

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Níveis de contaminação de superfície com Gencitabina utilizando a técnica de  
preparo padrão versus dispositivos de segurança em sistema fechado

SANDRO LUIS RIBEIRO NESS

Porto Alegre, 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Níveis de contaminação de superfície com Gencitabina utilizando dispositivos de segurança em sistema fechado versus a técnica de preparo padrão

SANDRO LUIS RIBEIRO NESS

Orientador: Prof. Dr. Edison Capp  
Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2014

## **AGRADECIMENTOS**

Aos colegas da Central de Misturas Intravenosas (CMIV) do Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela amizade e ajuda na coleta das amostras;

À Farmacêutica e coautora do trabalho Dra. Carmen Pilla pelo incentivo, dedicação e fundamental colaboração na execução da pesquisa;

Ao orientador Prof. Dr. Edison Capp pelo incentivo, orientação e colaboração constante em todas as etapas do trabalho;

Aos professores e colegas do Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular (LaGOM) por propiciarem alto nível de discussão científica em seus seminários;

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas pela qualificação e excelência proporcionada;

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação Hospital de Clínicas de Porto Alegre por todo o auxílio financeiro e técnico para a execução dessa pesquisa;

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo seu ambiente ideal de assistência, ensino e pesquisa.

## RESUMO

**Introdução:** A manipulação de medicamentos antineoplásicos em Serviços de Saúde expõem os profissionais aos riscos químicos desses agentes, assim é fundamental monitorar e prevenir a exposição ocupacional. A utilização de dispositivos de Segurança no preparo de medicamentos tem sido recomendada por diversos órgãos internacionais de boas práticas no manuseio de medicamentos citotóxicos. **Objetivo:** Comparar, através da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector Ultravioleta (CLAE-UV), as taxas de contaminação de superfícies de trabalho, com a Gencitabina, utilizando Dispositivos de Segurança em Sistema Fechado em relação à técnica de preparo padrão com agulha. **Métodos:** A coleta de amostras foi realizada na farmácia de manipulação pela técnica de *wipe test* e posterior extração. As amostras foram analisadas com CLAE-UV, com leitura de detecção de 268 nm. **Resultados:** De um total de 303 amostras coletadas para análise da Gencitabina, 272 compararam a técnica com dispositivo de sistema fechado com a técnica padrão, apresentando percentuais de contaminação em quase 50% dos frascos coletados em cada técnica. Os resultados encontrados nos frascos, campo de preparo e seringas apresentaram média de quantidade de resíduos inferiores na técnica com dispositivos de segurança. Nos frascos intactos retirados da caixa original de Gencitabina, foram encontrados resíduos em 16,1%. **Conclusões:** A técnica utilizada foi adequada para identificar a presença de Gencitabina em materiais e Equipamentos de Proteção Individual – EPI na manipulação de medicamentos, demonstrando dessa forma o risco de exposição

aos profissionais e a importância da utilização do sistema fechado para diminuir os aerossóis e quantidades de resíduos eliminados durante a manipulação.

**Palavras-chave:** Gencitabina, agentes antineoplásicos, contaminação em superfície, dispositivos de segurança em sistema fechado, cromatografia líquida de alta eficiência-CLAE.

## ABSTRACT

**Introduction:** Health professionals who handle antineoplastic agents are exposed to several chemical hazards. Therefore, their occupational exposure must be carefully monitored and prevented. The use of closed-system devices in drug preparation has been recommended by several international guidelines for the handling of cytotoxic drugs. **Objective:** To compare the contamination of work surfaces with gemcitabine following closed-system preparation versus standard needle techniques, using high-performance liquid chromatography-ultraviolet (HPLC-UV). **Method:** Wipe test samples were collected from a drug handling facility, then extracted and analyzed by HPLC-UV. Readings were taken at 268 nm. **Resultados:** Of the 303 samples collected, 31 were obtained from intact vials, while 272 were used to compare gemcitabine contamination levels following conventional versus closed-system preparation. Approximately 50% of samples obtained following each procedure tested positive for the contaminant. The amount of contamination on vials, sterile fields and syringes was lower when closed-system devices were used for drug manipulation. A total of 16.1% of the intact vials removed from their original packaging were also contaminated. **Conclusion:** The method used in the present study was effective in detecting gemcitabine in the devices and individual protective equipment involved in drug manipulation. These findings demonstrate the exposure risk of health professionals who handle these substances, and the importance of closed-system devices in reducing aerosol formation and contamination during handling.

**Key words:** Gemcitabine, antineoplastic agents, surface contamination, closed-system drug transfer device, high pressure liquid chromatography (HPLC)

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo.....	15
Figura 2. Esquema do marco conceitual (elaborado pelo autor, 2014).....	16
Figura 3. Resumo dos mecanismos e locais de ação de alguns agentes antineoplásicos (BRUNTON <i>et al</i> , 2010).....	21
Figura 4. Especificidade dos agentes antineoplásicos no ciclo celular (BRUNTON <i>et al</i> , 2010).....	22
Figura 5. Estrutura química da Gencitabina.....	24
Figura 6. Modelo de Cabine de Segurança Biológica – CSB.....	28
Figura 7. Luva cirúrgica de látex sem talco.....	29
Figura 8. Dispositivos de segurança em sistema fechado.....	46
Figura 9. Manipulação com dispositivos de segurança em sistema fechado.....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos Antineoplásicos (CALABRESI e CHABNER, 2001).....	20
Tabela 2. Toxicidade dos quimioterápicos segundo a IARC ( <i>International Agency for Research on Cancer</i> ) .....	31
Tabela 3. Principais medidas de controle do risco propostas pela NIOSH nas atividades de preparações e administração de citostáticos (SUSPIRO, 2012). .	33
Tabela 4. Estudos da contaminação do ar ambiente e de superfícies de trabalho (SUSPIRO <i>et al</i> , 2013). .....	41

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ASHP - *American Society of Hospital Pharmacists*  
CLAE- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência  
CMA - Central de Manipulação de Antineoplásicos  
CMIV – Central de Misturas Intravenosas  
CSB – Cabine de Segurança Biológica  
DNA – Ácido Desóxirribonucleico  
DSSF - dispositivos de segurança em sistema fechado  
EPC – Equipamento de proteção coletiva  
EPI – Equipamento de proteção individual  
FDA - *Food and Drug Administration*  
HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
HEPA – *High Efficiency Particulate Air*  
HPLC–FL - *High Pressure Liquid Chromatography Fluorescence*  
HPLC-UV - *High Pressure Liquid Chromatography Ultraviolet*  
IARC – International Agency of Research on Cancer  
ICP–MS – *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*  
ISOPP - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners  
LOC – Limite de Detecção  
LOQ – Limite de Quantificação  
NIOSH - *National Institute for Occupational Safety and Health*  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
OSHA – *Occupational Health and Safety Administration*  
PVC – Cloreto de Polivinila  
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada  
SBCC - Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação  
USP - *United States Pharmacopeia*

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	14
<b>ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES</b> .....	14
<b>MARCO CONCEITUAL</b> .....	16
Câncer .....	17
Incidência de câncer no Brasil e no mundo .....	18
Terapia antineoplásica .....	19
Manipulação de medicamentos antineoplásicos .....	25
Equipamentos de Proteção Coletiva (EPC) .....	27
Equipamentos de Proteção Individual (EPI) .....	28
Exposição ocupacional .....	30
Métodos de análise da contaminação ambiental .....	36
Dispositivos de Segurança em Sistema Fechado .....	42
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	47
<b>OBJETIVOS</b> .....	48
Objetivo primário .....	48
Objetivos secundários .....	48
<b>ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	56
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	87
<b>PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	88

## INTRODUÇÃO

Os trabalhadores da área da saúde estão potencialmente expostos a numerosos riscos ocupacionais. A utilização crescente de fármacos antineoplásicos para o tratamento do câncer tem sido considerada um importante e potencial risco químico para o pessoal envolvido no preparo e administração dessas substâncias, pois o manuseio, sem os cuidados necessários, pode levar a inúmeros efeitos tóxicos. Alguns desses fármacos são considerados carcinogênicos, teratogênicos ou mutagênicos para o ser humano. Assim, é difícil mensurar o risco, o dano em longo prazo desses agentes ao indivíduo sadio, qual a magnitude de exposição segura a esses fármacos.

A avaliação da exposição, através do monitoramento ambiental e biológico, a vigilância à saúde, com exames periódicos, programas de informação e treinamento de pessoa, bem como a utilização de equipamento de proteção individual (EPI) e coletiva (EPC) são algumas recomendações para diminuir o risco de exposição e o comprometimento da saúde do trabalhador (MARTINS *et al*, 2004).

Diversas organizações internacionais, descrevem os riscos inerentes ao manuseio dos antineoplásicos, listas de procedimentos técnico-operativos, equipamentos necessários para a redução da exposição e lista de fármacos. Essas organizações, juntamente com as portarias vigentes, recomendam a utilização de dispositivos de sistema fechado na manipulação e administração de medicamentos citotóxicos, como medida de minimizar essa exposição.

Em consideração a todas essas questões, é importante orientar os trabalhadores da área da saúde, em especial, aqueles envolvidos com o manuseio de medicamentos antineoplásicos, e expostos aos riscos químicos, e quanto aos riscos à sua própria saúde.

O presente estudo tem como objetivos comparar, através da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detecção por ultravioleta (CLAE-UV), a contaminação com Gencitabina, das superfícies de trabalho de manipulação de antineoplásicos, utilizando dispositivos de transferência em Sistema Fechado em relação à técnica de preparo padrão e quantificar a contaminação externa do frasco ao ser retirado de sua embalagem original.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

### **ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES**

Esta revisão da literatura está focada na importância do uso de técnica com dispositivos de segurança em sistema fechado, para prevenção, minimização ou eliminação da exposição do trabalhador e da contaminação de superfícies e objetos durante o preparo e manuseio de medicamentos antineoplásicos. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES, nos últimos 20 anos, desde que se iniciou a utilização dessa nova técnica, no período de 1994 à 2014. Foi incluído também livros textos, diretrizes de órgãos internacionais e leis e resoluções na área de preparo de medicamentos antineoplásicos. Foram realizadas buscas através dos termos: “*Gemcitabine*”, “*Cytotoxic drugs*”, “*surface contamination*”, “*closed-system drug transfer device*”, “*high pressure liquid chromatography (HPLC)*” e suas combinações apresentadas na Figura 1.

### **DESCRITORES**

- 1 – Antineoplastic agents
- 2 – Gemcitabine
- 3 – Surface contamination
- 4 – Closed-system drug transfer device,
- 5 – High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)

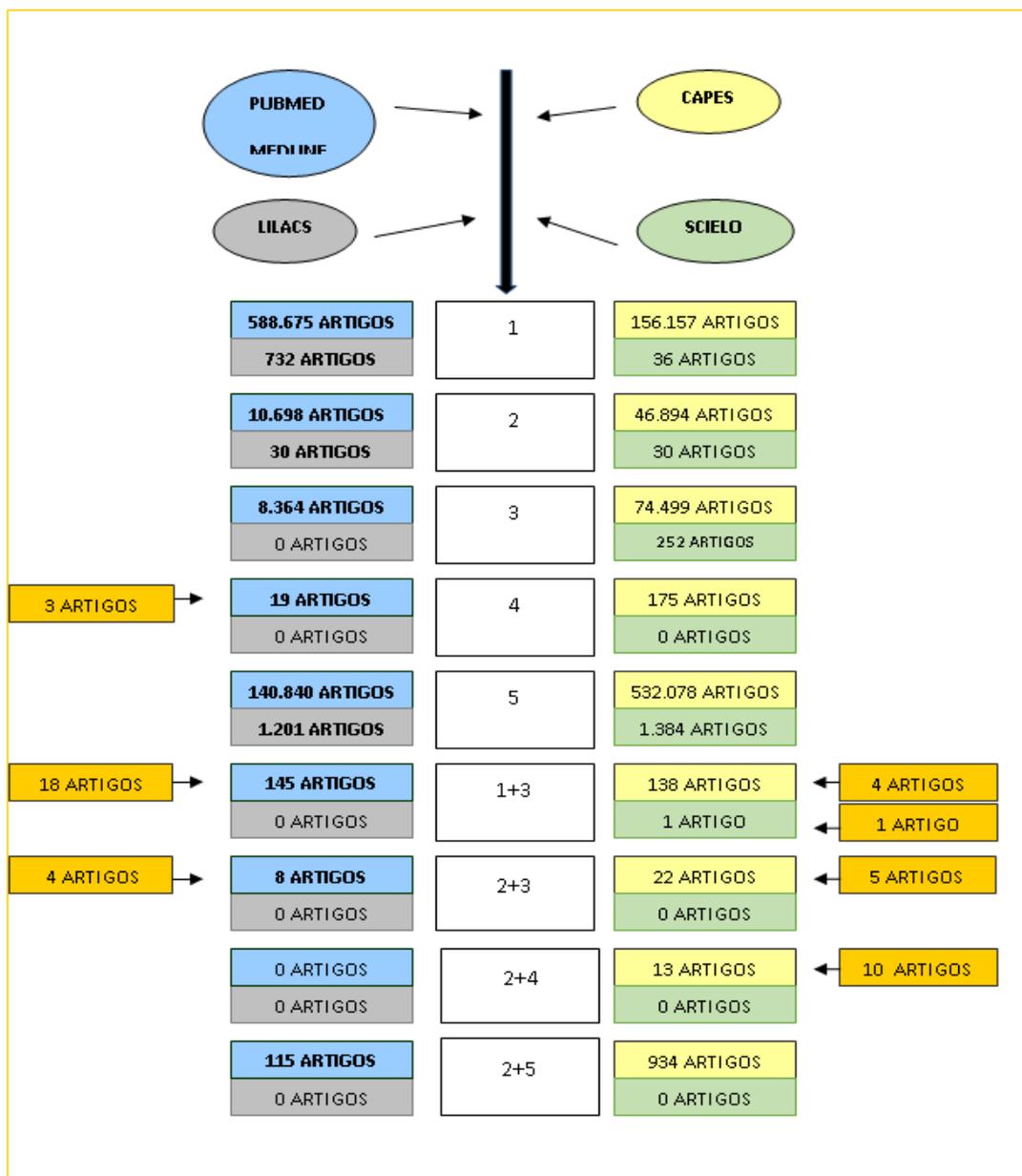


Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo.

Caixas em laranja indicam os artigos que foram incluídos na revisão de acordo com os critérios de inclusão, tendo agentes antineoplásicos como fator de estudo e contaminação ambiental e pessoal como desfechos. Este é o resultado da busca da combinação das palavras-chave. Fonte: Elaborado pelo autor em 2014.

