



**Exposição ocupacional a medicamentos citotóxicos:
consequências a longo prazo e prevenção**

João Francisco Charraz Godinho Carrilho Costa

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professor Doutor Luís Manuel Lima Verde de Braz

Faro, outubro de 2020

Exposição ocupacional a medicamentos citotóxicos: consequências a longo prazo e prevenção

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é inédito e original. Os autores e os trabalhos consultados estão devidamente citados e referenciados no texto da tese e constam da listagem de referências incluída a final.

João Francisco Charraz Godinho Carrilho Costa

Copyright©

Este trabalho poderá ser no todo ou em parte arquivado, publicitado ou impresso pela Universidade do Algarve, sem limitações geográficas ou temporais, através de exemplares impressos em papel, por meios digitais ou quaisquer outros meios, podendo ser divulgado através de repositórios científicos e utilizado com objetivos de investigação e fins educacionais não comerciais, desde que salvaguardados os créditos do autor.

AGRADECIMENTOS

AGRADEÇO

Ao Senhor Professor Doutor Luís Braz, por ter aceitado ser meu orientador nesta dissertação, pela sua atenção, dedicação e empenho. Foi um privilégio ter sido seu orientando.

À Senhora Professora Doutora Isabel Ramalinho pela preciosa orientação inicial da minha tese.

A todos os Ilustres Professores do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, pelo seu zelo na formação de gerações de profissionais de saúde.

À Dr.^a Suzana Teodora pelo seu imenso saber, pela sua amizade e generosidade e pelo entusiasmo e confiança que me transmitiu.

Ao Senhor Coronel António Teodora pela sua ajuda preciosa, com uma disponibilidade e amizade que jamais esquecerei.

À Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo-EPE pelo estágio que me proporcionou, pela forma como me acolheu e pela magnífica experiência de aprendizagem em contexto hospitalar com a equipa fantástica dos Serviços Farmacêuticos.

À Farmácia Maria Paula, que me recebeu como estagiário em Farmácia Comunitária e me propiciou uma experiência essencial no meu percurso, bem como a toda a sua equipa técnica, pela estima que sempre me manifestou.

In memoriam, aos meus avós José Godinho, João Costa, Raquel Peladinho e aos meus bisavós Raúl Godinho e Margarida Godinho, com saudade, os indelévels valores e o carinho que sempre me transmitiram.

À Sr.^a D. Laurinda Martinho, pelo seu desvelo, ternura e amizade com que sempre me tratou ao longo de toda a minha vida.

A todos os meus amigos e colegas que comigo partilharam caminhos e momentos que me orgulham e engrandecem.

À minha avó Ataílda, meu pilar, sempre carinhosa, atenta e sábia por ter estado sempre presente.

À minha família pelo afeto, apoio e carinho que sempre me demonstraram.

À tia Belinha e ao tio Luís Pedro, a minha infinita gratidão por tudo quanto fizeram por mim.

À minha irmã Teresa, pelo incentivo, pelas palavras certas, pela motivação constante, pela força para superar este escarpado caminho.

Aos meus pais Margarida e João pelo seu amor incondicional, pela sua abnegação e pelos valores que sempre me transmitiram. Dedico-lhes esta tese com infinita gratidão.

RESUMO

Apesar do objetivo do tratamento quimioterápico antineoplásico consistir no combate às células malignas, certo é que atua também sobre as células benignas, afetando, desta forma, o genoma das células normais. Os principais efeitos nefastos detetados a longo prazo foram: infertilidade, malformações congênitas, mutagenicidade e abortos espontâneos. Assim, os profissionais que trabalham nesta área têm diferentes tipos de exposição aos citotóxicos, o que constitui motivo de preocupação tendo em conta a gravidade das consequências. Está comprovado que a adesão aos procedimentos de trabalho adequados e recomendados diminuem substancialmente a exposição dos profissionais aos medicamentos citotóxicos e que o conhecimento destes procedimentos de segurança é de extrema importância para diminuir os riscos de exposição. Deste modo, pretende-se com esta dissertação, analisar os riscos advenientes da exposição ocupacional de medicamentos citotóxicos bem como a utilização de sistemas que isolem os medicamentos do operador durante o processo de manipulação, com a finalidade de diminuir exponencialmente os danos para a saúde de profissionais, pacientes e demais intervenientes no circuito dos medicamentos citotóxicos, com especial relevância na prevenção.

Palavras-chave: medicamentos citotóxicos, exposição ocupacional, riscos.

ABSTRACT

Although the objective of antineoplastic chemotherapy treatment is to fight against malignant cells, it is certain that it also acts on benign cells, thus affecting the genome of normal cells. The main long-term adverse effects are: infertility, congenital malformations, mutagenicity and miscarriages. Thus, personnel working in this area have different types of exposure to cytotoxic drugs, which is a cause for concern given the severity of the consequences. It has been proven that the access to appropriate and recommended work procedures substantially reduce the exposure of personnel to cytotoxic drugs and that knowledge of these safety procedures is extremely important to reduce the risks. Thus, it is intended with this dissertation, to analyze the inherent risks of occupational exposure to cytotoxic drugs as well as the use of systems that isolate the operator from the medicines during the manipulation process, in order to exponentially reduce the damage to patient, professional and other actors health, that act in the cytotoxic drugs circuit, with special relevance in prevention.

Keywords: cytotoxic drugs, occupational exposure, risks.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO	vi
ABSTRACT.....	vii
ÍNDICE	viii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO TRABALHO	1
1.1.1. IMPORTÂNCIA DO TEMA	1
1.1.2. METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	2
1.2. MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS	3
1.2.1. CONCEITO.....	3
1.2.2. CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS	4
1.2.2.1. AGENTES ALQUILANTES	5
1.2.2.2. ANTIMETABOLITOS	6
1.2.2.3. ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS	8
1.2.2.4. DERIVADOS DE PLANTAS	9
1.2.2.5. AGENTES DIVERSOS	10
2. EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL.....	10
2.1. CONCEITO DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL	10
2.2. FONTES DE EXPOSIÇÃO	12
2.3. VIAS DE EXPOSIÇÃO E CONSEQUÊNCIAS PARA A SAÚDE	13
2.3.1. VIAS DE EXPOSIÇÃO.....	13
2.3.2. CONSEQUÊNCIAS PARA A SAÚDE.....	14
2.3.2.1. EFEITOS A LONGO PRAZO.....	16
2.4. EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO	20
2.4.1. INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS	20
2.4.1.1. INSTALAÇÕES.....	20
2.4.1.1.1. TRANSFERÊNCIA DE MEDICAMENTOS E DE EQUIPAMENTOS ...	23
2.4.1.1.2. COMUNICAÇÃO ENTRE AS DIFERENTES ZONAS DE TRABALHO	24
2.4.1.2. CÂMARA DE FLUXO DE AR LAMINAR VERTICAL.....	24
2.4.2. EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL.....	25
2.5. INTERVENÇÃO DA SAÚDE OCUPACIONAL.....	30
3. PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS	32
3.1. PREPARAÇÃO	32

