3. Aproximadamente 100 µL de cada amostra foram semeados nas placas contendo Ágar MacConkey e Ágar Sabouraud Dextrose, pelo método spread plate (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019). Foram deixadas na estufa a 35°C por 7 dias.

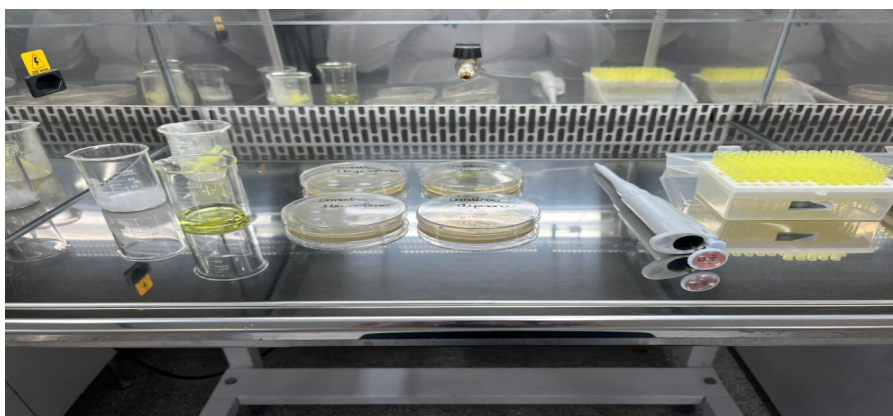


Figura 3 - Fluxo laminar. Laboratório da universidade UNIFACCAMP.

Após as placas serem semeadas, foram devidamente identificadas e levadas a estufa. Quatro placas foram separadas para o controle positivo, duas de cada meio para as amostras citadas anteriormente. O controle positivo é uma amostra ou condição experimental em que se espera um resultado conhecido e previamente validado, sendo essencial para verificar se o método ou ensaio está funcionando corretamente. Ele deve produzir sempre o efeito esperado, assegurando a confiabilidade dos resultados. Em análises microbiológicas, por exemplo, o controle positivo consiste na inoculação de microrganismos de referência para confirmar se o meio de cultura suporta o crescimento adequado (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2023).

As placas de ágar Sabouraud, foram semeadas com fungos previamente cultivados, foi utilizado um swab para a coleta da amostra e na sequência a identificação da placa. As placas de ágar MacConkey, foram semeadas com bactérias *Staphylococcus*, previamente cultivadas e para isso foi utilizado um swab para a coleta da amostra e na sequência a identificação placa.

Quatro placas foram separadas para o controle negativo, duas de cada meio para as amostras citadas acima. Na microbiologia farmacêutica, o controle negativo é processado exatamente como as amostras de teste, mas sem inoculação de microrganismos. Se houver crescimento microbiano no controle negativo, isso indica contaminação do meio, reagente ou ambiente, tornando inválido o ensaio de esterilidade (UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2023). As placas do controle negativo foram devidamente identificadas e reservadas em estufa como as demais.

Após semear as placas com as amostras, fazer o controle positivo e negativo, e a identificação das placas, as mesmas foram armazenadas na incubadora a 35°C por 7 dias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No ensaio inicial realizado em ambiente laboratorial na universidade UNIFACCAMP, no dia 14/08/2025, imediatamente após a abertura das amostras, e avaliados sete dias após a sua incubação a 35° graus dia 21/08/2025, não foi observada nenhuma evidência de crescimento microbiológico, confirmando a manutenção da esterilidade dos medicamentos testados, conforme demonstrado na figura 4.

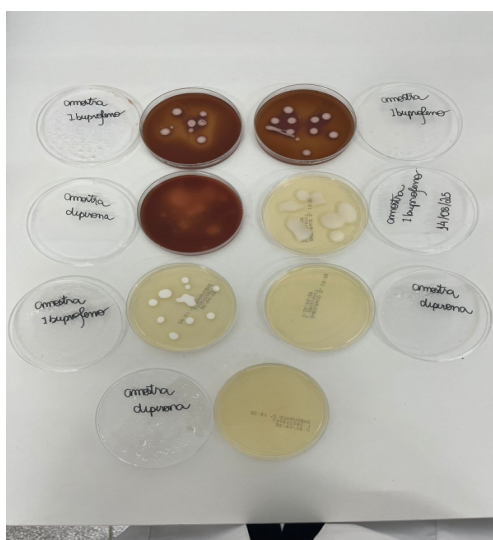


Figura 4 - Placas de Petri com os meios de cultura ágar sabouraud e MacConkey contendo as amostras de dipirona e ibuprofeno gotas. Laboratório da universidade UNIFACCAMP.