Há nas referências artigos retirados diretamente das revistas, livros textos e portarias e resoluções.

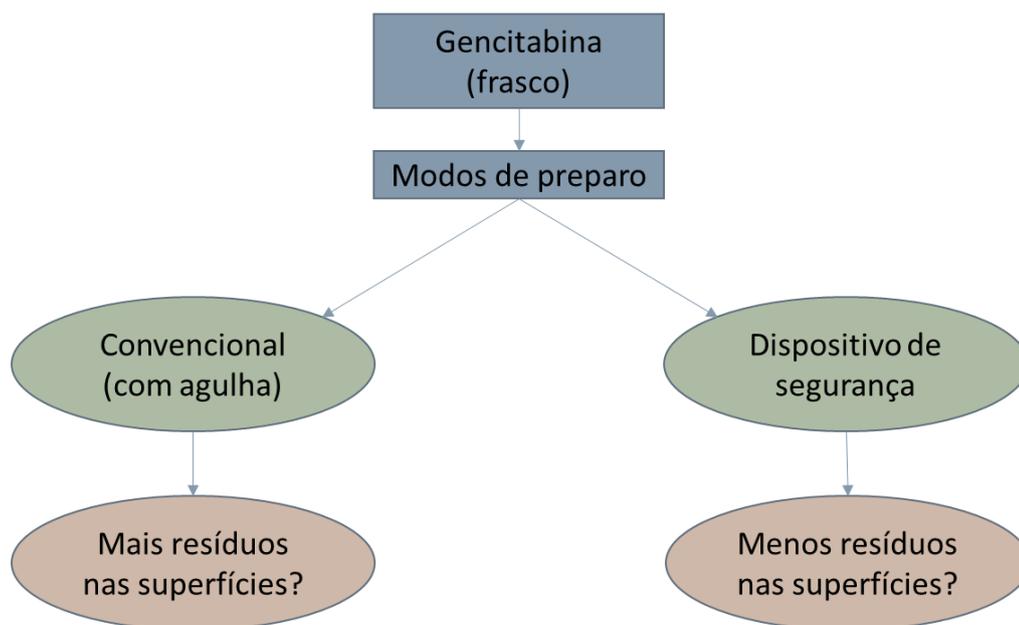
**MARCO CONCEITUAL**

Figura 2. Esquema do marco conceitual (elaborado pelo autor, 2014).

## **Câncer**

As neoplasias malignas, comumente chamadas de câncer, representam atualmente um dos maiores problemas de saúde, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. Considerada a 2ª causa de morte por doença no mundo, e estima-se que nos próximos 50 anos, seja a primeira causa de morte por doença (BRASIL, 2014).

O câncer é definido como um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo (metástase). As células apresentam divisão rápida e descontrolada, determinando dessa maneira a formação de tumores ou neoplasias malignas (BRASIL, 2012; BRASIL, 2014).

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas, como substâncias químicas, irradiação, vírus e fatores comportamentais, relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são, através hormonais, condições imunológicas e mutações genéticas, na maioria das vezes pré-determinadas, e ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas (BRASIL, 2012; BRASIL, 2014).

Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais (BRASIL, 2012). O surgimento do câncer depende da intensidade e da duração da exposição das células aos agentes causadores de câncer (ALMEIDA, 2010; BRASIL, 2012).

O diagnóstico do câncer deve ser o mais precoce possível para o sucesso terapêutico, e envolve diversas terapias, como cirurgia, radioterapia, imunoterapia, hormonioterapia e quimioterapia, que podem ser aplicadas isoladas ou associadas. O tratamento quimioterápico é um dos mais utilizados, conforme o tipo e estágio do tumor, será com um ou mais antineoplásicos.

### **Incidência de câncer no Brasil e no mundo**

No Brasil, a estimativa para o ano de 2014-2015, é de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema no país. O câncer de pele do tipo não melanoma (182 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (69 mil), mama (57 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (15 mil) (BRASIL, 2014).

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês *International Agency for Research on Cancer*), da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo, em 2012. A incidência de câncer está aumentando nos países em desenvolvimento e também em países desenvolvidos, e medidas de prevenção da doença devem ser aplicadas. Os tipos de câncer mais frequentes na população masculina foram próstata, pulmão e cólon e reto; e mama, cólon e reto e pulmão entre as mulheres. Nos países em desenvolvimento, os três cânceres mais

frequentes em homens foram pulmão, estômago e fígado; e mama, colo do útero e pulmão nas mulheres (BRASIL, 2014).

Em 2030, estima-se que 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população, bem como da redução na mortalidade infantil e nas mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento (BRASIL, 2014).

### **Terapia antineoplásica**

Os fármacos antineoplásicos são agentes químicos utilizados no tratamento de algumas patologias, dentre elas o câncer, atuam inibindo o crescimento celular, e modificando as moléculas que controlam a divisão e o desenvolvimento celular (GOMES e REIS, 2006). Apresentam um índice terapêutico estreito e um grande potencial de efeitos adversos. Assim, é essencial ter uma compreensão completa de sua farmacologia, interações medicamentosas e da sua farmacocinética, para o uso seguro e efetivo (BRUNTON *et al*, 2010). São classificados (alquilantes e derivados da platina, antimetabólitos, produtos naturais, que estão os antibióticos e derivados vegetais), conforme sua estrutura química e mecanismo de ação, encontra resumido na Tabela 1. Na fig. 3 são demonstrados alguns dos alvos comuns desses agentes.

Tabela 1. Classificação dos Antineoplásicos (CALABRESI e CHABNER, 2001)

Classe	Tipo	Droga
Agentes alquilantes	Mostardas nitrogenadas	Mecloretamina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalano, Clorambucil Tiotepa, Altretamina
	Etileniminas e metilmelaminas	
	Alquil sulfonato	Bussulfano
	Nitrosureias	Carmustina (BCNU), Semustina, Lomustina (CCNU), Estreptozocina, Dacarbazina, Temozolomida
Antimetabólitos	Triazenos	
	Análogo do ácido fólico	Metotrexato
	Análogos das pirimidinas	5-Fluoruracil, Floxuridina, Citarabina, Capecitabina, Azacitidina, Gencitabina
Produtos Naturais	Análogos das purinas	Mercaptopurina, Fludarabina, Tioguanina, Pentostatina, Cladribina
	Alcaloides da Vinca (antimitóticos)	Vincristina, Vimblastina, Vinorelbina, Vindesina
	Taxanas (promoção de microtúbulos)	Paclitaxel, Docetaxel
	Epipodofilotoxinas (complexação com Topoisomerase II e DNA)	Etoposido, Teniposido
	Análogos da camptotecina (inibição de topoisomerase I)	Irinotecam, Topotecam
	Antibióticos	Dactinomicina, Epirubicina, Mitoxantrona, Daunorubicina, Doxorubicina, Idarubicina, Bleomicina, Mitomicina, Plicamicina
	Modificadores de resposta biológica	Interferon alfa, Interleucina 2
Miscelânea	Enzimas	L-asparaginase
	Complexos de platina	Cisplatina, Carboplatina, Oxaliplatina
	Uréia substituída	Hidroxiuréia
	Derivado de metilidrazina	Procarbazina
	Supressor adrenocortical	Mitotano(o,p' -DDD), Aminoglutetimida
Inibidor da tirosina quinase	Imatinib, Trastuzumab, Rituximab	

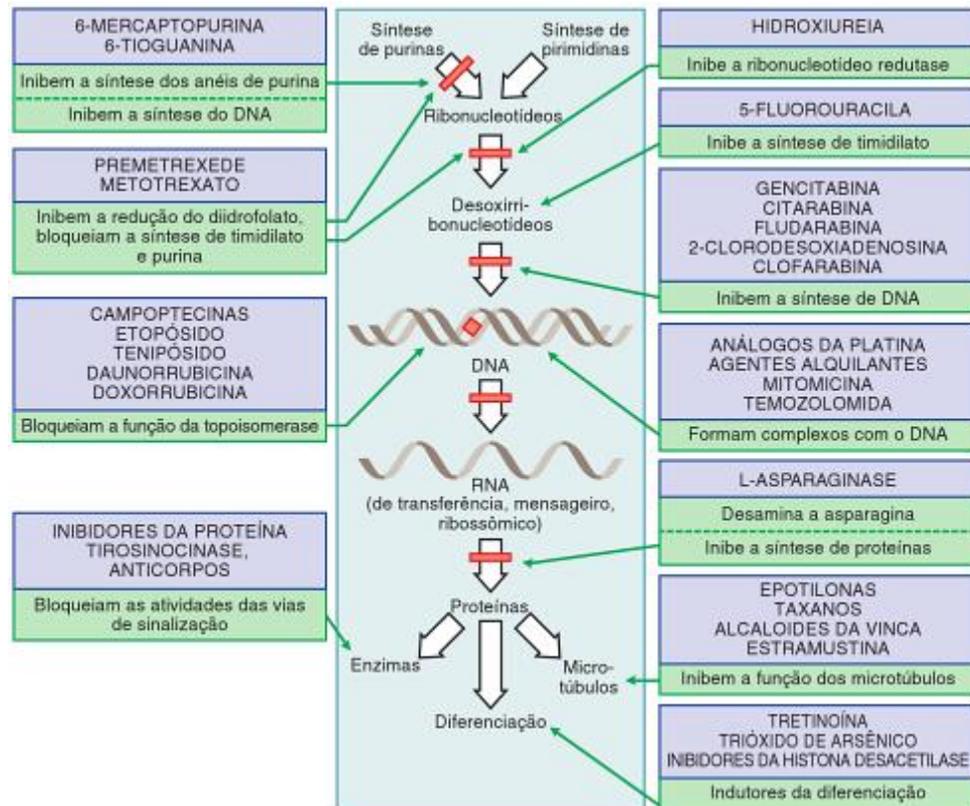


Figura 3. Resumo dos mecanismos e locais de ação de alguns agentes antineoplásicos (BRUNTON *et al*, 2010).

A quimioterapia tradicional consiste no emprego desses fármacos de forma isolada ou em combinação. São mais efetivos em combinação e podem ser sinérgicos através de suas interações bioquímicas. Porém, alguns fatores devem ser considerados para a maior efetividade na combinação dos fármacos, como: não compartilhar mecanismos comuns de resistência, e toxicidade com prazos diferentes e que não se sobreponham e que apresentem diferentes mecanismos de ação (BRUNTON *et al*, 2010). Os tratamentos são repetidos em múltiplos ciclos para erradicar as células tumorais, de acordo com o protocolo para cada neoplasia.

A compreensão da cinética do ciclo celular é fundamental para o uso apropriado dos agentes antineoplásicos (BRUNTON *et al*, 2010). O ciclo celular

compreende as fases da intérfase (G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>), mitose (divisão celular), e a fase G<sub>0</sub> ou de descanso, que representa a fração não proliferativa do tecido, apresentando maior resistência para a ação dos fármacos (RANG *et al*, 2007). A especificidade dos agentes antineoplásicos no ciclo celular é demonstrada na fig. 4.

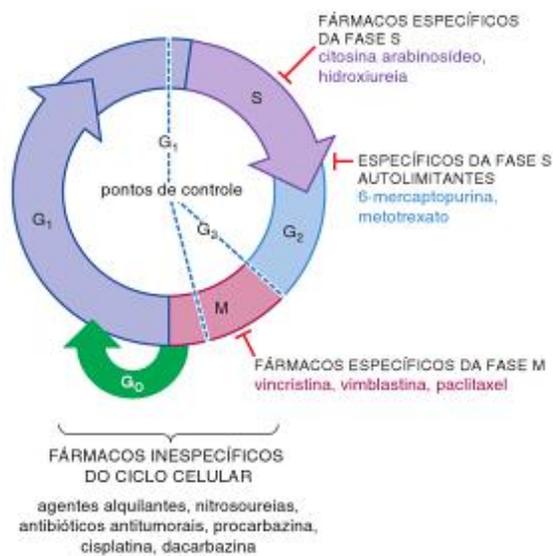


Figura 4. Especificidade dos agentes antineoplásicos no ciclo celular (BRUNTON *et al*, 2010).

Esses medicamentos são capazes de interferir no processo de divisão celular, em especial nas células de rápida proliferação, tumorais ou não (BONASSA *et al*, 2005), como as da medula óssea, epitélio gastrointestinal, pele, folículos pilosos, epitélio germinativo das gônadas e das estruturas embrionárias (GOMES E REIS, 2006). Portanto, sua ação não é específica as células cancerosas. Esse mecanismo que age contra o câncer é também a principal causa de toxicidade nos tecidos normais apresentam alta taxa de proliferação celular, e que, portanto, são sensíveis

a ação citotóxica (ALMEIDA, 2010; SHAHRASBI *et al*, 2014; VYAS *et al*, 2013). As toxicidades mais frequentes são gastrointestinais, hematológicas, dermatológicas como náuseas e vômitos, alopecia, hiperpigmentação, reações cutâneas e entretanto outros órgãos como o coração, rins e pulmões podem ser afetados (GOMES E REIS, 2006).

Os antineoplásicos constituem uma categoria de fármacos cujo emprego está progressivamente aumentando, nos últimos anos, devido ao grande número de casos diagnosticados de neoplasias e da necessidade de se dispor de novas formulações para oferecer um tratamento mais eficaz aos pacientes e assim uma vida qualitativamente melhor (MARTINS, 2004). Dessa forma, a constante evolução dos protocolos, a utilização de novas técnicas e o aparecimento de novos medicamentos permitiu aumentar o número de pacientes tratáveis e as expectativas de êxito.

A Gencitabina (2',2'-difluorodexocidina; dFdC), similar da Citarabina (citosina-arabinosídeo; Ara-C), é um antimetabólito, análogo da difluoro da desoxicidina. Todavia, quando comparado com o Ara-C, a Gencitabina é mais potente e tem um amplo índice terapêutico contra diversos tumores sólidos (câncer de pulmão (pequenas células), pâncreas metastático, de mama, ovário, vesical, esofágico, bem como de cabeça e pescoço). Demonstra boa eficácia tanto na forma isolada como na combinação com outros antineoplásicos (BRUNTON *et al*, 2010; LIN *et al*, 2004). Penetra nas células através de transportadores ativos de nucleosídeos. No interior da célula, a desoxicidina quinase fosforila a Gencitabina, produzindo o monofosfato de diluorodesoxicidina (dFdCMP), convertido em di e trifosfato de

difluorodesoxicitidina (dFdCDP e dFdCTP). Seus efeitos e anabolismo sobre o DNA geralmente são semelhantes aos da Citarabina, mas há diferenças na cinética de inibição, locais adicionais de ação, efeitos da incorporação do DNA, espectro de atividade clínica e sua citotoxicidade não se limitam à fase S do ciclo celular (BRUNTON *et al*, 2010).