3.1.1. RECEÇÃO E ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS	34
3.1.2. PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS	34
3.2. ERROS.....	39
3.3. RECOMENDAÇÕES	40
3.4. LIMPEZA E DESCONTAMINAÇÃO.....	41
3.5. DERRAMES E EXPOSIÇÃO ACIDENTAL	42
3.6. TRANSPORTE	42
3.7. GESTÃO DE RESÍDUOS	42
4. CONCLUSÃO	43
BIBLIOGRAFIA.....	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Representação do ciclo celular e ação do agente antineoplásico no ciclo celular	4
Figura 1.2. Resumo dos locais e mecanismos de ação de certos agentes antineoplásicos utilizados na prática clínica	5
Figura 1.3. Mecanismo de ligação intramolecular do DNA pelos agentes alquilantes	6
Figura 1.4. Mecanismo de ação da inibição da formação dos folatos	7
Figura 1.5. Mecanismo de ação do 5-fluoruracilo (análogo das pirimidinas)	7
Figura 1.6. Modo de ação de análogos das purinas (mercaptopurina e tioguanina)	7
Figura 1.7. Representação do mecanismo de ação de um agente intercalante (a tracejado) inserido entre dois pares de bases de DNA	8
Figura 1.8. Mecanismo de ação dos alcaloides da vinca e dos taxanos	9
Figura 1.9. Mecanismo de formação de quebras de DNA, resultando na morte celular causada pelos inibidores da topoisomerase I	10
Figura 2.1. Modelo de uma zona para a preparação de medicamentos citotóxicos	21
Figura 2.2. Compartimento de transferência de medicamentos e materiais	24
Figura 2.3. Câmara de fluxo de ar laminar vertical de classe II B2	25
Figura 2.4. Câmara de fluxo de ar laminar vertical de classe III	25
Figura 2.5. Imagem representativa de uma luva de nitrilo utilizada na preparação de medicamentos citotóxicos	26
Figura 2.6. Imagem representativa de uma bata utilizada na preparação de medicamentos citotóxicos	27
Figura 2.7. Imagem representativa de uma máscara utilizada na preparação de medicamentos citotóxicos	27
Figura 2.8. Máscara descartável impermeável a fluidos com proteção completa	28
Figura 2.9. Proteção ocular descartável	28
Figura 2.10. Bata com capuz de proteção química	29
Figura 2.11. Touca descartável utilizada na preparação de medicamentos citotóxicos	29
Figura 2.12. Capa para proteção do calçado	30
Figura 3.1. Reconstituição de um medicamento citotóxico	36
Figura 3.2. Imagens representativas de seringas com fecho Luer Slip e Luer Lock	37
Figura 3.3. Imagem ilustrativa de um spike	38
Figura 3.4. Símbolo de perigo “Citotóxico”	39

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-FU - 5 – Fluorouracilo

ADN - Acido desoxirribonucleico

ARN - Ácido ribonucleico

ASHP - *American Society of Health-System Pharmacists*

CFALV - Câmara de fluxo de ar laminar vertical

EPI - Equipamento de proteção individual

HEPA - *High efficiency particulate air*

IARC - *International Agency for Research on cancer*

IV - Intravenoso

ISO - *International Organization for Standardization*

MOPP - mostarda nitrogenada + oncovina + procarbazona + prednisona

OSHA - *Occupational Safety and Health Administration*

ULPA - *Ultra low particulate air*

UPC - Unidade de preparação de citotóxicos

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO TRABALHO

1.1.1. Importância do tema

Os medicamentos citotóxicos não são totalmente seletivos para as células neoplásicas, isto é, podem também danificar o genoma das células normais.^[1] Desta forma, a terapêutica citotóxica é potencialmente teratogénica, carcinogénica e mutagénica.^[2] O lançamento destes medicamentos ocorreu na década de 1940. No entanto, só nos anos 70 alguns estudos começaram a documentar a exposição dos profissionais de saúde a estes medicamentos. Os estudos^[3-5] que utilizaram marcadores biológicos, tais como mutagenicidade na urina, aberrações cromossómicas, trocas entre cromátídeos irmãos e micronúcleos, demonstraram associação entre exposição ocupacional e níveis elevados dos marcadores.^[6] Deste modo, pode-se concluir que a manipulação e a administração dos medicamentos citotóxicos apresentam riscos para a saúde dos profissionais, devendo, por isso, ser implementadas políticas e procedimentos adequados para maximizar a segurança.^[2]

Diversos estudos evidenciaram a existência de contaminação generalizada do ambiente e das superfícies de trabalho.^[1, 2, 6] As principais fontes de exposição a estes medicamentos são: as bancadas, os contentores de resíduos, as superfícies interiores dos armários, as caixas de armazenamento, as mesas, os pavimentos, os isoladores biológicos de segurança, as cadeiras, as áreas de tratamento e roupa de cama. Além disso, os frascos onde existem medicamentos citotóxicos são frequentemente contaminados. Por outro lado, os fluidos corporais do doente também contêm os fármacos ou os metabolitos, que até podem ser mais ativos que os compostos originais.

Em estudos realizados conclui-se que a principal via de exposição é a exposição dérmica. Além do mais, têm sido detetadas quantidades não desprezíveis de citotóxicos na urina dos profissionais de saúde^[1, 2, 6] e um aumento de indicadores biológicos de genotoxicidade.^[1] Certos estudos apontaram que, em determinadas condições, alguns profissionais expostos apresentavam uma incidência aumentada de certos sintomas agudos característicos dos fármacos citotóxicos.^[1] Por exemplo, na década de 90, num estudo realizado nos Estados Unidos da América, um grupo de enfermeiras que foram expostas aos citotóxicos apresentava variados sintomas (gastrointestinais, neurológicos,

alérgicos, sistêmicos), indiciando uma provável intoxicação aguda aos citotóxicos, em que a frequência dos sintomas estava associada à intensidade de exposição cutânea.^[7] Noutro estudo, realizado na Sérvia, verificou-se que existia uma frequência substancialmente maior de sintomas como rash cutâneo, alopecia e sensação de lipotimia em enfermeiras expostas a agentes citotóxicos.^[8] Neste sentido, pode-se concluir que os procedimentos de segurança e os equipamentos de proteção individual têm sido insuficientes para evitar a absorção destas substâncias pelo organismo dos profissionais.^[2] Assim, o primeiro passo para proporcionar um ambiente de trabalho seguro é a avaliação da exposição.^[6]