O controle positivo apresentou o comportamento esperado em ambos os meios de cultura, evidenciando crescimento microbiano característico e validando a eficácia e a sensibilidade do método empregado, conforme demonstrado na figura 5.

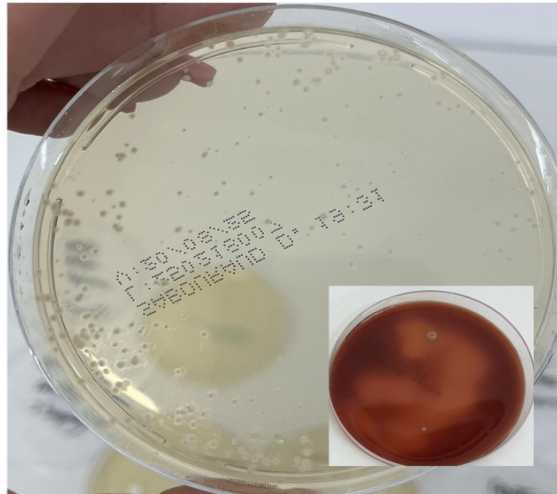


Figura 5 - Controle positivo ágar Sabouraud e MacConkey. Laboratório da universidade UNIFACCAMP.

O controle negativo apresentou o resultado esperado, sem evidência de crescimento microbiano em ambos os meios de cultura, confirmando a ausência de contaminação e a confiabilidade das condições assépticas do ensaio, conforme demonstrado na figura 6.



Figura 6 - controle negativo ágar sabouraud e MacConkey. Laboratório da universidade UNIFACCAMP.

No segundo ensaio, realizado sete dias após a abertura dos frascos, dia 21/08/2025, observou-se a presença de crescimento microbiológico caracterizado por colônias de fungos filamentosos de coloração esbranquiçada na amostra de dipirona. Esse crescimento, foi evidenciado no meio de cultura Sabouraud Dextrose, meio seletivo amplamente empregado para o isolamento e detecção de fungos leveduriformes e filamentosos, conforme demonstrado na figura 7.

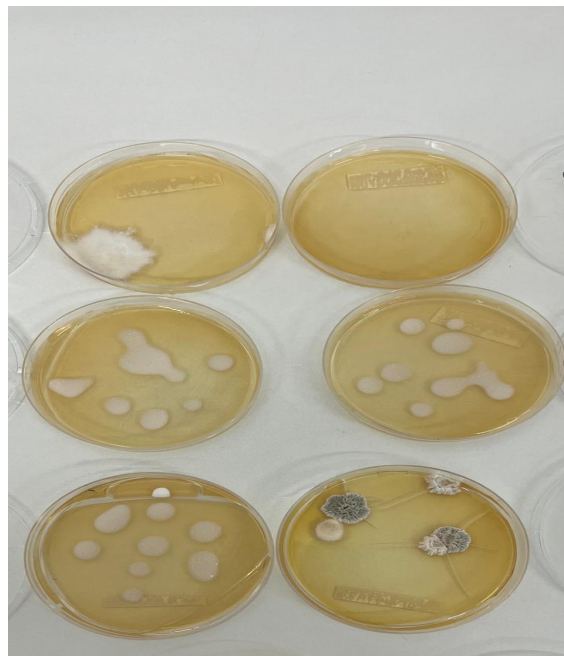


Figura 7 - Placas de Petri com o meio de cultura ágar Sabouraud, contendo as amostras de dipirona, que apresentaram crescimento microbiológico de fungos brancos, e as amostras de ibuprofeno gotas, que não apresentaram crescimento microbiológico. Laboratório da universidade UNIFACCAMP.

As amostras foram acondicionadas de maneira uniforme, em ambiente protegido da incidência de luz e de condições de umidade, assegurando a manutenção das características físico-químicas originais dos frascos. Não houve qualquer utilização prévia dos medicamentos, sendo os frascos destinados exclusivamente aos ensaios laboratoriais. Esse procedimento evidencia a elevada suscetibilidade de produtos estéreis multidoses à contaminação microbiológica, mesmo quando submetidos a condições controladas de armazenamento.