A Gencitabina é administrada por via endovenosa, e é rapidamente metabolizada pelo fígado, rim e outros tecidos para um metabólito não citotóxico, a difluorodesoxiuridina (dFdU). Apresenta meia-vida curta, em torno de 15 minutos. A depuração é independente da dose, porém varia amplamente entre os indivíduos. A principal toxicidade da Gencitabina é a mielossupressão, que aumenta com infusão de maior duração. Por ser um radiosensibilizante muito potente, não deve ser utilizada associada à radioterapia (BRUNTON *et al*, 2010). O metabólito é excretado 90% na urina no período de 24 horas após infusão (TURCI *et al*, 2006).

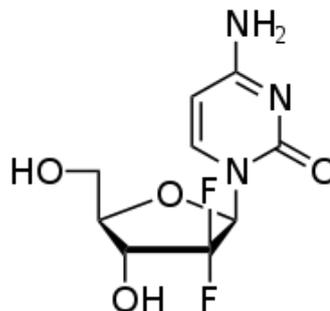


Figura 5. Estrutura química da Gencitabina  
 (4-amino-1-(2-deoxy-2,2-difluoro- $\beta$ -D-erythro-pentofuranosyl) pyrimidin-2(1H)-on) -  
 C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.                      Peso                      Molecular                      299,66.                      Acessado                      em  
[http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0\\_m34808.html](http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m34808.html)

## **Manipulação de medicamentos antineoplásicos**

O manuseio dos medicamentos citotóxicos, por oferecer risco ocupacional, é baseado na orientação de órgãos internacionais, como a *Occupational Safety and Health* (OSHA), *American society of Hospital Pharmacists* (ASHP), *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), *International Agency for Research on Cancer* (IARC), *Food and Drug Administration* (FDA), Organização Mundial da Saúde (OMS), entre outros órgãos e associações. Por serem de uso parenteral exigem condições assépticas de preparo, conforme as orientações da *United States Pharmacopeia* (USP) e publicações da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação (SBCC). Essas agências e associações têm desenvolvido e promovido recomendações para as políticas e procedimentos para as instalações físicas, o uso de equipamentos e práticas para os trabalhos com a finalidade de reduzir os riscos ocupacionais associados aos antineoplásicos, minimizando a exposição.

De acordo com as diretrizes e portarias vigentes, o preparo de antineoplásicos deve ser centralizado e realizado em área especialmente e estruturalmente construída para esse fim (OSHA, 1986; NIOSH, 2010; BRASIL, 2004).

Segundo a RDC nº 220 (2004), a área física da central de manipulação de antineoplásicos (CMA), deve ser composta por sala de higienização para a limpeza e desinfecção dos frascos, ampolas e bolsas de soro; antessala ou sala de barreira, destinada para a paramentação do profissional, provido de lavatório para a higienização das mãos; sala de manipulação, com área mínima de 5m<sup>2</sup> por cabine

de Segurança Biológica classe II tipo B2 (CBS); área de armazenamento exclusiva para estocagem de medicamentos específicos e materiais para o preparo da terapia antineoplásica; devem ter bancadas onde são colocados os materiais necessários às atividades de manipulação farmacêutica; cabines de transferência de materiais e soluções acabadas (*pass-through*) entre as salas. Toda a área de manipulação deve ter piso apropriado, cantos arredondados e pintura impermeável e de fácil limpeza.

Além dessas salas, também é preconizado ter local destinado para as atividades administrativas.

A RDC 67/07 também definiu as condições de área física com as características de sala limpa, segundo a ISO416441 *Air Cleanliness Classification*. A Sala de manipulação deve ser ISO 7 (classe 10.000), com pressão negativa em relação aos demais ambientes ISO 8 (classe 100.000).

A área física para o preparo dos medicamentos antineoplásicos deve ser bem planejada, oferecendo segurança para o pessoal envolvido no manuseio dos citotóxicos e condições para preparação de soluções estéreis (BRASIL, 2004). Essa área é conhecida como central de preparo de antineoplásicos, sendo destinada para a realização de todas as atividades farmacêuticas envolvendo o preparo de soluções para o tratamento do câncer. Essas soluções são manipuladas de acordo com a prescrição médica, particularizada para o tratamento de cada paciente. As soluções são preparadas para a administração no paciente, a partir da reconstituição e diluição de pós-liofilizados e diluição de formas líquidas em diferentes concentrações. Sendo atribuição privativa do farmacêutico a competência para o

exercício da atividade de manipulação de drogas antineoplásicas e similares nos estabelecimentos de saúde (BRASIL, 1996).

### **Equipamentos de Proteção Coletiva (EPC)**

Os quimioterápicos devem ser preparados em Cabine de Segurança Biológica (CSB) Classe II Tipo B2, indicada para manipulação de produtos de alta toxicidade, que deve ser instalada seguindo as orientações contidas na RDC/ANVISA n.º50, de 21/02/2002 (BRASIL, 2004). A cabine promove exaustão externa, possui filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Air*), que retira do ar partículas e até mesmo micro-organismos. Tem capacidade de reter até 0,0 microns com 99,97% de eficácia. Da totalidade do ar em circulação na cabine, 100% é exaurido por exaustores, depois de passar pelo filtro HEPA. É importante ressaltar que o filtro não remove vapores nem gases, além disso, o potencial de vaporização de alguns quimioterápicos pode reduzir a eficácia do HEPA, conforme figura 6 (ASHP, 2006; BONASSA & GATO, 2012; NIOSH, 2004).

As características de retenção da classe II BSC são dependentes da circulação de ar, tanto na parte da frente quanto de trás das grades que ficam na parte lateral e interna do equipamento e que são responsáveis pela saída do ar que entra pela parte superior passando pelo filtro HEPA, sendo assim, estas não devem ser obstruídas. Devido ao design da classe II BSC, a qualidade do ar filtrado pelo HEPA é menor nos lados da zona de trabalho, de modo que as manipulações devem ser executadas pelo menos seis centímetros de distância a partir de cada parede lateral em relação ao plano horizontal (ASHP, 2006).



Figura 6. Modelo de Cabine de Segurança Biológica – CSB

É imprescindível a disponibilidade de chuveiro e lava-olhos para uso em caso de ocorrência de acidentes. Esses devem ser verificados quanto a sua funcionalidade periodicamente. Deve estar na sala que antecede a sala de manipulação (BRASIL, 2005).

### **Equipamentos de Proteção Individual (EPI)**

O uso de luvas é imprescindível para o manuseio de fármacos citotóxicos, devem ser usadas sempre que manusear embalagens de medicamentos, caixas e frascos, inclusive durante a execução de procedimentos de controle de estoque. Durante o processo de manipulação devem ser usados dois pares de luvas estéreis e sem talco, trocados a cada 1 hora ou sempre que sua integridade estiver comprometida (ASHP, 2006; BRASIL, 2004).

Alguns fatores são determinantes quanto à permeabilidade da luva, são eles: o fármaco, o material da luva, a espessura e do tempo de exposição (ASHP, 2006).

Recomenda-se o uso de luvas de látex, punho longo, sem pó e estéreis (BRASIL, 2004). São preferidas luvas livres de pó, pois as partículas de pó podem contaminar o processo e absorver os contaminantes dos medicamentos citotóxicos, o que pode aumentar o potencial de contato dérmico. As mãos devem ser lavadas rigorosamente antes e depois de calçar as luvas. Cuidados devem ser tomados durante a remoção das luvas, a fim de impedir a contaminação do fármaco no ambiente (ASHP, 2006).



Figura 7. Luva cirúrgica de látex sem talco

O manipulador deve também fazer uso de avental longo ou macacão de uso restrito a área de preparação, com baixa liberação de partículas, baixa permeabilidade, frente fechada, com mangas longas e punho elástico, além de máscara de carvão ativado, gorro e óculos (NIOSH, 2004; BRASIL, 2004).

Segundo a RDC 220/04, tão importante quanto fornecer os equipamentos de proteção, é conscientizar os trabalhadores de que a segurança ocupacional depende da ação de cada um em benefício de todos.

## **Exposição ocupacional**

Os medicamentos antineoplásicos são muito ativos, com elevada toxicidade potencial. A carcinogenicidade é apenas uma das características de toxicidade desses agentes, além da genotoxicidade, teratogenicidade, mutagenicidade e evidência de toxicidade em baixas doses quando administradas em animais e pacientes (ASHP, 2006; ALMEIDA, 2010; SHAHRASBI *et al*, 2014). Porém, cabe salientar que nem todos os antineoplásicos são substâncias dotadas de ação carcinogênica. A *International Agency for Research on Cancer* (IARC), classifica esses fármacos quanto a sua carcinogenicidade, em diferentes grupos, segundo a tabela 2.

Tabela 2. Toxicidade dos quimioterápicos segundo a IARC (*International Agency for Research on Cancer*)

<b>Grupo</b>	<b>Fármaco</b>
Grupo 1 Cancerígeno para os seres humanos	Ciclofosfamida, clorambucila, melfalano, bussulfano
Grupo 2A Provavelmente cancerígeno para os seres humanos	Cisplatina, procarbazina, doxorubicina
Grupo 2B Possivelmente cancerígeno para os seres humanos	Dacarbazina, daunorrubicina, mitomicina
Grupo 3 Não classificável quanto à sua carcinogenicidade para os seres humanos	Ifosfamida, fluoruracila, prednisona, metotrexato, vincristina, vimblastina

Fonte: IARC, 2014

Portanto, são considerados agentes nocivos à saúde do profissional, os antineoplásicos, imunossupressores e antivirais, exigindo condições especiais para o seu manuseio (ASHP, 1990).

Os grupos expostos podem ser citados os pacientes, os indivíduos que trabalham na indústria farmacêutica, os farmacêuticos e enfermeiros que preparam e administram os medicamentos, os médicos, o pessoal relacionado à limpeza e higienização, os familiares e cuidadores dos pacientes e os pesquisadores (ALCÂNTARA *et al*, 2009).

O risco de exposição ocorre em qualquer fase desde o preparo, administração e descarte dos quimioterápicos (BONASSA & GATO, 2012), e excretas dos pacientes (DELLAMORA, 2011).

Esses fármacos podem dispersar-se no ambiente de trabalho no estado sólido, na forma de pó ou, com maior frequência, no estado líquido, na forma aerodispersa. A via percutânea é a principal via de absorção. Se a exposição é acompanhada de uma ação lesiva na pele, a absorção é facilitada (MARTINS *et al*, 2004). A contaminação pode ocorrer também por inalação da droga aerossolizada e pela ingestão de medicamentos, gomas de mascar e cigarros contaminados pelas drogas (BONASSA & GATO, 2012).

Estudo avaliou a genotoxicidade e stress oxidativo em farmacêuticos e enfermeiros envolvidos no manuseio de antineoplásicos. Demonstrou aumento nos níveis de danos no DNA e stress oxidativo, através dos parâmetros utilizados, em comparação ao grupo controle (ROMBALDI *et al*, 2009). Outro estudo demonstrou lesão no DNA detectada por *comet assay*, mutações, geralmente avaliadas por linfócitos do sangue periférico (SUSPIRO *et al*, 2012; ROMBALDI, 2009).

Assim sendo, o preparo de qualquer antineoplásico deve seguir regras rígidas de segurança. No caso específico dos quimioterápicos, existe um cuidado adicional relativo à segurança pessoal e ambiental, ou seja, dos manipuladores e do ambiente de preparo, aplicação e descarte desses medicamentos (BONASSA & GATO, 2012). Dentre as organizações internacionais, a NIOSH recomenda medidas de controle para o risco ocupacional, conforme mostrado na tabela 3.

Tabela 3. Principais medidas de controle do risco propostas pela NIOSH nas atividades de preparações e administração de citostáticos (SUSPIRO, 2012).

PREPARAÇÃO	
Receção e armazenamento	Uso de EPI* adequados (luvas, touca, óculos e bata) ao desembalar fármacos Rotulagem adequada Armazenamento em local com aspiração e separado dos restantes fármacos
Preparação propriamente dita	Existência de procedimentos escritos de emergência para o caso de derrame acidental Manipulação em salas próprias, com acesso restrito, e em câmaras de fluxo laminar vertical Sala de preparação com aspiração adequada e pressão positiva Uso de EPI adequados (luvas duplas, touca, óculos, bata e máscara) durante todos os procedimentos relacionados com a preparação Mudança de luvas de 30-30 minutos Após a preparação limpeza do exterior da mistura para administração e enchimento do respetivo sistema com líquido sem fármaco Existência de procedimentos de emergência escritos para o caso de derrame acidental
ADMINISTRAÇÃO	
	Uso de EPI adequados durante manipulação das misturas (luvas, touca, óculos, bata e máscara); estes devem ser imediatamente removidos e colocados em contentores adequados quando termina a manipulação Conexão direta da mistura e, após terminar a administração, remoção de todo o sistema em bloco e colocação em contentor adequado Existência de procedimentos de emergência escritos para o caso de derrame acidental
PROCEDIMENTOS COMUNS	
Limpeza	Existência de procedimentos de limpeza periódicos com produtos adequados de todas as superfícies e equipamentos potencialmente contaminados Rotulagem e tratamento separado de todas as roupas potencialmente contaminadas Registo e monitorização dos procedimentos de limpeza
Eliminação de material contaminado	Em recipientes próprios, fechados, e eliminados de forma separada dos restantes resíduos
*EPIs: equipamentos de proteção individual.	

O manuseio de medicamentos antineoplásicos oferece riscos, pois podem dispersar-se no ambiente de trabalho no estado sólido, na forma de pó ou, com maior frequência, no estado líquido, na forma aero disperso (HIDRATA, 2002).

Os cuidados no manuseio das excreções dos pacientes também devem ser observados, pois os fármacos são eliminados na urina na sua forma íntegra ou na forma de seus metabólitos. Uma revisão considerando taxas de eliminação e farmacocinética dos fármacos foi realizada com o objetivo de apresentar recomendações de prevenção de exposição ocupacional pela equipe de saúde,

sugerindo a utilização de equipamentos de proteção individual (EPI) até 10 dias após última dose da quimioterapia antineoplásica (DELLAMORA *et al*, 2011).

Dessa forma têm sido publicadas diversas normas regulamentadoras por organizações nacionais e internacionais responsáveis pela segurança dos trabalhadores, quanto à técnica de manuseio seguro desses agentes, conforme relatado acima (BRASIL, 2004; BRASIL, 2005; OSHA, 1986; ASHP, 1990; NIOSH, 2004). Essas questões têm sido tema de discussão nas últimas décadas, evidenciadas por diversos estudos de danos à saúde aos profissionais expostos.