Para reduzir a exposição direta a estes agentes citotóxicos, as câmaras de fluxo de ar laminar vertical, utilizadas para a preparação de medicamentos citotóxicos injetáveis, proporcionam uma barreira física entre os profissionais que fazem a preparação e estes fármacos. No entanto, o interior das câmaras de fluxo de ar laminar vertical e o seu conteúdo (como por exemplo, sacos de infusão e seringas) são facilmente contaminados por aerossóis e derrames, tornando-se numa fonte secundária de exposição para os profissionais de saúde envolvidos. Os dispositivos de transferência em sistema fechado, concebidos para impedir a transferência de contaminantes para o ambiente de trabalho durante a transferência do medicamento entre o frasco e a seringa, conseguiram reduzir mas não eliminaram completamente a contaminação da superfície.^[9]

1.1.2. Metodologia da pesquisa bibliográfica

A metodologia utilizada na realização desta dissertação compreendeu uma pesquisa bibliográfica, que decorreu entre janeiro de 2018 a outubro de 2020. Esta pesquisa bibliográfica foi executada através de bases de dados, como o PubMed, Google Scholar, SciELO - scientific electronic library online e Scopus, tendo sido utilizadas diversas palavras-chave, tais como “exposição ocupacional a citotóxicos”, “citotóxicos”, “exposição ocupacional”, “preparação de medicamentos citotóxicos”, “cytotoxics”, “cytotoxics safe handling”, “occupational exposure to cytotoxics”, “antineoplastic drugs occupational exposure”, “ cytotoxic drugs” e “cytotoxic drugs chemotherapy” . Foi também realizada uma pesquisa exaustiva em livros e publicações requisitados em bibliotecas universitárias.

1.2. MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS

1.2.1. Conceito

O termo cancro, também conhecido como neoplasia maligna, é utilizado para designar um crescimento exagerado, descontrolado e indefinido das células, em que os mecanismos reguladores que atuam nos tecidos normais não controlam adequadamente o crescimento, a proliferação e a sobrevivência celular.^[10, 11] Tanto os tumores benignos como os malignos manifestam uma proliferação anômala, porém os últimos diferenciam-se pela sua capacidade de invadir e lesar os tecidos e órgãos circundantes e de criar metástases.^[12, 13]

As principais características das células neoplásicas são: crescimento celular anômalo e descontrolado, evasão da apoptose, imortalização, instabilidade do ácido desoxirribonucleico (ADN), angiogênese, invasão e metastização.^[14] Os principais fatores responsáveis pelo aparecimento do cancro são: a exposição a carcinogénios ambientais, acumulação de mutações somáticas e predisposição genética.^[12] A incidência do cancro aumenta com a idade e o aumento da esperança média de vida eleva a população em risco.^[13]

Atualmente os principais tratamentos para o cancro são: a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia antineoplásica vulgarmente conhecida como quimioterapia.^[11]

A quimioterapia é utilizada em três contextos clínicos principais: quimioterapia primária (indução) para doenças em estado avançado ou para cancros em que não existem outras abordagens eficazes de tratamento; tratamento adjuvante para procedimentos de tratamento locais, como a radioterapia, cirurgia ou ambos e quimioterapia neoadjuvante, utilizada para reduzir o tumor com o intuito de facilitar a cirurgia e/ou a radioterapia. O principal objetivo deste tipo de abordagem é reduzir a incidência da recorrência local e sistémica e melhorar a sobrevida global dos doentes.^[15]

Um fármaco citotóxico é um composto farmacológico utilizado no tratamento de neoplasias malignas, inibindo a proliferação celular,^[16, 17] uma vez que as células malignas são mais suscetíveis a estes fármacos devido às suas características biológicas e proliferativas.^[18] A maior parte dos agentes antineoplásicos inibe a proliferação celular danificando ou interferindo na síntese do ADN, ou inibe a divisão celular. Assim, os agentes antineoplásicos são classificados de acordo com o seu efeito no ciclo

celular ou pelo seu mecanismo de ação, em que os agentes específicos de fase afetam a célula apenas durante uma fase específica e os agentes não específicos de fase podem afetar durante qualquer fase.^[10] Na figura 1.1 está esquematizado o ciclo celular e ação do agente neoplásico no referido ciclo.^[19] Como a maior parte destes agentes afeta o ciclo celular, podem produzir efeitos tóxicos como: alopecia, mielossupressão, teratogenicidade, comprometimento da cicatrização, esterilidade, atraso no crescimento infantil, lesões no epitélio gastrointestinal, carcinogenicidade (em alguns casos) e lesão renal.^[11]

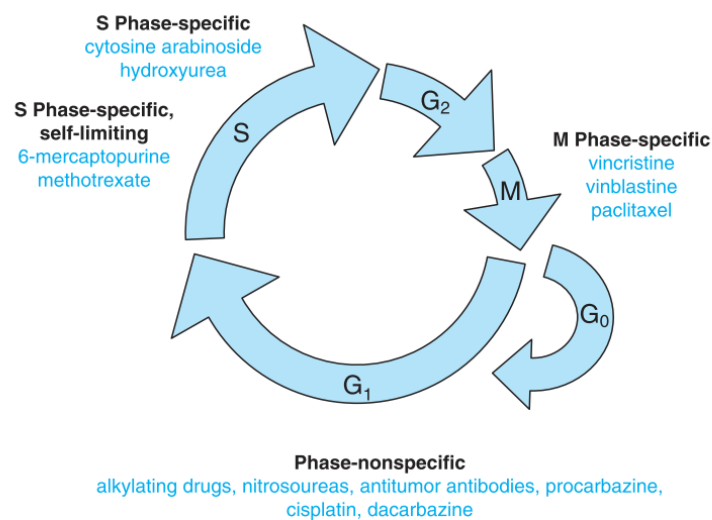


Figura 1.1. Representação do ciclo celular e ação do agente antineoplásico no ciclo celular.^[19]

1.2.2. Classificação dos medicamentos citotóxicos

As principais classes de fármacos citotóxicos utilizados na prática clínica, esquematizados na figura 1.2, podem ser classificados nos seguintes grupos:^[11, 14, 19]

- Agentes alquilantes
- Antimetabolitos
- Antibióticos citotóxicos
- Derivados de plantas
- Agentes diversos