O ensaio de controle microbiológico permitiu verificar que houve crescimento de bactéria, nas amostras 1 e 4. No entanto, houve ausência de crescimento em 2, 3 e 5. A qualidade microbiológica da matéria-prima empregada nas formulações de medicamentos e cosméticos é fator primordial para se alcançar eficiência e segurança para o consumidor do produto acabado, (FIRMINO et al., 2011). Assim como verificado por este artigo, os resultados deste presente ensaio laboratorial, também apresentou crescimento microbiológico em determinadas amostras. Para a obtenção de resultados mais consistentes, seria necessário um período de acompanhamento prolongado, bem como a realização de ensaios adicionais.

As amostras de dipirona e ibuprofeno gotas, mantiveram-se estéreis no meio de cultura ágar MacConkey, não apresentando quaisquer evidência de crescimento microbiológico, conforme demonstrado na Figura 8. O controle positivo e negativo das amostras em ambos os meios de cultura, mantiveram o resultado esperado.

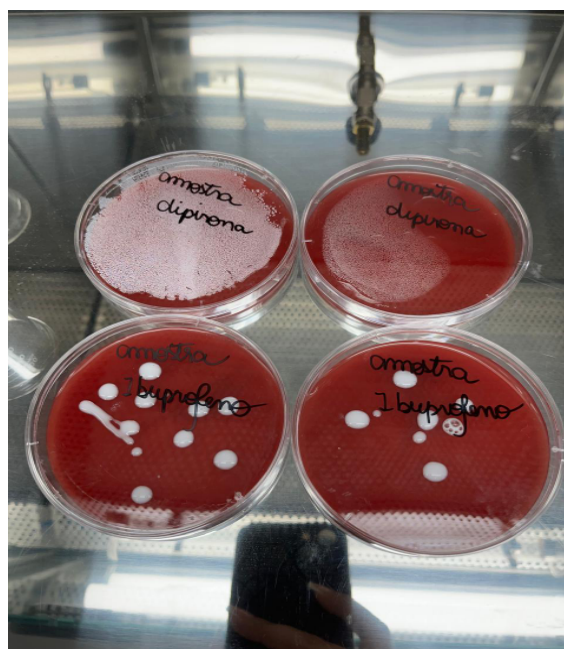


Figura 8 - Placas de Petri com as amostras de dipirona e ibuprofeno gotas, em meio de cultura ágar MacConkey. Laboratório da universidade UNIFACCAMP.

Vieira, Vianna e Almeida (2020), descrevem neste artigo que um dos principais fatores analisados no controle de qualidade dos produtos farmacêuticos é a contaminação microbiana, que por definição é a adição intencional ou acidental de microrganismos como bactérias, fungos e seus subprodutos, como toxinas, ao produto manipulado. Dentre as 774 amostras analisadas, 94,58% (732/774) amostras estavam em conformidade com os limites estabelecidos pelas Farmacopeias e 5,42% (42/774) amostras, em desacordo com a mesma, pois apresentaram contaminação por microrganismos e patógenos. Sua patogenicidade depende de três variáveis: microrganismo contaminante, carga de contaminação e a via de administração pela qual foi inoculado. A tabela 1 faz uma comparação entre o primeiro e o segundo ensaio, e os prováveis meios contaminação.

Tabela 1: Fatores de contaminação entre o primeiro e o segundo ensaio.

CATEGORIA ANALISADA	PRIMEIRO ENSAIO	SEGUNDO ENSAIO
Meios de cultura utilizados	Ágar MacConkey e Ágar Sabouraud	Ágar MacConkey e Ágar Sabouraud
Amostras testadas	Dipirona e Ibuprofeno gotas	Dipirona e Ibuprofeno gotas
Condição das amostras	Estéreis, sem uso prévio, armazenadas corretamente	Estéreis, sem uso prévio, armazenadas corretamente
Crescimento no Ágar MacConkey	Ausência de crescimento microbiano	Ausência de crescimento microbiano
Crescimento no Ágar Sabouraud	Ausência de fungos ou leveduras	Presença de fungo branco exclusivamente na amostra de dipirona
Tipo de contaminação identificada	Nenhuma	Fungo filamentosso branco (suposto contaminante ambiental)
Possíveis fatores associados à contaminação	Procedimentos assépticos adequados, ausência de falhas	Possível falha pontual na manipulação, contaminação ambiental, abertura do frasco, aerossóis ou contato indireto com superfície
Conclusão microbiológica	Amostras consideradas estéreis	Amostra de dipirona apresentou contaminação; ibuprofeno permaneceu estéril