Diversos autores relatam sobre os efeitos colaterais em profissionais encarregados na preparação e administração de antineoplásicos, principalmente antes da adoção de normas técnicas internacionais publicadas pela *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA), órgão do Departamento do Trabalho dos Estados Unidos, onde contém uma síntese de risco à manipulação desses agentes, procedimentos técnico-operativos e dos equipamentos de proteção coletivo e individual (OSHA, 1986).

Dentre os danos descritos aos trabalhadores, podemos citar em curto prazo: cefaleia, vertigens, tonturas, hiperpigmentação cutânea, vômitos, e em longo prazo: alterações em fertilidade e função sexual, seqüelas endócrinas, menopausa precoce, alterações muscoesqueléticas, disfunções imunológicas, anomalias fetais e menstruais, abortos espontâneos e danos do DNA (NIOSH, 2004; CONNOR *et al*, 2006).

O risco de exposição a estes fármacos está presente em qualquer momento no seu manuseio (ISOPP, 2007). No recebimento do medicamento, nas etapas de

preparo, administração no paciente e nos resíduos e excreções corporais. Esse risco depende da toxicidade própria de cada medicamento, da sensibilidade individual dos profissionais ao medicamento e da magnitude da exposição (COUTO, 2001).

A *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* – ISOPP, em 2007 estabeleceu níveis hierárquicos das medidas de proteção utilizadas no preparo dos medicamentos de risco como os quimioterápicos antineoplásicos. Redimensionou a importância do treinamento, educação continuada e o uso de EPIs.

Portanto, é fundamental que para toda a equipe envolvida na manipulação dos fármacos seja bem treinada, cursos de capacitação e treinamento constante sejam oferecidos, além do estabelecimento de rodízio das atividades, evitando assim cansaço em área confinada, possibilidade de acidentes e exposição. É fundamental a definição e revisão periódica das normas e procedimentos sobre o manuseio dos agentes antineoplásicos.

É recomendada a realização de exames médicos periódicos e de hemograma completo com contagem de plaquetas. Em caso de acidente, recomenda-se a descrição e registro das condições de ocorrência dos mesmos (OSHA, 1986; ASHP, 1990).

Essas são algumas considerações importantes para controlar a exposição e proteger a saúde dos indivíduos ocupacionalmente expostos aos fármacos antineoplásicos.

## Métodos de análise da contaminação ambiental

Diversos métodos são descritos para avaliar a exposição dos trabalhadores, sendo o emprego de *wipe test*, para o controle da presença de resíduos sobre uma superfície específica ou objetos, nos locais de preparo e administração dos fármacos. A análise de superfície é mais útil, sensível, reproduzível e a técnica para efetua-la é de baixo custo e relativamente acessível. A análise em luvas e máscaras, também pode ser útil, se bem padronizada (MARTINS *et al*, 2004). Também podem ser monitorada contaminação no ar, superfície e tampa de frasco do medicamento, e demais materiais utilizados no preparo e administração dos medicamentos. Outros estudos foram realizados, pesquisando 10 fármacos diferentes, incluindo a Gencitabina, onde foram analisados com espectrometria de massa, além de luvas, também pontos distantes do fluxo laminar, como computador, mouse e em diferentes superfícies de inox (NUSSBAUMER *et al*, 2012), também em pisos de consultórios, administração e nos toaletes em serviços de saúde oncológico (KOPP *et al*, 2013). Diversas pesquisas em vários países, utilizando diferentes técnicas e equipamentos demonstrando a contaminação de medicamentos citotóxicos em superfícies, são mostradas na Tabela 4 (SUSPIRO *et al*, 2013).

A determinação de contaminação externa e contaminação cruzada, pelo método de Cromatografia Líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS), em superfícies de frascos (plástico, vidro, com e sem invólucro plástico) em dez medicamentos citotóxicos de diferentes fabricantes, incluindo a Gencitabina, foi de 63% de resíduos e 35% de frascos com contaminação cruzada. Os níveis de contaminação em frascos com invólucro plástico foi muito baixa ou não encontrada.

O uso de luvas no manuseio e a devida descontaminação dos frascos são de grande importância para a redução da exposição aos fármacos citotóxicos (FLEURY-SOUVERAIN *et al*, 2013). Em outro estudo, para validação do método utilizando Cromatografia Líquida com fonte de ionização por *eletrospray* acoplado à espectrometria de massa (LC-ES-MS/MS) foi útil para monitorização da exposição ocupacional na determinação da contaminação em superfícies de frascos contendo platinas (OSAWA *et al*, 2011).

A análise da presença de resíduos de antineoplásicos na avaliação da exposição ocupacional pode ser realizada também na urina dos profissionais envolvidos no preparo e administração dos medicamentos. Está sendo bastante estudada a avaliação da contaminação desses profissionais (TURCI *et al*, 2006). Maeda *et al* (2010) analisaram além da contaminação nas superfícies da cabine de segurança biológica, a excreção de Ciclofosfamida e Ifosfamida em farmacêuticos e enfermeiros em hospital no Japão. Outro estudo, utilizando como marcador Gencitabina, Ciclofosfamida e Ifosfamida, analisado pelo método de Cromatografia Líquida acoplada com espectrometria de massa (MS/MS), não detectou concentrações de fármacos na urina de farmacêuticos e enfermeiros, entretanto apresentou 54% de resíduos desses fármacos e 19% de contaminação de Ciclofosfamida nas superfícies encontradas na farmácia e enfermagem (SOTTANI *et al*, 2012).

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detecção por ultravioleta (CLAE-UV) é um dos métodos muito utilizados para determinação de fármacos citotóxicos no ambiente (LARSON *et al*, 2003;GIODA *et al*, 2012).

O método de Cromatografia Líquida de alta eficiência (CLAE) foi utilizado para detecção da presença em superfície de cinco fármacos citotóxicos (Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracil, Ifosfamida e Doxorubicina). Esse método detectou de forma confiável, precisa e linear a contaminação de superfície destes cinco agentes, simultaneamente (ALCÂNTARA *et al*, 2009). O método em CLAE com detector de arranjo de diodos, para a detecção de Fluorouracil, Metotrexato e Paclitaxel, também foi desenvolvido para a detecção simultânea em luvas, visto que essa é a principal via de introdução, por meio de contato prolongado com superfícies e materiais contaminados (ALCÂNTARA *et al*, 2010). Outro estudo com CLAE, também foi utilizado na detecção de Fluorouracil, Citarabina e Gencitabina em superfícies e objetos utilizados em área de trabalho, encontrando diferentes taxas de contaminação (FLORIDIA *et al*, 1999). O mesmo método foi utilizado para detecção de Fluorouracil em superfícies, encontrado 22% de resíduos em frascos intactos do medicamento ao ser retirado da embalagem (GIODA *et al*, 2012), e em amostras de ar na Cabine de Segurança Biológica, detectando limite mínimo de 0,2 ng/m<sup>3</sup> de Fluorouracil (MCDIARMID, 1986).

A eficácia da limpeza e descontaminação de superfícies de aço inoxidável e frascos de dez medicamentos antineoplásicos, de diferentes fabricantes, incluindo a Gencitabina, foram avaliados através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada em Espectrometria de massa. Esse estudo, demonstrou a importância da escolha de produtos na descontaminação de materiais e frascos utilizados na manipulação, evitando a exposição ocupacional (LAMERIE *et al*, 2013).

Um estudo piloto, realizado em três farmácias no Canadá, avaliou a contaminação externa, pela técnica de *Wipe test* e Cromatografia líquida de alta eficiência/Espectrometria de Massa, em frascos de duas apresentações de Ciclofosfamida, coletadas. Como resultado houve contaminação em uma apresentação do medicamento, em nove frascos de dez coletados e, em outra apresentação, encontrou quatro em dez frascos coletados. Na segunda fase do estudo, foi realizada limpeza nos frascos com 10 mL de água deionizada e secado com papel toalha, diminuindo consideravelmente a contaminação externa, o que sugere que lavagem de frascos diminua a exposição ocupacional. Na fase III do estudo, três técnicas de limpeza em frascos intencionalmente contaminados demonstraram diferentes níveis de detecção de resíduos. Isto sugere que os frascos devam ser lavados antes de armazenados, e que mais estudos sejam realizados no sentido de definir procedimentos de descontaminação e processos de limpeza para eliminar a presença de contaminantes na superfície dos frascos de medicamentos (TOUZIN *et al*, 2008).

Estudo realizado utilizando Cromatografia gasosa, Espectroscopia de massa e HPLC por fase reversa com detecção por ultravioleta (CLAE-UV), em seis centros de tratamento do câncer no Canadá e Estados Unidos, utilizando Ciclofosfamida, Ifosfamida e Fluorouracil, detectaram alto nível de contaminação desses medicamentos, 75% nas amostras da farmácia (cabine de segurança biológica, balcão e piso) e 65% nas da administração (cadeiras, mesa e piso (CONNOR *et al*, 1999). Estes equipamentos, também detectaram resíduos desses fármacos (Ciclofosfamida, Ifosfamida, Fluorouracil e Metotrexato), nas superfícies interna e

externa da CSB na farmácia, luvas e superfícies de bolsas de infusão na área de administração de medicamentos (CRAUSTE-MANCIET *et al*, 2005).

Cromatografia gasosa-espectrometria de massa (CG-ES) e voltametria foi descrita para quantificar a contaminação em superfícies com Ciclofosfamida, Ifosfamida, Fluorouracil e platinas (Cisplatina e Carboplatina), utilizando *wipe test*, em 14 hospitais na Alemanha. O estudo conclui que o método é confiável mostrando contaminação nas amostras coletadas. O nível de contaminação das quatro substâncias nas prateleiras de armazenamento foi alto. A contaminação com Fluorouracil e Platinas, na cabine de segurança biológica em todos os centros coletados, e alto nível de Ciclofosfamida e platinas nas caixas de lixo (SCHAMAUS *et al*, 2002). Outro estudo, utilizando CG-ES, encontrou resíduos de Ciclofosfamida em todos os pistões de seringas utilizados na manipulação (FAVIER *et al*, 2005).

O método de CLAE é utilizado para determinar a concentração de Gencitabina e seu metabólito no plasma humano, sendo efetivamente aplicado para estudos de farmacocinética em pacientes chineses submetidos a tratamento quimioterápico (LIN *et al*, 2004).

Tabela 4. Estudos da contaminação do ar ambiente e de superfícies de trabalho (SUSPIRO *et al*, 2013).

Autores	País	Ano public.	Fármacos estudados	Parâmetros ambientais avaliados	Resultado
Sessink	Holanda	1992	CF, IF, 5-FU, MTX	Ar ambiente (amostras estacionárias e individuais); Superfícies e objetos de trabalho, incluindo luvas	- +
Sessink	Holanda	1997	CF, IF, 5-FU, MTX	Ar ambiente (amostras estacionárias e individuais); Superfícies e objetos de trabalho, EPIs (luvas e máscaras)	+ +
Nygren	Suécia	1997	Derivados platina	Ar ambiente (amostras individuais)	- +
Minoia	Itália	1998	CF, IF	Superfícies de trabalho	
Connor	EUA e Canadá	1999	CF, IF, 5-FU	Ar ambiente; Superfícies; luvas, batas, máscaras	++ + (geral)
Rubino e Florida	Itália	1999	MTX, 5-FU, CIT, GEM	Contaminação cutânea	
Fransman	Alemanha	2004	CF	Superfícies e objetos de trabalho, pavimentos	+ +
Mason	Reino Unido	2005	CF, IF, MTX, Cisplatina	Superfícies de trabalho	+ (mãos)
Cavallo	Itália	2005	5-FU	Luvas	- +
Connor	EUA	2005	CF, IF, 5-FU	Contaminação cutânea	
Mason	Reino Unido	2005	CF, IF, MTX	Ar ambiente (amostras estacionárias e individuais); Superfícies de trabalho e pavimentos; luvas (interior)	- +
Roberts	Reino Unido	2006	CF, 5-FU, doxorubicina	Superfícies exterior frascos de citostáticos	
Ursini	Itália	2006	CF, IF, 5-FU	Ar ambiente	-
Brouwers	Holanda	2007	CIT e GEM	Superfícies de trabalho, luvas	+
Fransman	Holanda	2007	Derivados platina	Superfícies de trabalho	+
Hedmer	Suécia	2008	CF, IF, MTX, Citarabina, Gemcitabina, Clorambucil	EPIs (luvas, máscaras, batas)	+
Castiglia	Itália	2008	CF, IF, 5-FU	Superfícies de trabalho e pavimentos	+
Touzin	Canadá	2008	CF	Superfície externa dos frascos contendo citostáticos	+ (13/20)
Schierl	Alemanha	2009	5-FU, derivados platina	Superfícies de trabalho e pavimentos	+
Touzin	Canadá	2009	CF, IF, MTX	Superfícies de trabalho	+
Connor	EUA	2010	CF, IF, 5-FU	Ar ambiente (amostras estacionárias e individuais)	- +
Villarini	Itália	2010	CF	Superfícies de trabalho	+
Maeda	Japão	2010	CF, IF	Contaminação cutânea	+
Yoshida	Japão	2011	CF, 5-FU, GEM, derivados platina	Superfícies de trabalho	+
				Ar ambiente	+
				Superfícies e objetos de trabalho	+

CF: ciclofosfamida; IF: ifosfamida; 5-FU: 5-fluoruracilo; MTX: metotrexato; CIT: Citosina arabinosido; GEM: Gemcitabina.

## Dispositivos de Segurança em Sistema Fechado

Medicamentos antineoplásicos podem causar efeitos adversos à saúde dos trabalhadores que os manipulam, portanto, os esforços para reduzir ou eliminar a exposição a esses fármacos são essenciais para a saúde desses profissionais (SESSINK *et al*, 2013).

A manipulação asséptica usando a técnica clássica de seringa e agulha geralmente resulta em contaminação. Gotas, vazamento da tampa de borracha butílica após múltiplas punções, e a geração de aerossol, resultante do aumento pressão dentro frascos de drogas também têm sido observados (ISOPP, 2007).

Algumas medidas têm sido empregadas para proteger operadores que utilizam essa técnica, isto inclui o uso de conexões *Luer-lock* (Dispositivo de Segurança terminal com travamento) com as agulhas e seringas para minimizar o risco de separação (ISOPP, 2007).