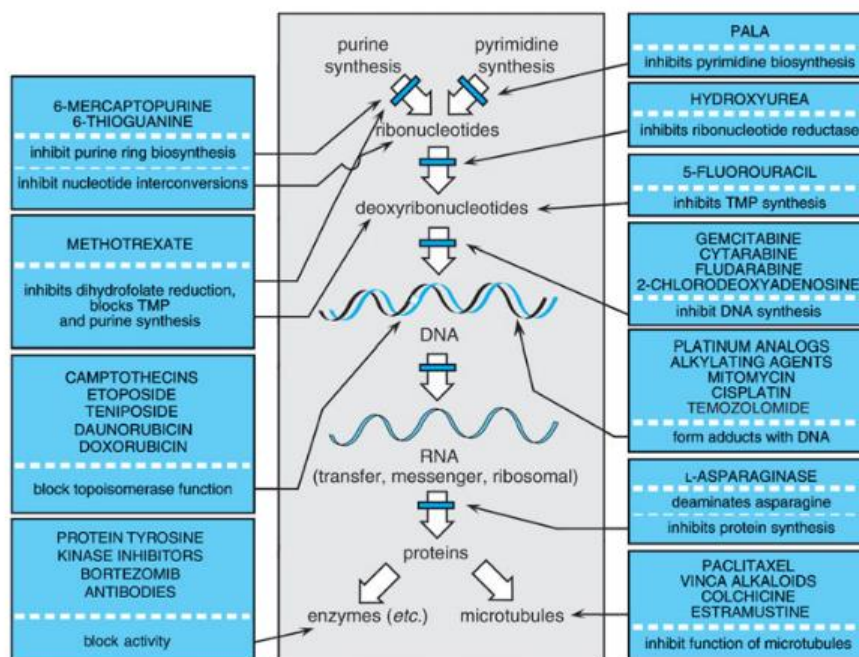


Figura 1.2. Resumo dos locais e mecanismos de ação de certos agentes antineoplásicos utilizados na prática clínica.^[19]

1.2.2.1. Agentes alquilantes

Os agentes alquilantes têm esta denominação devido ao facto de exercerem o seu efeito citotóxico através da transferência dos seus grupos alquilo aos diversos componentes da célula, conduzindo-a à morte celular.^[15] Estes agentes têm a particularidade de conseguir formar ligações covalentes com as substâncias nucleofílicas na célula. Na figura 1.3 pode-se observar o mecanismo de ação destes agentes. É durante a fase S, ou seja, é na replicação que têm um maior impacto, quando algumas zonas do ADN não estão emparelhadas e, por isso, estão mais suscetíveis à alquilação, resultando num bloqueio em G2 e, conseqüentemente, morte apoptótica.^[11] Apesar disto, os agentes alquilantes não são específicos de fase.^[14] Os efeitos adversos, estreitamente relacionados com a dose, ocorrem geralmente em tecidos em rápido crescimento, como a medula óssea e, em menor grau, no sistema reprodutivo e trato gastrointestinal.^[15] Como classe, os agentes alquilantes são de natureza cancerígena e há um risco aumentado de malignidades secundárias, especialmente leucemia mielóide aguda.^[15, 19] Dentro dos agentes alquilantes, destacam-se cinco tipos principais: as mostardas nitrogenadas, as etileniminas, os alquilssulfonatos, as nitrosureias e os triazenos.^[19]

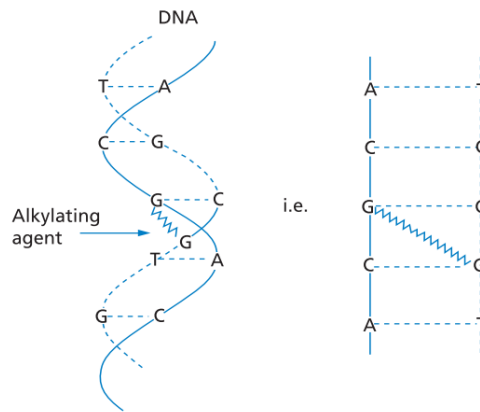


Figura 1.3. Mecanismo de ligação intramolecular do ADN pelos agentes alquilantes.

A- adenina, C- citosina, G- guanina, T- timidina.^[14]

1.2.2.2. Antimetabolitos

Os antimetabolitos são análogos dos precursores endógenos dos ácidos nucleicos e competem com estes na fase S do ciclo celular.^[14] Apesar de ainda não se terem descoberto todas as propriedades bioquímicas das células cancerígenas, existem diferenças metabólicas relativamente às células normais, o que torna as células tumorais mais sensíveis a estes fármacos.^[15] Todavia, os antimetabolitos não são completamente seletivos e podem também afetar as células normais, pois as vias bloqueadas por estes fármacos não são específicas das células malignas.^[14] Os principais antimetabolitos são: os antagonistas do folato (figura 1.4), os análogos das pirimidinas (figura 1.5) e os análogos da purina (figura 1.6).^[19] Os principais efeitos adversos resultantes da utilização dos antimetabolitos na quimioterapia antineoplásica são: depressão da medula óssea, pneumonite, dano no epitélio do trato gastrointestinal, e em dosagens elevadas, pode ocorrer nefrotoxicidade provocada pela precipitação do fármaco ou um metabolito nos túbulos renais.^[11]

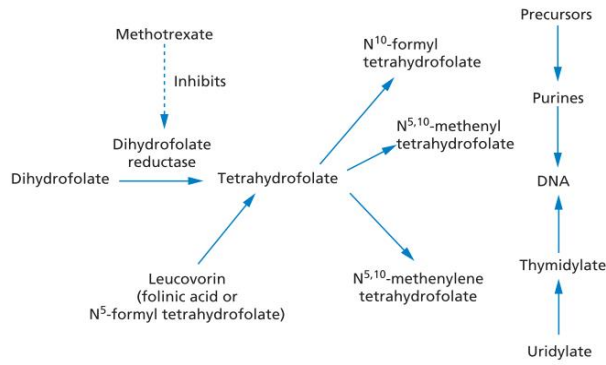


Figura 1.4. Mecanismo de ação da inibição da formação dos folatos.^[14]