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos nos ensaios microbiológicos demonstraram diferenças importantes entre o primeiro e o segundo procedimento experimental. No primeiro ensaio, as amostras de dipirona monoidratada 50 mg/mL e ibuprofeno 100 mg/mL mantiveram-se estéreis em ambos os meios de cultura, evidenciando a adequação das etapas de manipulação, inoculação e armazenamento, em conformidade com as boas práticas laboratoriais.

No segundo ensaio, entretanto, observou-se crescimento fúngico característico de colônias brancas de aspecto filamentosas exclusivamente no meio ágar Sabouraud contendo a amostra de dipirona. A ausência de crescimento no ibuprofeno reforça que a contaminação foi pontual e não generalizada, possivelmente decorrente de fatores ambientais, falhas mínimas de assepsia, microgotículas ou contato indireto com superfícies ou utensílios não devidamente esterilizados.

Para a obtenção de resultados mais robustos e estatisticamente confiáveis, seria necessário ampliar o período de monitoramento das amostras, de modo a avaliar possíveis variações microbiológicas ao longo do tempo. Além disso, a realização de um número maior de ensaios, com replicatas e condições experimentais controladas, contribuiria significativamente para a validação dos dados, aumentando a precisão, a reprodutibilidade e a relevância científica das conclusões.

A presença de fungos ou bactérias em medicamentos que deveriam permanecer estéreis representa um risco direto à segurança do paciente. A administração de um produto contaminado pode resultar em infecções sistêmicas ou locais, reações inflamatórias, agravamento do quadro clínico e redução da eficácia terapêutica. Esse cenário evidencia que a perda de esterilidade compromete não apenas a qualidade do medicamento, mas também a integridade e a segurança do tratamento.

Esses achados evidenciam a relevância do controle rigoroso das condições operacionais e destacam o papel essencial do farmacêutico na garantia da qualidade microbiológica de produtos estéreis. O profissional

farmacêutico é responsável por assegurar o cumprimento das normas de boas práticas, supervisionar processos críticos, identificar potenciais fontes de contaminação e implementar ações preventivas, contribuindo diretamente para a segurança do paciente e a eficácia terapêutica dos medicamentos manipulados e industrializados de uso hospitalar, doméstico e de serviços a saúde.

REFERÊNCIAS

BAIRD, R. M.; BLOOMFIELD, S. F. *Microbial quality assurance in cosmetics, toiletries and non-sterile pharmaceuticals*. 2. ed. London: Taylor & Francis, 1996.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira*. 2. ed. Brasília: ANVISA, 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos*. Brasília: ANVISA, 2019.

FIRMINO, C. R.; COSTA, M. C.; ANDRELA, A. L. B.; SOARES, V. C. G. Avaliação da qualidade de bases farmacêuticas manipuladas no município de Jundiá. *Revista Multidisciplinar da Saúde*, ano III, p. 2–13, p. 5–13 2011.

MELO, P. M.; SILVA, R. C.; LIMA, T. C. Riscos microbiológicos em medicamentos injetáveis multidoses: revisão de literatura. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 42, p. 1–8, 2021.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M.T. *Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos*. 2. ed. Sao Paulo: Atheneu, 2003. 325 p.

RIBEIRO, M. G. et al. Contaminação microbiana em medicamentos estéreis: implicações clínicas e estratégias de controle. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 57, p. 1–12, 2021.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Inspection Guides: Microbiological Pharmaceutical Quality Control Labs.* Rockville: FDA, [s.d.], 2023.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). USP 47–NF 42. Rockville: *The United States Pharmacopeial Convention*, 2024.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). USP <1223> *Validation of Alternative Microbiological Methods.* Rockville: USP, 2023.

VIEIRA, Nathália dos Reis; VIANNA, Wânia de Oliveira; ALMEIDA, Jacqueline Fátima Martins de. *Controle de qualidade microbiológica de produtos não estéreis. Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 6, n. 1, p. 2889-2901, jan. 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n1-208.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WHO Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products.* Annex 6. Geneva: WHO Technical Report Series, 2022.