O uso de dispositivos de Segurança em sistema fechado tem como objetivo impedir mecanicamente a formação de aerossóis, a ocorrência de acidentes punctórios e o derramamento de quimioterápicos durante o processo de manipulação, conforme figura 8. Os dispositivos são conectados nas seringas, frascos e equipos (conexão Luer-lok) eliminando o uso de agulhas, conforme figura 9 (SESSINK *et al*, 2010).

A implementação deste sistema visa à redução de contaminantes de dentro da cabine de segurança biológica e no ambiente, oferecendo maior segurança aos profissionais durante a exposição a medicamentos de risco (SESSINK *et al*, 2010).

A tendência atual nos países desenvolvidos é a utilização de dispositivos de segurança, utilizando a técnica de sistema fechado, no qual previne a liberação dos fármacos para o ambiente durante o preparo e administração, pois é dotado de uma câmara de expansão, que equaliza a pressão e previne a formação e liberação de aerossóis. Diversos estudos têm sido realizados para avaliar a eficiência desses dispositivos e os resultados tem demonstrado uma redução da contaminação de superfície, em diferentes graus e em diversas técnicas utilizadas (MARTINS *et al*, 2004).

Harrison e colaboradores (2006), comparam os níveis de contaminação de Ciclofosfamida e Fluorouracil, na superfície da Cabine de Segurança biológica, bancada e piso da área de manipulação, em três farmácias oncológicas, em St. Louis, utilizando o sistema de preparo padrão e o sistema de preparo fechado (PhaSeal®). Foi encontrado contaminação em 95% das amostras de Ciclofosfamida e 8% de Fluorouracil, porém a técnica com dispositivos de Sistema de fechado diminuiu significativamente os níveis de contaminação (HARRISON *et al*, 2006). Outro estudo, no Canadá, que quantificou resíduos na superfície da CSB, no chão em frente à CSB e na área de administração de medicamentos, utilizando o método por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de massa, demonstrou que o uso de dispositivo em sistema fechado reduziu os resíduos de Ciclofosfamida, Ifosfamida e Metotrexato (GUILLEMETTE *et al*, 2014).

A comparação utilizando dispositivos de segurança em dois tipos de sistema fechado de marca diferente foi analisada (ZOCK *et al*, 2010) e em outro estudo comparando com a técnica padrão foi testada em dois hospitais na Austrália, e em

um dos centros com duração de 12 meses. A Ciclofosfamida foi utilizada como marcador, analisada por Cromatografia Gasosa MS/MS. Em um dos hospitais a redução de contaminação total utilizando os dispositivos nas superfícies coletas foi 68%, e em algumas amostras, resultou em níveis indetectáveis (SIDEROV *et al*, 2010; YOSHIDA *et al*, 2008). No Japão, utilizando o mesmo marcador e equipamento, houve redução na contaminação de superfícies (CSB, ar, piso, mesas, telefone, computador) na sala de preparo e redução de amostras positivas na urina coletada dos farmacêuticos, sendo que alguns mostraram valores indetectáveis. Foi demonstrado também que todos os manipuladores apresentavam contaminantes na urina antes da implantação do sistema fechado, apresentando risco de desenvolvimento de câncer pela exposição ocupacional (MIYAKE *et al*, 2013; YOSHIDA *et al*, 2008). O uso de dispositivos de sistema fechado também reduziu os contaminantes de Ciclofosfamida e Ifosfamida em superfícies e na urina de farmacêuticos, enfermeiros, técnicos de farmácia e enfermagem, utilizando a técnica com espectrometria de massa sequencial espectrometria de massas-LC-ES-MS/MS (WICK *et al*, 2003).

O estudo conduzido por cinco anos (2000-2005), em 22 hospitais nos Estados Unidos, comparou a técnica de Dispositivos de Segurança (PhaSeal®) com a técnica padrão, utilizando como marcador a Ciclofosfamida, Ifosfamida e Fluorouracil. Foram coletadas 114 amostras, por *Wipe Test*. As amostras de Ciclofosfamida e Ifosfamida foram analisadas por Cromatografia Gasosa e Espectroscopia de Massa, e o Fluorouracil utilizando HPLC de fase reversa com detecção de luz ultravioleta. Houve redução nos níveis de contaminação de 95%, 90% e 65%, respectivamente (SESSINK *et al*, 2010).

Spivey e Connor (2003) conduziram um estudo utilizando Fluoresceína como marcador de contaminação nas superfícies, em todos os tipos de procedimentos utilizando a técnica padrão em relação à técnica em sistema fechado (PhaSea®). Cada fase da manipulação foi fotografada utilizando luz UV para visualização, e nas 75 manipulações, houve escape em todas as amostras na técnica padrão e em nenhuma na técnica em sistema fechado (SPIVEY *et al*, 2003).

Um estudo realizado na Inglaterra comparou a técnica de preparo convencional com seringa e a técnica utilizando dispositivos de segurança de sistema fechado, com cinco medicamentos antineoplásicos (Epirrubicina, Fluorouracil, Cisplatina, Oxaliplatina e Carboplatina). Foram analisadas, através de técnica validada em HPLC-UV, HPLC-FL e ICP-MS, as superfícies de trabalho e luvas no interior da cabine, e as superfícies das seringas e bolsas de infusão preparadas desses medicamentos. Foi demonstrada uma significativa redução de contaminação na técnica com dispositivos de segurança (TYAS *et al*, 2014). Também em portas e maçanetas na farmácia, locais administrativos e de infusão de medicamentos na enfermagem, utilizando como marcador a Ciclofosfamida e Fluorouracil, e os métodos de GC-MS e HPLC-UV, respectivamente (CLARK *et al*, 2013; CONNOR *et al*, 2002).

Segundo a NR-32, devem ser disponibilizados dispositivos de segurança que minimizem a geração de aerossóis, favoreçam a transferência das soluções em sistema fechado, e diminuam a ocorrência de acidentes durante a manipulação, administração, transporte e descarte de medicamentos antineoplásicos.



Figura 8. Dispositivos de segurança em sistema fechado

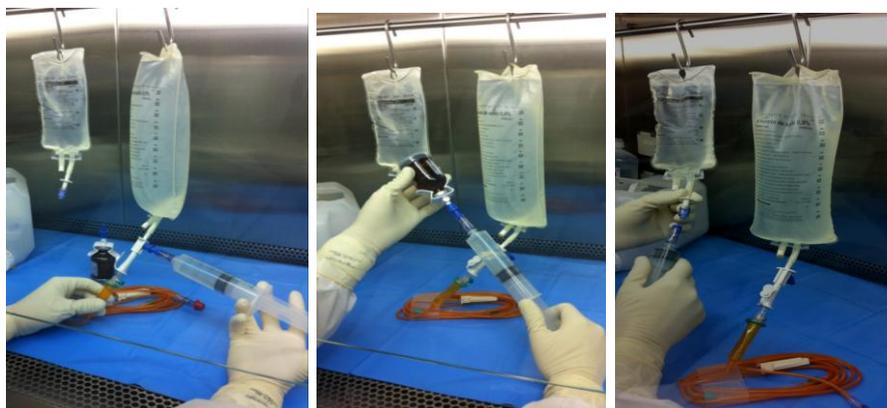


Figura 9. Manipulação com dispositivos de segurança em sistema fechado.

## **JUSTIFICATIVA**

A manipulação de agentes antineoplásicos apresenta um risco potencial à saúde dos profissionais envolvidos, devido a carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade e genotoxicidade. A avaliação destes riscos, a contaminação de superfícies, bem como os procedimentos que visem reduzir a exposição a esses agentes necessitam ser mensurados.

O impacto do uso de dispositivos de segurança em sistema fechado, na redução da exposição ocupacional e da contaminação ambiental referente aos medicamentos citostáticos estão sendo realizados. Assim, é possível avaliar os níveis de contaminação e a importância do uso dessa tecnologia no preparo dos agentes antineoplásicos para a proteção dos trabalhadores envolvidos nessa terapia.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Comparar, através da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detecção por ultravioleta (CLAE-UV), a contaminação com Gencitabina em EPIs (luvas) e das superfícies de trabalho de manipulação de antineoplásicos, utilizando dispositivos de transferência em Sistema Fechado em relação à técnica de preparo padrão.

### **Objetivos secundários**

Avaliar a presença de resíduos de Gencitabina em superfície de EPIs e materiais utilizados na manipulação;

Quantificar a contaminação externa do frasco intacto de Cloridrato de Gencitabina, ao ser retirado de sua embalagem original;

Demonstrar aos trabalhadores o potencial risco de exposição e contaminação química no manuseio de medicamentos antineoplásicos tanto na parte interna quanto externa do fluxo laminar (CSB);

Demonstrar a importância da utilização de dispositivos de segurança na manipulação de medicamentos antineoplásicos;

Validar um método de doseamento de Gencitabina por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

## REFERÊNCIAS

ALCÂNTARA, A. M. P. P. *et al.* Liquid Chromatographic Method for Simultaneous Determination of Five Antineoplastic Drugs. **Lat Am J Pharm**, v. 28, n.4, p. 525-30, 2009.

ALCÂNTARA, A. M. P. P. *et al.* Simultaneous detection of three antineoplastic drugs on gloves by liquid chromatography whit diode array detector. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 26, n.4, 2010.

ALMEIDA J. R. C. **Farmacêuticos em Oncologia**: Uma nova realidade. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

ASHP, American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. **American Society of Health-System Pharmacists**, v. 63,p.1172– 93, 2006.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 220 de 21/09/2004**. Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/RDC+Nº+220-2004.pdf>. Acesso em 24/08/2014.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 67 de 8/10/2007**. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/rdcs/RDC%20N%C2%BA%2067-2007.pdf> Acesso em 24/08/2014.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. **Resolução nº 288**, de 21 de março de 1996. Dispõe sobre a competência legal para o exercício da manipulação de drogas antineoplásica pelo farmacêutico. Diário Oficial da União, Brasília, 1996.

BRASIL, Ministério do Trabalho. **Norma Regulamentador Nº 32**. Segurança e Saúde no Trabalho em Serviço de Saúde, de 11/11/2005. Disponível em:

[http://portal.mte.gov.br/data/files/8A7C816A350AC8820135161931EE29A3/NR-32%20\(atualizada%202011\).pdf](http://portal.mte.gov.br/data/files/8A7C816A350AC8820135161931EE29A3/NR-32%20(atualizada%202011).pdf). Acesso em 24/08/2014.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**, Rio de Janeiro: INCA, 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas 2014: Incidência de câncer no Brasil**, Rio de Janeiro: INCA, 2014.

BONASSA, E. M. A; GATO, M. I. R. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

BRUNTON, L *et al.* Quimioterapia das Doenças Neoplásicas – IX. In: **Goodman & Gilman: Manual de Farmacologia e Terapêutica**. Porto Alegre: AMGH, 2010. Cap. 51, p. 853– 909.

CALABRESI, P; CHABNER, B.A. Chemotherapy of neoplastic diseases, In: HARDMAN, J. G; LIMBIRD L.E.; GILMAN, A. G. Editors. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutic**. 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 138-145.

CLARK, B. A. *et al.* Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents. **J Oncol Pharm Practice**. v. 19, n. 2, p. 99-104, 2013.

CONNOR TH *et al.* Surface Contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment center in Canada and the United States. **Am J Health-System Pharm**. Vol. 56(14): 1427-1432, 1999.

CONNOR, T. H. *et al.* Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclofosfamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. **Am J Health-System Pharm**, v. 59, p. 68-72, 2002.

CONNOR, T. H.; MCDIARMID, M. A. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings. **CA: A Cancer J Clin**, v. 56, p. 354-365, 2006.

COUTO, M. Manipulação de Quimioterápicos. **Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação – SBCC**. São Paulo. v.8, p. 16 – 18, 2001.

CRAUSTE-MANCIET, S. *et al.* Environmental Contamination With cytotoxic drugs in healthcare using Positive Air Pressure Isolators. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 49, n.7, p. 19-628, 2005.

DELLAMORA, E. C. S.; OLIVEIRA, F. K. V. L. Prevenção da exposição ocupacional: Recomendações para a atenção ao paciente oncológico. **R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo**, v. 2, n. 1, p. 21-25, 2011.

FAVIER, B. *et al.* Contamination of syringe plunger during the sampling of cyclophosphamide solutions. **J oncol pharm Pract.**, v. 11, p. 1-5, 2005.

FLEURY-SOUVERAIN S, *et al.* Determination of the external contamination and cross-contamination by cytotoxic drugs on the surfaces of vials available on the Swiss market. **J Oncol Pharm Practice**. v. 20, n. 2, p.100-111, 2013.

FLORIDIA, L.; COLOMBI, A. *et al.* Measurement of surface contamination from nucleoside analogue antineoplastic drugs by high performance liquid chromatography in occupational hygiene studies of oncologic hospital departments. **Journal of Chromatography**, v. 724, n. 2, p. 325-334, 1999.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *et al.* **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GIODA, R. S. *et al.* Fluorouracil Residues Monitoring of Pharmacy Environments in Brazilian Hospital. **Rev. Bras. Saúde**. São Paulo, v. 3, n. 3, p.38-4, jul/set, 2012.

GOMES, M. J. V. M; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas – Uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2006.

GUILLEMETE, A. *et al.* Impact and appreciation of two methods aiming at reducing hazardous drug environmental contamination: The Centralization of the priming of IV tubing in the pharmacy and use of a closed-system transfer device. **J Oncol Pharm Practice**. v. 0, p. 1-7, 2014.

HARRISON, B. R. *et al.* Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. **Am. J. Health-Syst Pharm**. v. 63, p. 1736-1744, 2006.

HIDRATA MH. **Manual de Biossegurança**. Manole, 2002.

**IARC – International Agency for Research on Cancer**. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Pharmaceutical drugs, Lyon: FR, 2001.

ISOPP - Standards of practice. Safe handling of cytotoxic. **J Oncol Pharm Pract**. Supplement 13, p. 1- 81, 2007.

KOPP, B. *et al.* Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. **Int. Arch. Occup. Environ. Health**. v. 86, n.1, p. 47-55, 2013.

LAMERIE, T. Q. *et al.* Evaluation of decontamination efficacy of cleaning solutions on stainless steel and glass surfaces contaminated by 10 antineoplastic agents. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 57, n. 4, p. 456-469, 2013.

LARSON, R. *et al.* Development of an HPLC Method for Simultaneous Analysis of five Antineoplastic agents. **Applied Occupational Health& Environment**, v. 18, n. 2, p.109-119, 2003.

LIN, N. M. *et al.* Determination of gemcitabine and its metabolite in human plasma using high-pressure liquid chromatography coupled whit a diode array detector. **Acta Pharmacol. Sin.**, v. 25, n.12, p.1584-1589, 2004.