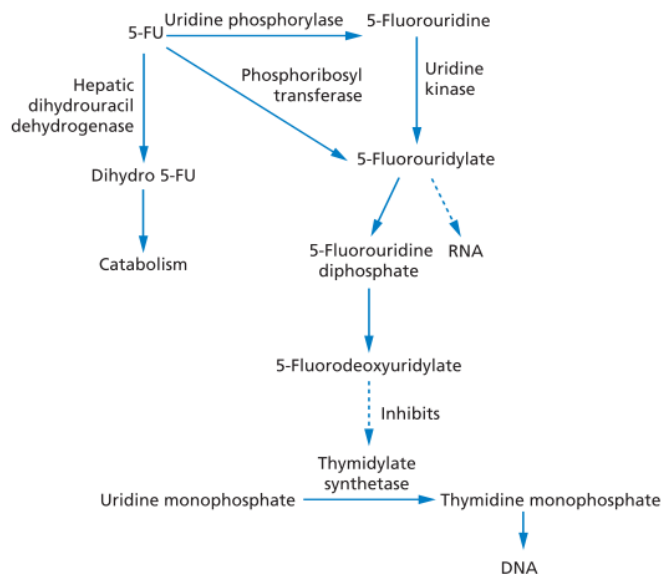


Figura 1.5. Mecanismo de ação do 5-fluoruracilo (análogo das pirimidinas).^[14]

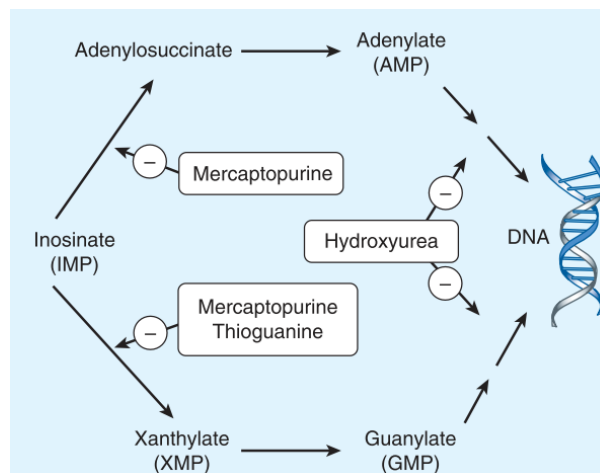


Figura 1.6. Modo de ação de análogos das purinas (mercaptopurina e tioguanina).^[15]

1.2.2.3. Antibióticos citotóxicos

Após vários estudos, envolvendo compostos de origem microbiana, descobriu-se que certos compostos inibiam o crescimento e a proliferação celular, sendo potencialmente úteis na quimioterapia antineoplásica. Estes compostos são denominados antibióticos citotóxicos e podem ligar-se ao ADN através da intercalação entre bases específicas, bloqueando a síntese do ácido ribonucleico (ARN), ADN ou ambos. Podem também causar uma cisão da cadeia de ADN e interferir na replicação celular. Todos os antibióticos citotóxicos utilizados na quimioterapia antineoplásica, são produtos de diversas estirpes de bactérias do género *Streptomyces*, em que se incluem as antraciclina, a bleomicina, a mitomicina e a dactinomicina.^[15] O mecanismo de ação dos agentes intercalantes, como é o caso das antraciclina, está representado na figura 1.7. O antibiótico citotóxico, do grupo das antraciclina, mais utilizado é a doxorrubicina, que é administrado por via intravenosa, sendo que o derrame no local da injeção pode causar necrose local. Assim, os principais efeitos adversos associados à doxorrubicina são: cardiomiopatia, supressão da medula óssea, mucosite, náuseas, vômitos e alopecia.^[11] A bleomicina tem como principais efeitos adversos reações alérgicas, febre, hipotensão, fibrose pulmonar, mucosite e alopecia.^[15] A mitomicina pode causar mielossupressão, danos renais e fibrose pulmonar, enquanto que a dactinomicina pode causar náuseas, vômitos e supressão da medula óssea.^[11]

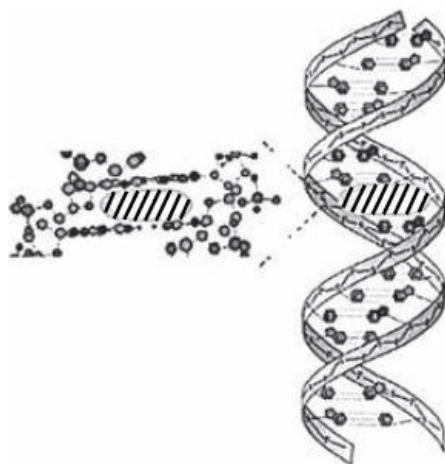


Figura 1.7. Representação do mecanismo de ação de um agente intercalante (a tracejado) inserido entre dois pares de bases de ADN. ^[20]

1.2.2.4. Derivados de plantas

Dentro desta família de fármacos, os mais utilizados na prática clínica são: os alcaloides da vinca, os taxanos, o etoposido e as campotecinas. Os alcaloides da vinca têm a particularidade de impedir a polimerização da β -tubulina, proteína com a função de formar os microtúbulos que são essenciais para a formação do fuso mitótico, em que o seu mecanismo se encontra representado na figura 1.8.^[14] Os alcaloides da vinca mais utilizados são: a vincristina, vindesina, vinorelbina e vimblastina.^[11] Os principais efeitos adversos são: náuseas e vômitos, mielossupressão, mucosite e alopecia.^[15] Os taxanos têm um mecanismo e uma ação muito similar ao dos alcaloides da vinca, que se ligam à subunidade β e bloqueiam o processo de despolimerização dos microtúbulos, interrompendo a mitose.^[11] Têm como principais efeitos adversos: náuseas e vômitos, hipotensão, arritmias, hipersensibilidade, mielossupressão e neuropatia sensorial periférica.^[15] Por sua vez, o etoposido, derivado da raiz da mandrágora, forma um complexo ternário com a topoisomerase II e o ADN,^[19] enquanto que as campotecinas têm a capacidade de inibir a atividade da topoisomerase I (figura 1.9), resultando em danos ao ADN.^[14, 15] Os principais efeitos adversos do etoposido incluem náuseas, vômitos, mielossupressão e alopecia, enquanto que as campotecinas podem causar diarreia e mielossupressão.^[11]

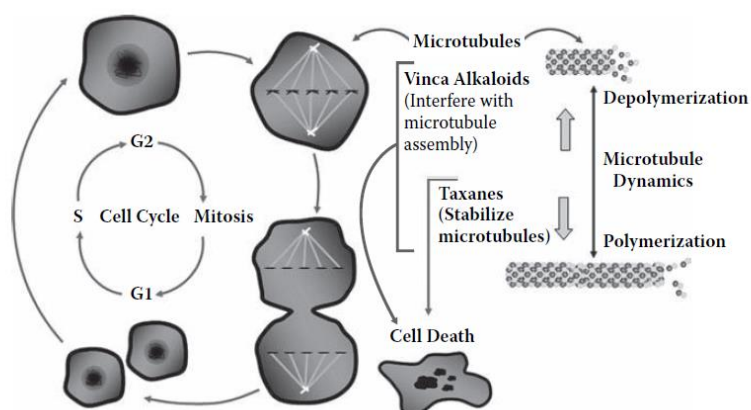


Figura 1.8. Mecanismo de ação dos alcaloides da vinca e dos taxanos.^[20]

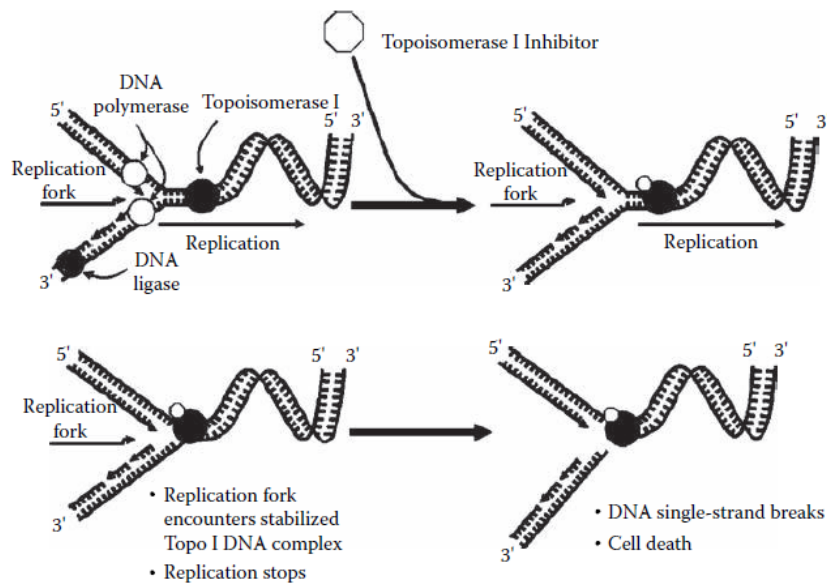


Figura 1.9. Mecanismo de formação de quebras de ADN, resultando na morte celular causada pelos inibidores da topoisomerase I.^[20]

1.2.2.5. Agentes diversos

Outros agentes também utilizados na quimioterapia antineoplásica são a hidroxycarbamida ou hidroxiureia e a procarbazina.^[17-19] A hidroxycarbamida é um composto análogo da ureia que inibe a ribonucleótido redutase, o que impede a conversão de ribonucleótidos em desoxirribonucleótidos. Tem como principais efeitos adversos depressão da medula óssea, leucopenia e megaloblastose.^[15] A procarbazina sofre ativação metabólica e inibe a síntese de ADN e ARN interferindo na mitose na interfase. Pode ser considerada carcinogénica, teratogénica, leucemogénica e pode provocar reações alérgicas cutâneas.^[11]

2. EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

2.1. CONCEITO DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Dentro da exposição ocupacional, a toxicologia ocupacional é uma disciplina chave que se pode definir como a utilização dos princípios e procedimentos inerentes à toxicologia com o desígnio de compreender e gerir os riscos presentes no local de trabalho. Para se poder reconhecer e priorizar os riscos resultantes da exposição, o investigador nesta área deve conhecer verdadeiramente o local de trabalho e saber identificar quais são as substâncias que podem causar efeitos nocivos para a saúde dos

profissionais. Além disso, é de grande relevância que o investigador saiba estabelecer umnexo de causalidade entre a doença e o profissional. Isto pode revelar-se uma tarefa árdua por ser muitas vezes extremamente complicado distinguir as manifestações clínicas de doenças induzidas ocupacionalmente, resultantes de causas não ocupacionais. Outro fator muito importante é que pode existir um longo intervalo latente e estas doenças podem ser multifatoriais.^[21]

Os termos concentração, dose e exposição são conceitos distintos. Quando se fala em concentração, está-se perante a quantidade de uma substância presente no meio, como por exemplo o nível de clorofórmio na água potável ou massa de partículas respiráveis num determinado volume de ar externo. Geralmente, as concentrações de um determinado composto têm um limite estabelecido pela regulamentação.^[22] A dose pode definir-se como a quantidade com que uma determinada substância atinge um órgão ou tecido alvo num determinado intervalo de tempo, apesar de, em meios ocupacionais, a exposição substitui a dose. A resposta biológica a uma determinada substância está sujeita a diversos fatores: suscetibilidade genética, fatores comportamentais, género, idade, estado nutricional e exposição a outros agentes.^[21] A exposição define-se como o contacto de uma substância nociva com uma superfície suscetível do organismo, como o nariz, boca e garganta, olhos, pele e vias respiratórias. A exposição possui duas medidas: o nível e duração.^[23]

Em termos de exposição ocupacional, define-se um medicamento perigoso como uma substância que representa um perigo para um profissional devido à sua toxicidade intrínseca. Assim, estes medicamentos são identificados com base em uma ou mais das seguintes características: carcinogenicidade, teratogenicidade, toxicidade reprodutiva, toxicidade em órgãos em doses baixas, genotoxicidade, e toxicidade similar aos compostos perigosos conhecidos.^[6]

O termo “substância perigosa” começou a ser utilizado pela Sociedade Americana de Farmacêuticos Hospitalares (ASHP) e é atualmente usada pela Administração de Segurança e Saúde Ocupacional (OSHA). As substâncias são classificadas como perigosas se indiciarem, em animais ou seres humanos, um determinado potencial para causar cancro, toxicidade no desenvolvimento ou reprodutiva, ou danos a órgãos. Os principais riscos da exposição ocupacional a estes fármacos podem ser agudos, como erupções cutâneas ou crónicos, como eventos reprodutivos adversos.^[24]

2.2. FONTES DE EXPOSIÇÃO

Foi demonstrado, através de vários estudos, que a maior parte das superfícies do local de trabalho está contaminada com os medicamentos que são preparados nessa mesma área.^[1, 2, 6, 25] Assim, esta contaminação está presente principalmente em superfícies de vidro, cabines de segurança biológica, pisos, bancadas, equipamentos e superfícies das áreas onde os doentes são tratados.^[2, 6, 25] Em diversos estudos foi também demonstrado que existe uma contaminação das superfícies exteriores da câmara de fluxo de ar laminar vertical e de outras zonas relativamente afastadas, resultante da dispersão aérea da substância e da transferência por mãos e por objetos contaminados. Foi detetada a contaminação de paredes, pavimentos, bancadas e dos objetos e equipamentos de trabalho.^[1] Segundo Cavallo *et al.*, verificou-se que existia contaminação no exterior das bombas infusoras, nos braços das cadeiras onde eram administrados os citotóxicos e nas tampas dos contentores de resíduos.^[26] Brouwers, por sua vez, detetou contaminação no exterior das câmaras de fluxo de ar laminar, pavimentos, trincos das portas, manípulos dos sistemas de transferência de citostáticos e prateleiras das zonas de armazenamento.^[27] Deste modo, o ambiente do local de trabalho pode estar contaminado mesmo antes do início da preparação do medicamento, sendo este facto documentado desde o início da década de 90 através de diversos estudos. A maioria destes estudos sugere níveis mais elevados de contaminação na zona de preparação do que nas zonas de administração.^[25]