MAEDA, S. *et al.* Evaluation of Environmental Contaminations and Occupational Exposures Involved in Preparation on Chemotherapeutic Drugs. **Yakugaku Zasshi – The Pharmaceutical Society of Japan**, v. 130, n.6, p. 903 – 910, 2010.

MARTINS, I.; DELLA ROSA, H. V. Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos. **Rev. Bras. Med. Trab.**, v. 2, p. 118-125, Abr/Jun, 2004.

McDIARMID, M. A. *et al.* Sampling for airborne fluorouracil in a hospital drug preparation area. **American J Hosp. Pharmacy**, v. 43, 1986.

MIYAKE, T. *et al.* Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. **SpringerPlus**, v. 2, p.273, 2013.

**NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health.** Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2004. Disponível em <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165>. Acesso em 6/09/2012.

NUSSBAUMER, S. *et al.* Wipe sampling procedure coupled to LC-MS/MS analysis for the simultaneous determination of 10 cytotoxic drugs on different surfaces. **Anal Bional. Chem.**, V. 402, n. 8, p. 2499-2509, 2012.

OSAWA, T. *et al.* Validated using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry for the determination of contamination of the exterior surface of vials containing platinum anticancer drugs. **Talanta**, v. 85, p. 1614-1620, 2011.

OSHA – Occupational Health and Safety Administration. OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic drugs. **Am. J of Health-System Pharmacy**. v. 43, p.1193-1204, 1986.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. Rang & Dale **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

ROMBALDI, F. *et al.* Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling antineoplastic drugs a working week. *Mutagenesis*. v. 24, n. 2, p.143-148, 2009.

SCHMAUS, G. *et al.* Monitoring Surface Contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. **Am. J Health System Phar.**, v. 59, p.956-961, 2002.

SESSINK, P. J. M.; CONNOR, T. H. *et al.* Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. **J Oncol. Pharm Practice**, v. 17, n. 1, p. 39-48, 2010.

SESSINK, P. J. M. *et al.* Reduction in Surface Contamination with Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. **Hospital Pharmacy**, v. 48, n. 3, p. 204–212, 2013.

SHAHRASBI, A. *et al.* Risks to health professionals from hazardous drugs in Iran: A pilot study of understanding of healthcare team to occupational exposures to cytotoxic. **Excli. Journal**, v.13, p. 491-501, 2014.

SIDEROV, J. *et al.* Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. **J Oncol. Pharm. Practice**, v. 16, p. 19-25, 2010.

SOTTANI, C. *et al.* Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. **Toxicology Letters**, v. 213, p.107-115, 2012.

SPIVEY, S.; CONNOR, T. H. Determining Sources of Workplace Contamination with Antineoplastic Drugs and Comparing Conventional IV Drug Preparation with a Closed System. **Hospital Pharmacy**, v. 38, n. 2, p.135-139, 2003.

SUSPIRO, A.; PRISTA, J. Exposição ocupacional a citostáticos e efeitos a saúde. **Rev. Port. Saúde Pública**, v. 30, n.1, p. 76-88, 2012.

TOUZIN, K.; LANGLOIS, E.; GALLANT, C. *et al.* Cyclophosphamide contamination observed of drugs vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. **Ann occup. Hyg.**, v. 52, n.8, p.765-771, 2008.

TURCI, R. *et al.* Validation protocol an analytical quality in biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. **Toxicology Letters**, v. 162, p. 256-262, 2006.

VYAS, N. *et al.* Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, p. 2-10, ago, 2013.

VYAS, N. *et al.* Evaluation of closed-system cytotoxic transfer device in a pharmaceutical isolator. **J Oncol. Pharm. Practice**, Jul, 2014.

**UNITED STATES PHARMACOPEIA - USP** Guidebook to pharmaceutical compounding-sterile preparations. Disponível em <http://www.usp.org/products/797Guidebook/>. Acesso em 7/09/2012.

WICK, C. *et al.* Using a Closed-system Protective Device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. **Am. J Health-Syst. Pharm.**, v. 60, 2003.

YOSHIDA, J. *et al.* Use of a Closed System Device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 53, n. 2, p. 153-160, 2009.

ZOCK, M. D. *et al.* Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide following simulated hazardous drug preparation activities using two closed-system products. **J Oncol. Pharm. Practice**, v. 17, n.1, p. 49-54, 2010.

## **ARTIGO EM INGLÊS**

### **Levels of surface contamination with gemcitabine using standard preparation techniques versus closed-system devices**

Sandro Luis R, Ness<sup>1,2</sup>, Helena von Eye Corleta<sup>1,4</sup>, Carmen Pilla<sup>3</sup>, Edison Capp<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Medicine: Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup>Center for Intravenous Drug Preparation, Department of Pharmacy, Clinical Hospital of Porto Alegre

<sup>3</sup>Clinical Biochemistry Unit, Department of Clinical Pathology, Clinical Hospital of Porto Alegre

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Clinical Hospital of Porto Alegre, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

Corresponding author:

Prof. Dr. Edison Capp

Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular

Centro de Pesquisa, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, ZIP Code 90035-903 Porto Alegre- RS, Brazil.

Tel, +55 51 33083559, FAX +55 51 22115699

e-mail: edcapp@ufrgs.br

## ABSTRACT

**Introduction:** Health professionals who handle antineoplastic agents are exposed to several chemical hazards. Therefore, their occupational exposure must be carefully monitored and prevented. The use of closed-system devices in drug preparation has been recommended by several international guidelines for the handling of cytotoxic drugs. **Objective:** To compare the contamination of work surfaces with gemcitabine following closed-system preparation versus standard needle techniques, using high-performance liquid chromatography-ultraviolet (HPLC-UV). **Method:** Wipe test samples were collected from a drug handling facility, then extracted and analyzed by HPLC-UV. Readings were taken at 268 nm. **Resultados:** Of the 303 samples collected, 31 were obtained from intact vials, while 272 were used to compare gemcitabine contamination levels following conventional versus closed-system preparation. Approximately 50% of samples obtained following each procedure tested positive for the contaminant. The amount of contamination on vials, sterile fields and syringes was lower when closed-system devices were used for drug manipulation. A total of 16.1% of the intact vials removed from their original packaging were also contaminated. **Conclusion:** The method used in the present study was effective in detecting gemcitabine in the devices and individual protective equipment involved in drug manipulation. These findings demonstrate the exposure risk of health professionals who handle these substances, and the importance of closed-system devices in reducing aerosol formation and contamination during handling.

**Key words:** Gemcitabine, antineoplastic agents, surface contamination, closed-system drug transfer device, high pressure liquid chromatography (HPLC)

## INTRODUCTION

The use of antineoplastic drugs has increased considerably in recent years due to the growing prevalence of cancer and the need for new treatment strategies with greater therapeutic potential and more significant benefits for patient quality of life.<sup>29</sup> Improvements in antineoplastic treatments and the development of new intervention procedures and medications have resulted in a significant increase in the number of treatable patients and successful outcome expectations.

Antineoplastic drugs are very active, and have high potential toxicity. In addition to being carcinogenic, these drugs are also genotoxic, teratogenic and mutagenic, and can have toxic effects on both animals and humans even after low-dose exposure.<sup>2,3,39</sup> Therefore, antineoplastic agents, immunosuppressants, and antivirals may be especially deleterious to health professionals, and must be handled with great care.<sup>3</sup>

In light of the occupational risk associated with cytotoxic materials, these medications must be handled based on the guidelines developed by international organizations such as the Occupational Safety and Health Act (OSHA), the American society of Hospital Pharmacists (ASHP), National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), International Agency for Research on Cancer (IARC), Food and Drug Administration (FDA), and the World Health Organization (WHO). Since antineoplastic drugs are intravenous and must be prepared under aseptic conditions, they are manufactured according to United States Pharmacopeia (USP) and Brazilian Society of Contamination Control (SBCC) guidelines. These organizations have developed recommendations for policies and procedures related to the physical

facilities, equipment and personnel practices associated with anticancer drugs so as to minimize the risk of occupational exposure to these substances.

According to current guidelines and legislation, anticancer drugs must be manufactured in centralized facilities designed specifically for this purpose, with the use of collective (CPE) and individual protection equipment (IPE).<sup>4,31,33</sup>

These considerations warrant further investigation into the safety of the work conditions of health practitioners exposed to chemical risks, especially those whose work involves handling anticancer drugs, since these individuals often fail to receive adequate information regarding occupational health hazards.

Exposure can occur at any stage of the preparation, administration and disposal of chemotherapeutic drugs.<sup>10</sup> These medications can be released into the work environment in powder form, or, more frequently, in liquid or aerosolized form, since all drugs which are not supplied in liquid form must be reconstituted prior to use.<sup>22</sup> Skin absorption is the most common route of exposure to anticancer drugs. Absorption is facilitated by the presence of wounds on the skin.<sup>29</sup> Contamination can also occur by the inhalation of the aerosolized drug product, and contact with contaminated medication, chewing gum or cigarettes.<sup>10</sup>

The following populations are at risk of exposure to such contaminants: patients, their relatives and caretakers, pharmaceutical workers, pharmacists, nurses, doctors, janitorial staff, and researchers<sup>1</sup>.

Environmental monitoring, health screening through periodic medical examinations, personnel education and training, and the use of IPE and CPE are

some of the recommended methods for reducing occupational exposure to such chemicals and related health risks.<sup>29</sup>

A recent study of genotoxicity and oxidative stress in pharmacists and nurses who handled antineoplastic agents reported increased DNA damage and oxidative stress markers in these individuals as compared to control subjects.<sup>35</sup>

The short-term effects of exposure to anticancer drugs include headaches, vertigo, skin hyperpigmentation and vomiting, while long-term effects may include alterations in fertility, sexual function and the endocrine system, early menopause, musculoskeletal alterations, immune dysfunctions, fetal or menstrual abnormalities, spontaneous abortions and DNA damage.<sup>13,31</sup>

Therefore, the production of anticancer drugs must follow strict safety protocols. Additional care must also be taken by the workers involved in the preparation, administration and disposal of chemotherapeutic agents, and by the facilities in which these processes are carried out.<sup>10</sup>

The risk of exposure is present from the moment these medications are received, persisting through their preparation, administration, and the disposal of garbage and bodily excretions.<sup>24</sup> The risk depends on the toxicity of the substance, individual differences in drug sensitivity, and the degree of exposure.<sup>15</sup>

Therefore, the manipulation of anticancer drugs should be under the care of a stable and well-trained team, who should receive frequent training courses, and alternate activities to avoid fatigue and decrease the risk of accidents and exposure to the drugs. The norms and procedures for handling antineoplastic drugs should also be periodically reviewed and updated.

Occupational exposure to antineoplastic drugs can be evaluated using several methods, the most common of which is the *Wipe Test*, used to detect drug residue on surfaces or objects, or in the locations where the drugs are prepared or administered. Surface analyses are useful, sensitive and reproducible, in addition to having a low cost and being relatively accessible. Standardized procedures can also be used to test for contamination in gloves and masks.<sup>29,44</sup> Contaminants can also be present in the air, on medication vials, and on other materials involved in the preparation or administration of chemotherapeutic agents.<sup>30</sup> Studies using mass spectrometry to detect contamination by 10 different drugs including gemcitabine detected considerable levels of these contaminants on gloves and other objects located far from the laminar flow area, such as computers, mice and steel surfaces in drug preparation facilities,<sup>32</sup> in addition to the floors of medical and administrative offices, and toilets in oncology units.<sup>25</sup>

Ultraviolet high-performance liquid chromatography (HPLC-UV) is among the most commonly used methods of detecting environmental cytotoxic contamination.<sup>19,26</sup>

Studies which have used HPLC to detect surface contamination by five widely used cytotoxic agents (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, ifosfamide and doxorubicin) have found it to be a reliable, precise, and linear method of detecting simultaneous surface contamination by these five drugs.<sup>1</sup> HPLC has also revealed varying degrees of contamination by fluorouracil, cytarabine and gemcitabine in various surfaces in departmental pharmacies of oncology units.<sup>17</sup>

A study which used gas chromatography, mass spectrometry and ultraviolet-reversed phase HPLC (HPLC-UV) to detect contamination by cyclophosphamide,

Ifosfamide and fluorouracil in six oncology units in Canada and the United States reported contaminations rate of 75% in pharmaceutical samples (biological safety cabinet, counter and floor) and 65% in administrative facilities (chairs, table and floor).<sup>13</sup>

Closed-system drug-transfer devices mechanically prevent aerosol formation, puncture accidents and chemotherapeutic drug leakage during preparation. These devices consist of a syringe, a vial and a luer-lock connector.<sup>37</sup>

This system aims to reduce contamination in class II, type B2 biological safety cabinets and surrounding areas, decreasing occupational exposure to toxic medications.<sup>37</sup>

Harrison and colleagues (2006) compared cyclophosphamide and fluorouracil levels on the surface of biological safety cabinets and nearby floors and countertops in three oncological pharmacy units in St. Louis following standard preparation vs. closed-system methods (PhaSeal®). Ninety-five percent of samples were positive for cyclophosphamide, and 8% for fluorouracil, although the use of closed-system devices led to significantly lower contamination levels.<sup>21</sup>

A study performed in England evaluated contamination with five anticancer drugs (epirubicin, fluorouracil, cisplatin, oxaliplatin and carboplatin) following manipulation using conventional needle/syringe techniques or closed-system devices. According to HPLC-UV, HPLC-FL and ICP-MS findings, closed-system drug-transfer devices led to reduced contamination levels in work surfaces and gloves in the biological safety cabinet, and on syringes and IV bags used in the administration of anticancer drugs.<sup>44</sup>

Currently, in most developed countries, the release of drugs into the environment during preparation and administration is prevented by the use of closed-system drug transfer devices, whose sealed expansion chambers maintain a neutral pressure and prevent the formation and release of aerosol particles. These devices have been evaluated by several studies, which have found them to have varying levels of efficacy in reducing surface contamination following manipulation using different techniques.<sup>29,38,44</sup>

Gemcitabine (2, 2'-difluorodeoxycytidine; dFdC) is a cytarabine (cytosine-arabinoside; Ara-C) analog and a potent antimetabolite, with high therapeutic efficacy against several solid tumors, such as small-cell lung cancer, metastatic pancreatic cancer, and breast, ovarian, seminal vesicle, esophageal, and head and neck cancer. The drug has been shown to be effective both alone and in combination with other antineoplastic agents such as cisplatin and paclitaxel.<sup>11,27</sup> Inside the cell, gemcitabine is phosphorylated by deoxycytidine kinase into difluorodeoxycytidine monophosphate (dFdCMP), which is, in turn, converted into difluorodeoxycytidine di- and triphosphate (dFdCDP and dFdCTP). Its effects on DNA and anabolic processes are similar to those of cytarabine, although the two drugs differ in their inhibition kinetics, additional action sites, effects of DNA incorporation and clinical activity spectrum.<sup>11</sup>

The aim of the present study was to use HPLC-UV to assess gemcitabine contamination on IPE (gloves) and work surfaces used for the preparation of antineoplastic agents after standard manipulation vs. the use of closed-system drug transfer devices.

## **METHOD**

### **Study design**

This was a cross-sectional study.

### **Samples**

Samples were collected on random dates in the Center for Intravenous Drug Preparation (CIDP), in the Department of Pharmacy of the Clinical Hospital of Porto Alegre (HCPA).

Of the 303 samples, 272 were collected after the drug was manipulated, and 31 from intact vials before handling. The 272 samples were collected from syringes, sterile fields, gloves, vials and agitators. One hundred and thirty-four of these were collected after manipulation using the standard syringe/needle method, and the remaining 138, following handling using closed-system safety devices.

### **Materials**

Samples were collected using 42.5-mm diameter (4.0 x 4.0 cm) Whatman filter paper (Maidstone, Kent-Inglaterra) . Standard solutions were made using 1 g generic gemcitabine chlorohydrate (Accord Pharmaceutical Laboratory, Ltd.) lyophilised into powder.

## **Procedures**

### **Sample collection**

Wipe test samples were collected by immersing filter paper discs in 100  $\mu\text{L}$  water and using them to wipe objects or surfaces. The following surfaces and objects were analyzed: 20 cm x 20 cm sterile fields used to manipulate the drug in the biological safety cabinet (BSC), used gemcitabine flasks, the outside of surgical gloves used to manipulate the drugs, 50 mL syringes, agitators used to dilute the medications in the laboratory outside the BSC, and intact gemcitabine vials removed from their original packages in the stocking area.

Samples were collected using two procedures: standard preparation with a 40x12" needle, or with closed-system devices produced by ICU Medical, Inc.

Samples were collected from gloves, sterile fields, 50 mL syringes and gemcitabine vials in a Class II, Type B Biological Safety Cabinet on random days at the end of drug manipulation. Wipe samples were also taken from an agitator outside the BSC, in the manipulation room of the Center for Intravenous Drug Preparation of the Clinical Hospital of Porto Alegre (CMIV/HCPA). The drug was manipulated by five pharmacists with experience in the use of closed-system devices, who worked in shifts according to a predetermined timetable. Data was randomly collected throughout all shifts.

Samples from intact medication vials were collected in the storage area of the CMIV/HCPA. Vials were removed from their original packaging on different days and lots, none of which had any signs of breakage, leakage or humidity.

## **Sample Analysis**

After collection, each sample was stored in a sealed PVC tube, and kept at room temperature for up to 48 h before being sent for analysis to the Clinical Biochemistry Unit at the Department of Clinical Pathology of the Clinical Hospital of Porto Alegre.

After extraction, solutions were analyzed using HPLC-UV.

Samples were extracted by elution with 1.0mL reagent water for 24 hours, and were then centrifuged and injected into a Shimadzu chromatograph. HPLC-UV was performed with a LiChrospher RP-18 column (endcapped, 100 Å, 250 mm x 4.6mm, 10µ), a mobile phase of 40 mM ammonium phosphate (pH 5.5)-acetonitril (80:20 v/v), manual injection of 20 µl and a flow rate of 1.0 mL/min. Absorbance was read at 268 nm.

This method was validated based on its linearity, precision, stability, and limits of detection and quantitation.

The present study was approved by the Graduate Research Ethics Committee of our institution under project number 120400.

## **Statistical analysis**

Data were entered into an SPSS spreadsheet (Statistical Package for Social Sciences, version 18). Data were not normally distributed and variance was not

homogeneous. Results are expressed as median and interquartile range. The percent of positive samples was compared between conditions using Fisher's exact test, and the amount of contamination following manipulation with each of the two techniques was compared using Mann-Whitney U tests. Results were considered significant at  $P < 0.05$ .

## RESULTS

Of the 272 samples collected, 134 were extracted following manipulation with conventional methods, and 138 following preparation with closed-system safety devices. Following conventional preparation, the mean contaminant concentration was 11.7 ug/mL and the median was 0.0 (P25 0.0 – P75 3.97 ug/mL). In closed system preparation, mean contaminant levels were 5.2 ug/mL, while the median was 0.0 (P25 0.0 – P75 2.7 ug/mL).

A total of 49.3% of the samples prepared using conventional methods were contaminated with a mean of 23.8 ug/mL gemcitabine and a median of 4.1 ug/mL (P25 1.35 ug/mL - P75 19.35 ug/mL). Samples prepared using closed-system drug transfer devices had a contamination rate of 44.9%. The mean contaminant level was 11.7 ug/mL, and the median, 3.4 ug/mL (P25 0.64 ug/mL - P75 6.7 ug/mL), as can be seen in table 2. Contamination rates did not differ significantly between groups ( $p = 0.544$ ).

As shown in Table 1, contamination levels differed significantly between samples collected from gloves, vials, syringes, sterile fields and agitators in both

groups of samples. The contamination levels in each of these locations did not differ significantly between groups.

Five of the 31 samples collected from intact gemcitabine vials showed traces of external contamination, ranging from 0.2 to 0.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . As can be seen in Table 1, the contamination rate in gemcitabine vials was 16.1%, with a 95% CI of 5.4% to 33.7%.

The linearity of the method used to detect contamination with gemcitabine was confirmed using a standard curve. Figure 1 shows the linear equation and correlation coefficients between results ( $R^2$ ).

The accuracy of the test was analyzed by repeated sampling from a solution with a constant concentration. The mean and variation coefficient of five samples drawn on three consecutive days is shown in Table 2.

The retention time of the samples was 3.6 minutes, and the limit of quantitation (LOQ) was determined by the serial dilution of samples containing known amounts of gemcitabine, with a detection limit of 0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

Figure 2 shows the background of experimental conditions, and the chromatography of filter samples soaked in 1 mL water. Figure 3 shows the chromatography of a sample of 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  gemcitabine.

## **DISCUSSION**

The National Cancer Institute (INCA) has reported an increase in the incidence of cancer over recent decades, which has led to an increase in the use of

antineoplastic drugs. Although these drugs preferentially target neoplastic cells, they are relatively nonspecific and also affect normal cells, producing adverse effects in treated patients and individuals occupationally exposed to these medications.

Antineoplastic drugs carry a significant chemical risk due to their carcinogenic, teratogenic, mutagenic and genotoxic properties. As such, workers involved in their transportation, storage, preparation and administration, or in the disposal of drug residue, patient excretions and secretions, should be especially careful, and adhere strictly to the safety recommendations issued by international entities such as OSHA, NIOSH, IARC, OPAS, who have guidelines for the preparation and administration of cytotoxic drugs.

Aseptic manipulation using a standard syringe and needle often results in contamination through droplets, leakage from the rubber stopper after multiple punctures and aerosol formation due to the high pressure in medication flasks<sup>24</sup>. To minimize exposure to cytotoxic drugs, international organizations and legislation recommend the use of closed-system devices when manipulating and administering these drugs.<sup>4,7,31,33</sup>

Several studies have been performed in different institutions around the world using different techniques to detect contamination with several antineoplastic drugs in materials, IPE, air and work surfaces, in addition to biological monitoring techniques to detect contamination in the blood and urine of pharmacists and nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs.

A study performed over the course of five years (2000-2005) in 22 hospitals in the United States compared surface contamination with cyclophosphamide, ifosfamide and fluorouracil following conventional manipulation procedures vs.

closed-system preparation (PhaSeal®). A total of 114 Wipe Test samples were collected. Cyclophosphamide and ifosfamide contamination were analyzed by gas chromatography and mass spectrometry, and fluorouracil levels were examined by reversed-phase HPLC-UV. Median contamination with each of the three drugs decreased by 95%, 90% and 65%, respectively, after the implementation of closed-system devices.<sup>40</sup>

Spivey and Connor used fluorescein as a marker of surface contamination to compare the results of standard versus closed-system (PhaSeal®) preparation. Each stage of the experiment was photographed with UV illumination to visualize leaks and spills. Leakage was observed following all 75 manipulations using traditional methods, but was not reported in any phase of manipulation using PhaSeal® devices.<sup>41</sup>

HPLC has also been used to determine the plasma concentration of gemcitabine and its metabolites, and has been successfully used in pharmacokinetic studies of Chinese patients receiving chemotherapy.<sup>27</sup>

The present study focused on contamination with gemcitabine, an antimetabolic agent which is widely used in the treatment of several types of cancer. In addition to being easily detectable, gemcitabine is also a relatively new drug, whose surface contamination and occupational exposure risks have only been sparsely investigated.

Samples were collected from materials and IPE used inside the laminar-flow area in a BSC, such as syringes, vials, sterile fields and gloves, and from an agitator outside the laminar flow region, to ensure the identification of different possible sources of contamination. All materials were collected by wipe sampling, by the same

researcher using the same technique on random nonconsecutive days, after materials were manipulated by all five pharmacists involved in drug preparation.

HPLC is a sensitive and cost-effective technique for the monitoring of occupational exposure to different chemicals. In the present study, gemcitabine levels were determined by HPLC-UV with a reversed-phase LiChrospher C18 column, a mobile phase of 80% 40 mm/l ammonium phosphate acidified to pH=5.5 and 20% acetonitrile, and a flow rate of 1.0mL/min. Readings were taken at 268 nm. For comparison, a previous study determined the serum concentration of gemcitabine and its metabolites using diode-array HPLC, with a flow rate of 0.8ml/min. However, in the study in question, the mobile phase contained 97.5% 40mm/l ammonium phosphate acidified to pH 5.5 and 2.5% acetonitrile. Gemcitabine was read at 268 nm, and its metabolite at 253 nm. This method was simple, efficient, sensitive, accurate and precise for the detection of contamination.<sup>27</sup>

The use of closed-system drug transfer in the preparation and administration of antineoplastic drugs has been strongly recommended by several international guidelines for the preparation of cytostatic medications, and by Resolution 32, of the Brazilian Ministry of Occupation. The use of these devices has been found to reduce aerosol formation and contamination.<sup>21,37,44</sup>

According to NR-32, safety devices should minimize aerosolization, facilitate drug transfer in a closed system, and decrease the likelihood of accidents during drug manipulation, administration, transportation and disposal.

In the present study, 272 samples were evaluated following manipulation with two techniques, and the use of closed-system devices led to lower mean contaminant levels, although median and 75th percentile values were similar in the

two groups. Despite the similarity in contamination rates between groups, when only contaminated samples were analyzed, mean and median contaminant levels were lower following manipulation with closed-system devices than with conventional techniques. However, this difference was not statistically significant. Although both preparation methods resulted in contamination, closed-system drug transfer devices led to lower contaminant levels and reduced aerosol formation, confirming the importance of this method. However, even though closed-system devices do reduce contaminant levels, the use of the IPE and CPE recommended by international guidelines and resolutions is indispensable, as is periodic personnel training and the use of adequate preparation techniques..

When the locations from which samples were taken were analyzed separately, the mean contaminant content in vials, syringes and sterile fields were found to be lower when safety devices were used. However, contrary to expectations, these techniques led to higher contaminant levels in gloves and agitator samples. Median contamination was 0 in all groups, although 75th percentile values were lower in samples prepared using safety devices. It is important to note that the facilities evaluated were also used for the preparation of other medications, which may also have contaminated the samples. The fact that drugs other than gemcitabine were also manipulated in the facility is a limitation of the present study. The use of the agitator to dilute other medications, the collection of data at the end of each shift, and the small number of samples may have also limited our findings. Nevertheless, despite these limitation, we were able to identify contamination even in locations far from the laminar flow area, such as the dilution device.

The contamination of the external surface of intact vials, reported by this and other studies, suggests that protection may be required at all stages of handling.<sup>16,17,43,44</sup> A study of Fluorouracil contamination performed in the same location and under the same conditions reported a contamination rate of 22.2%.<sup>19</sup> In our study, 5/31 intact vials were contaminated by 0.2 to 0.4 µg/mL gemcitabine, resulting in a contamination rate of 16.1%. This finding reinforces the importance of NIOSH guidelines regarding the use of EPI (gloves, headgear, safety glasses and waterproof apron) when unpacking cytotoxic drugs.

The locations in which different studies are performed, together with their specific features and procedures, must also be considered, since the results obtained in a certain location may not necessarily reflect the occupational risk in other facilities, where personnel characteristics and the nature of occupational exposure may be significantly different. Although there are several international guidelines and regulations for the manipulation of cytotoxic drugs, these are not always followed by pharmacists or nurses, many of whom do not use adequate protection equipment, either as a result of their working conditions, or because they are unaware of the risks to which they are exposed.

## **CONCLUSION**

The method used to monitor occupational exposure to gemcitabine in the present study was effective in detecting the contamination of material surfaces and IPE inside and outside the laminar flow. Additionally, the use of closed-system drug transfer devices in the preparation of the medication led to reduced contaminant levels, but did not entirely prevent contamination. These findings clearly show that,

even when safety devices are used, all those who work with antineoplastic drugs must take special care when handling cytotoxic medication. Individual and collective protective equipment should always be utilized, not only in the manipulation room, but also during the unpacking and handling of intact vials, since contamination residue was also detected in vials upon removal from the original packaging.

### **Acknowledgments**

This work had financial support from Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE) do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Edison Capp is scholarship recipient from CNPq.

## REFERENCES

- 1- ALCÂNTARA, A. M. P. P. *et al.* Liquid Chromatographic Method for Simultaneous Determination of Five Antineoplastic Drugs. **Lat Am J Pharm**, v. 28, n.4, p. 525-30, 2009.
- 2- ALMEIDA JRC. *Farmacêuticos em Oncologia: uma nova realidade*. 2<sup>th</sup> ed. São Paulo: atheneu, 2010.
- 3- ASHP, American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. **American Society of Health-System Pharmacists**, v. 63, p.1172– 93, 2006.
- 4- BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 220 de 21/09/2004**. Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/RDC+Nº+220-2004.pdf>. Acesso em 24/08/2014.
- 5- BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 67 de 8/10/2007**. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/rdcs/RDC%20N%C2%BA%2067-2007.pdf> Acesso em 24/08/2014.
- 6- BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. **Resolução nº 288**, de 21 de março de 1996. Dispõe sobre a competência legal para o exercício da manipulação de drogas antineoplásicas pelo farmacêutico. Diário Oficial da União, Brasília, 1996.
- 7- BRASIL, Ministério do Trabalho. **Norma Regulamentador Nº 32**. Segurança e Saúde no Trabalho em Serviço de Saúde, de 11/11/2005. Disponível em: [http://portal.mte.gov.br/data/files/8A7C816A350AC8820135161931EE29A3/NR-32%20\(atualizada%202011\).pdf](http://portal.mte.gov.br/data/files/8A7C816A350AC8820135161931EE29A3/NR-32%20(atualizada%202011).pdf). Acesso em 24/08/2014.
- 8- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer. **ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer**, Rio de Janeiro: INCA, 2012.