Em relação às zonas de administração, a zona de internamento está mais contaminada do que o hospital de dia. Outra fonte adicional de contaminação é resultante das secreções e excreções dos doentes tratados com este tipo de medicamentos, em que são eliminadas quantidades significativas destes fármacos.^[1] Foi também verificada a existência de grandes quantidades de citostáticos nas roupas de cama dos doentes tratados, provando que estas necessitam de ser transportadas separadamente e sujeitas a uma pré-lavagem antes de serem misturadas com as outras roupas.^[28]

O risco de exposição ocupacional não se resume apenas durante a preparação e a administração, isto porque no organismo do doente oncológico há uma metabolização dos fármacos, o que pode conduzir à produção de metabolitos ativos e sua eliminação através dos fluidos corporais e excreções do doente. Apesar disto, não existem estudos e

dados conclusivos que informem sobre a citotoxicidade dos metabolitos excretados no caso dos fármacos como a carboplatina, carmustina, epirrubicina, fludarabina e oxaliplatina. Durante o tratamento, os medicamentos citotóxicos são excretados principalmente através da urina e, em menor proporção, pelas fezes durante as primeiras 72 horas depois de administrados. Excetuam-se os alcaloides da vinca, em que a taxa de excreção é maior nas fezes.^[29]

2.3. VIAS DE EXPOSIÇÃO E CONSEQUÊNCIAS PARA A SAÚDE

2.3.1. Vias de exposição

Os profissionais que trabalham com os medicamentos citotóxicos estão potencialmente expostos durante todo o seu ciclo de vida. Estão expostos a um fármaco durante o seu fabrico, transporte, distribuição, administração e descarte. Assim, estima-se que 5,5 milhões de profissionais em todo o mundo estejam potencialmente expostos a medicamentos perigosos, nos quais se podem incluir os farmacêuticos e técnicos de farmácia, pessoal de transporte e receção, enfermeiros, médicos, pessoal da sala de cirurgia, de limpeza e de laboratório e pesquisa. Destes profissionais referidos, os que apresentam maior risco de exposição a estes agentes são os enfermeiros, farmacêuticos e técnicos de farmácia. Além do mais, devido ao facto dos agentes antineoplásicos estarem a entrar noutras especialidades fora da oncologia, o número de profissionais expostos, que não estão adequadamente treinados para a manipulação de medicamentos citotóxicos, tem aumentado ao longo dos últimos anos.^[25]

Os principais fatores de maior risco para o aumento de danos causados pela exposição ocupacional são: as condições do local de trabalho, o tempo de exposição aos citotóxicos, a idade, o uso incorreto ou não uso dos equipamentos de proteção individual (EPI), consumo de álcool e tabagismo.^[1, 6, 25, 30] Existem formas de exposição distintas que dependem do tipo da profissão, ou seja, os farmacêuticos e técnicos de farmácia, responsáveis pela manipulação, estão expostos a uma forma mais concentrada do medicamento e os enfermeiros, que administram e fazem o tratamento de resíduos do doente, estão sujeitos a uma forma menos concentrada do medicamento. Apesar de tudo, a dimensão da exposição, a potência e toxicidade do medicamento exercem uma enorme influência no risco para a saúde dos profissionais.^[6]

As vias de exposição dos profissionais de saúde são variadas, porém as mais comuns são a cutânea, a inalatória, a oral e a injetável.^[2, 25] A exposição cutânea ocorre principalmente quando os profissionais entram em contacto com superfícies contaminadas ao prepararem, administrarem ou descartarem estas substâncias, podendo também surgir através do contato com resíduos de substâncias do lado de fora do recipiente.^[1, 2, 25] Além disso, o risco de exposição aumenta durante o tratamento de roupas, lençóis, compressas e outros materiais contaminados. A via cutânea é a que representa maior incidência devido à manipulação direta dos medicamentos ou através do contacto com superfícies e equipamentos contaminados.^[1] Pela via inalatória, os profissionais estão expostos através de gotículas, aerossóis, partículas e vapores, podendo isto ocorrer durante a preparação, em que o vapor pode escapar das conexões entre o frasco e a seringa, ou mesmo durante a administração.^[25]

A utilização de bolsas de solução intravenosa e a preparação do sistema constitui uma das principais fontes de exposição para os enfermeiros. Como foi referido anteriormente, a exposição por ingestão é também uma das principais vias de contaminação. Ocorre quando alimentos e/ou bebidas são preparados, armazenados ou consumidos no local de trabalho, pois podem ficar contaminados por partículas destas substâncias que são transportadas pelo ar. Ao consumo de alimentos e bebidas acresce a utilização indevida de tabaco e cosméticos.^[25] A exposição por ingestão poderá também ocorrer através da ingestão inadvertida a partir do contato entre a mão e a boca.^[2, 25] A exposição por injeção ocorre particularmente quando resulta de lesões com agulhas contaminadas, sendo que o maior risco é através do contato direto da pele com o medicamento após o derrame.^[2]

2.3.2. Consequências para a saúde

A exposição aos medicamentos citotóxicos pode causar efeitos adversos para a saúde em curto, médio e longo prazo. Isto acontece porque estes agentes podem causar aberrações cromossómicas, danos no ADN, aumento da frequência de micronúcleos nos linfócitos e aumento da troca dos cromatídeos irmãos, daí resultando no aumento do número de cancros, aumento da incidência de anomalias congénitas e abortos espontâneos no primeiro trimestre da gravidez.^[30]

O primeiro estudo que relatou a exposição ocupacional a agentes antineoplásicos, foi conduzido por Falck *et. al.* em 1979. Neste estudo verificou-se que as enfermeiras, que preparavam e administravam medicamentos em doentes oncológicos, apresentavam valores mais elevados de substâncias mutagénicas na urina quando comparadas com profissionais não expostos. Também foi verificado que havia uma resposta à dose na frequência de mutagenicidade com exposição aditiva ao longo da semana de trabalho, diminuindo durante o fim de semana. Apesar de tudo, não foram encontradas consequências para a saúde. Após este estudo inicial, foram replicados diversos estudos sendo destacados os potenciais riscos relacionados com a manipulação e administração destes medicamentos.^[2, 25]