- 9- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas 2014: Incidência de câncer no Brasil**, Rio de Janeiro: INCA, 2014.
- 10- BONASSA, E. M. A; GATO, M. I. R. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4<sup>th</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 2012.
- 11- BRUNTON L *et al.* Goodman & Gilman: Manual de Farmacologia e Terapêutica. Porto Alegre: AMGH. p. 853 – 909, 2010.
- 12- CALABRESI P, CHABNER B A. Chemotherapy of neoplastic diseases, In: HARDMAN JG, LIMBIRD LE, GILMAN AG, Editors. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutic**. 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill. p.1381-1459, 2001.
- 13- CONNOR T H, MCDIARMID M A. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings. **CA: A Cancer J Clin** – vol. 56: 354-365, 2006.
- 14 - CONNOR TH *et al.* Surface Contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment center in Canada and the United States. **Am J Health-System Pharm**. Vol. 56(14): 1427-1432, 1999.
- 15- COUTO M. Manipulação de Quimioterápicos. Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação – SBCC. São Paulo. n. (8): 16 – 18, 2001.
- 16- FAVIER B, *et al.* Contamination of syringe plunger during the sampling of cyclophosphamide solutions. *J oncol pharm Pract*. vol. (11): 1-5, 2005.
- 17- FLORIDIA L, COLOMBI A *et al.* Measurement of surface contamination from nucleoside analogue antineoplastic drugs by high performance liquid chromatography in occupational hygiene studies of oncologic hospital departments. **Journal of Chromatography**. V. 724(2): 325-334, 1999.
- 18- FUCHS F D, WANNMACHER L *et al.* **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

- 19- GIODA R S, *et al.* Fluorouracil Residues Monitoring of Pharmacy Environments in Brazilian Hospital. **Rev. Bras. Saúde**. SP. vol. 3(3): 38-4, jul/set, 2012.
- 20- GOMES M J V M, REIS A M M. **Ciências farmacêuticas – Uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2006.
- 21- HARRISON BR *et al.*, Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. **Am J Health-Syst Pharm**. Vol. 63: 1736-1744, 2006.
- 22- HIDRATA M H. **Manual de Biossegurança**. Manole, 2002.
- 23- **IARC – International Agency for Research on Cancer**. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Pharmaceutical drugs, Lyon: FR, 2001.
- 24- ISOPP - Standards of practice. Safe handling of cytotoxics. **J Oncol Pharm Pract**. Supplement 13:1- 81, 2007.
- 25- KOPP B *et al.* Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. **Int. Arch. Occup. Environ. Health**. Vol. 86(1):47-55, 2013.
- 26- LARSON R *et al.* Development of an HPLC Method for Simultaneous Analysis of five Antineoplastic agents. **Applied Occupational Health& Environment**. vol. 18(2):109-119, 2003.
- 27- LIN N M *et al.* Determination of gencitabine and its metabolite in human plasma using high-pressure liquid chromatography coupled with a diode array detector. **Acta Pharmacol Sin**. vol. 25(12):1584-1589, dec 2004.
- 28- MAEDA S *et al.* Evaluation of Environmental Contaminations and Occupational Exposures Involved in Preparation of Chemotherapeutic Drugs. **Yakugaku Zasshi – The Pharmaceutical Society of Japan**. 130(6) 903 – 910, 2010.

29- MARTINS I, DELLA ROSA H V. Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásico. **Rev. Bras. Med. Trab.** vol.2:118-125, Abr/Jun, 2004.

30- McDIARMID M A *et al.* Sampling for airborne fluorouracil in a hospital drug preparation area. *American J Hosp Pharmacy.* vol. 43, 1986.

31- **NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health.** Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2004. Disponível em <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165>. Acesso em 6/09/2012.

32- NUSSBAUMER S *et al.* Wipe sampling procedure coupled to LC-MS/MS analysis for the simultaneous determination of 10 cytotoxic drugs on different surfaces. **Anal Bional Chem.** 402(8): 2499-2509, 2012.

33- OSHA – Occupational Health and Safety Administration. OSHA work-practice guidelines for personal dealing with cytotoxic drugs. **Am J of Health-System Pharmacy.** vol. 43:1193-1204, 1986.

34- RANG H P, DALE M M, RITTER J M, MOORE P K. Rang & Dale **Farmacologia.** 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

35- ROMBALDI F *et al.* Occupational risk assesment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling antineoplastic drugs a working week. *Mutagenesis.* vol 24(2):143-148, 2009.

36- SCHMAUS G *et al.* Monitoring Surface Contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. **Am J Health System Phar.** Vol 59:956-961, 2002.

37- SESSINK P J M, CONNOR T H *et al.* Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. **J Oncol Pharm Practice** 17(1) 39-48, 2010.

38- SESSINK, PAUL J M, *et al.* Reduction in Surface Contamination with Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of

a Closed-System Drug Transfer Device. **Hospital Pharmacy**. vol. 48(3): 204-212, 2013.

39- SHAHRASBI A *et al.* Risks to health professionals from hazardous drugs in Iran: A pilot study of understanding of healthcare team to occupational exposure to cytotoxic. **Excli Journal**. Vol.13:491-501, 2014.

40- SIDEROV J *et al.* Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. **J Oncol Pharm Practice** 16:19-25, 2010.

41- SPIVEY S, CONNOR T H. Determination Sources of Workplace Contamination with Antineoplastic Drugs and Comparing Conventional IV Drug Preparation with a Closed System. **Hospital Pharmacy**. Vol. 38(2):135-139, 2003.

42- TOUZIN K, LANGLOIS E, GALLANT C *et al.* Cyclophosphamide contamination observed of drugs vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. **Ann occup Hyg**. Vol. 52(8):765-771, 2008.

43- VYAS, N *et al.* Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**. p. 2-10, ago, 2013.

44- VYAS N *et al.* Evaluation of closed-system cytotoxic transfer device in a pharmaceutical isolator. **J Oncol Pharm Practice**. Jul, 2014.

45- **UNITED STATES PHARMACOPEIA-USP** Guidebook to pharmaceutical compounding-sterile preparations. Disponível em <http://www.usp.org/products/797Guidebook/>. Acesso em 7/09/2012.

## Legends

Table 1 - Gemcitabine contamination in samples.

Table 2 - Results of between- and within-trial stability levels.

Table 3 - Validity of HPLC in detecting gemcitabine contamination.

Figure 1- Calibration curve for the detection of gemcitabine. Linearity was assessed using six points (0.5 to 25 $\mu$ /mL).

Figure 2 - Chromatography of filter paper soaked in 1 mL water. Background of experimental conditions.

Figure 3 - Chromatography of a 10 ug/ml gemcitabine sample.

Table 1 - Gemcitabine contamination in samples.

Sample	Type	Amount	Mean	Median (p25 – p75)	Variation mg/ml	% positive
<b>Vial</b>	Needle	70	16	1.3 (0.0 - 6.3)	0.2 – 249.5	67.1
	Safety devices	73	5.7	0.4 (0.0 – 3.9)	0.3 – 141.6	56.2
	Intact	31	0.05	0.0	0.2 – 0.4	16.1
<b>Sterile Fields</b>	Needle	17	6	0.0 (0.0 – 6.7)	0.2 – 46.2	35.3
	Safety devices	16	0.52	0.0 (0.0 - 0.14)	0.6 – 4.1	25
<b>Syringe</b>	Needle	14	16.3	0.0 (0.0 – 4.3)	0.8 – 192.8	35.7
	Safety devices	22	0.40	0.0 (0.0 – 0.2)	0.2 – 4.0	27.3
<b>Glove</b>	Needle	22	4.84	0.0 (0.0 – 0.5)	0.2 – 53.7	27.3
	Safety devices	20	13.83	0.0 (0.0 – 3.1)	0.4 – 244.0	40
<b>Agitator</b>	Needle	11	1.2	0.0 (0.0 – 0.0)	0.2 – 13.1	18.2
	Safety devices	7	1.9	0.0 (0.0 - 3.3)	0.3 – 9.8	42.9

Table 2

<b>Parameters</b>	<b>Low</b>	<b>Gemcitabine Medium</b>	<b>High</b>
Within-trial precision			
Number of samples (3)			
Concentration (ug/mL)	1	10	50
CV (%)	14.8	1.3	3.5
Between-trial precision			
Number of samples (10)			
Concentration (ug/mL)	1	10	50
CV (%)	18.2	1.3	7.0

Table 3

<b>Parameters</b>	<b>Concentration</b>
Linearity	
Curve of calibration (ug/mL)	1 5 10 25 50
Sensitivity (slope of line – R2)	0.9984
Limit of Quantitation (LOQ)	
Concentration (ug/mL)	1
Limit of detection (LOD)	
Concentration (ug/mL)	0.2

Figure 1

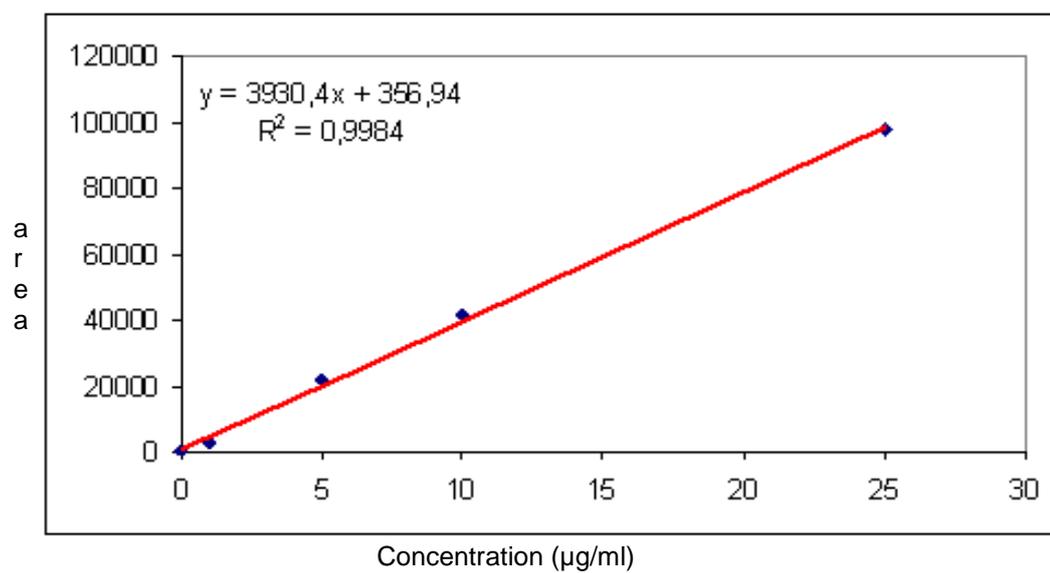


Figure 2

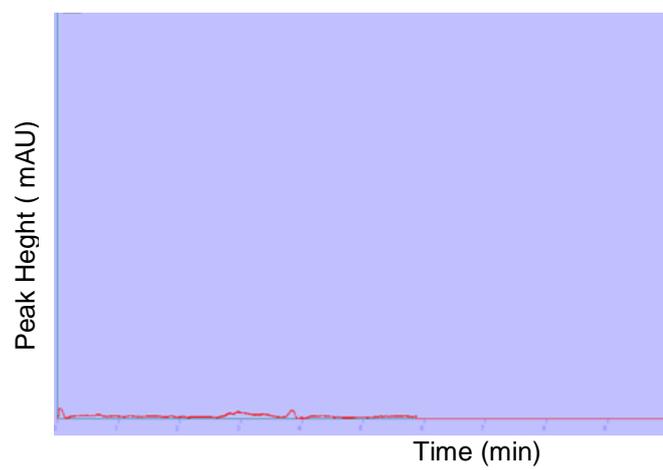
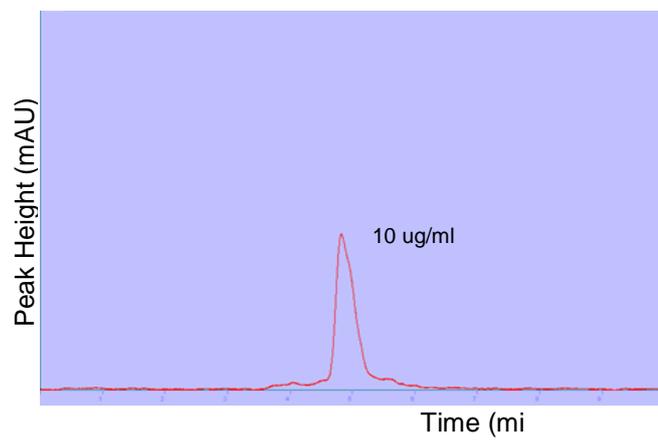


Figure 3



## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O estudo demonstrou que o método utilizado para a monitorização da exposição ocupacional foi eficaz na detecção da contaminação de superfícies de materiais e EPIs, no interior e exterior do fluxo laminar, do medicamento estudado. Demonstrou também, que a utilização de dispositivos de segurança em sistema fechado, no preparo do medicamento, diminuiu a quantidade de resíduos de Gencitabina detectado, mas não o exclui totalmente. Esses achados nos mostra claramente, que mesmo utilizando dispositivos de segurança, é necessário que os profissionais envolvidos tenham todos os cuidados especiais no manuseio de medicamentos citotóxicos, e que devem ser utilizados todos os demais equipamentos de proteção individual e coletiva, não somente na sala de manipulação, como também no recebimento e desembalagem de frascos intactos.

## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

Todas as amostras do presente estudo foram armazenadas, para novamente, nas mesmas condições, serem quantificadas em CLAE, porém acoplado com aparelho de leitura de diodo, já disponível no laboratório, que é mais sensível do que o CLAE-UV. Esses achados serão comparados com os resultados dessa pesquisa. Também, sugere-se a realização de novas pesquisas de monitorização ambiental, com outros medicamentos e em locais afastados da zona de preparo e do fluxo laminar, assim como a monitorização no ambiente de administração desses medicamentos nos pacientes pela enfermagem. Além disso, sugere-se a realização de monitoramento biológico na urina, testes citogenéticos, que mesmo não sendo específico, pode ser realizado juntamente com a monitorização biológica e química nos trabalhadores que manuseiam esses medicamentos, pois todos esses testes podem fornecer resultados que se complementam.