Como foi referido anteriormente, os medicamentos citotóxicos não são totalmente seletivos para as células tumorais, sendo também tóxicos para as células normais, apresentando, por isso, mutagenicidade, teratogenicidade e carcinogenicidade. Apesar dos benefícios terapêuticos destes fármacos serem superiores aos riscos de efeitos adversos nos doentes, os profissionais de saúde incorrem no risco de apresentarem os mesmos efeitos mas sem os benefícios terapêuticos.^[2, 6, 24] Os principais efeitos adversos dos medicamentos citotóxicos em profissionais de saúde expostos são a alopecia, náuseas e vômitos, cefaleias, hipersensibilidade, mielossupressão, lesão hepática, inflamação na garganta, alterações reprodutivas (infertilidade, aborto espontâneo e malformações congénitas) e, possivelmente, o desenvolvimento de tumores malignos.^[1, 2, 25]

Relativamente aos tumores malignos, foram descritos tumores secundários em doentes que foram tratados com estes medicamentos, sendo os mais relatados na literatura a leucemia e o cancro da bexiga após um período de latência de um a dez anos. Desta forma, estes medicamentos apresentam não só um risco para os doentes e também para os profissionais de saúde que estão em contacto com estes medicamentos. Além do mais, tendo em consideração que o número de cancros está a aumentar a nível mundial, está a ser utilizado um maior número de combinações de fármacos cada vez mais potentes na terapêutica quimioterápica, o que representa um maior risco de exposição para os profissionais de saúde envolvidos na manipulação e administração dos medicamentos citotóxicos.^[6]

2.3.2.1. Efeitos a longo prazo

- Carcinogenicidade

Segundo a International Agency for Research on Cancer (IARC), sete fármacos citotóxicos são considerados carcinogénicos, nomeadamente: o bussulfano, o clorambucilo, a ciclofosfamida, o etoposido, o melfalano, o treossulfano e mostarda nitrogenada + oncovina + procarbazina + prednisona (MOPP).^[1] Num estudo publicado nos anos 90, foi calculado o risco teórico de cancro em profissionais expostos à ciclofosfamida, tendo em conta os dados de modelos animais, o risco de tumores secundários em doentes tratados com este fármaco e os valores disponíveis de marcadores biológicos de exposição em profissionais expostos. Foi estimado, por extrapolação, que existia um aumento do risco situado entre 1, 4 e 10 casos/milhão/ano.^[1, 31] Além disso, também foi detetado um aumento do risco de cancro da mama em enfermeiras que trabalhavam nas unidades de oncologia.^[32] Deste modo, a incidência de alguns tipos de cancro em profissionais que trabalham com estes medicamentos pode ser elevada. Todavia ainda não foi realizado nenhum estudo epidemiológico, em larga escala, com o intuito de quantificar esse risco, determinar o número vias de exposição que estão envolvidas e quais as intervenções de segurança que possam diminuir esse risco.^[33]

- Genotoxicidade

Em várias pesquisas, em que foram empregues marcadores biológicos, tais como a mutagenicidade na urina, aberrações cromossómicas, troca de cromátídeos irmãos e micronúcleos, foram detetadas associações entre exposição ocupacional e níveis aumentados de marcadores.^[6] Neste panorama, para se poder avaliar a genotoxicidade dos fármacos citotóxicos, o *comet assay* é bastante utilizado pela sua sensibilidade, estima os danos provocados ao ADN de células individuais e possibilita quantificar quebras da cadeia. Este ensaio está cada vez mais em voga como teste de genotoxicidade para a monitorização da exposição ocupacional. Outro ensaio também muito utilizado é o ensaio do micronúcleo, sendo um núcleo adicional e separado do núcleo principal de uma célula, formado por cromossomas ou fragmentos deste que não estão incluídos no núcleo principal durante a mitose. Estes micronúcleos formam-se devido a

alterações estruturais cromossômicas espontâneas ou decorrentes de fatores ambientais.^[34]

Tem sido evidenciada, através de vários estudos *in vitro*, que os citotóxicos são genotóxicos. Nestes estudos conseguiu-se demonstrar a existência de aberrações cromossômicas e mutações em células linfoides após a exposição a cinco citostáticos, aumento da frequência de micronúcleos em células linfoides induzido pelos inibidores da topoisomerase II e o aumento do número de aberrações cromossômicas e de trocas entre cromatídeos irmãos ao se estudar os efeitos genotóxicos da gemcitabina.^[1] Além disso, ficou comprovado, em diversas pesquisas que os profissionais expostos a agentes antineoplásicos, durante um longo período de tempo, apresentavam um aumento do número de micronúcleos e de danos no ADN, aumento que também foi observado em indivíduos fumadores. Destas descobertas pode-se afirmar que a probabilidade de um profissional de saúde, que está em contato com agentes antineoplásicos, de experimentar efeitos adversos relacionados com estes fármacos aumenta com a quantidade e frequência de exposição e a falta de práticas de trabalho adequada.^[34]

Num estudo realizado no Brasil com 20 enfermeiros e farmacêuticos, verificou-se que os enfermeiros que administravam a quimioterapia nos doentes exibiam uma maior frequência de micronúcleos relativamente aos indivíduos não expostos. Esta frequência de micronúcleos aumentava com o tempo de exposição e com a idade do profissional.^[35]

Noutro estudo, desta vez realizado na Tunísia em 20 enfermeiros expostos, chegou-se à conclusão de que existia um dano cromossômico 5,7 vezes superior ao grupo de controlo. Além disso, o índice da taxa de proliferação de linfócitos foi expressivamente menor nos indivíduos expostos.^[36]

Em 2013, no Egito, foi realizada a avaliação da genotoxicidade induzida pela exposição a fármacos antineoplásicos em linfócitos de 20 enfermeiros e 18 farmacêuticos oncológicos. Nesta investigação descobriu-se que os enfermeiros apresentavam danos cromossômicos superiores e um maior número de linfócitos aberrantes comparativamente aos farmacêuticos. Outro fator que influenciou esse dano cromossômico foi a idade, isto é, a idade apresentou uma correlação positiva com os danos cromossômicos. Além do mais, concluiu-se que os

enfermeiros eram mais afetados pela exposição a estes fármacos, porque adotavam medidas de proteção menos rigorosas comparativamente aos farmacêuticos, uma vez que os enfermeiros apenas utilizavam luvas na administração de citotóxicos.^[37]

- Efeitos sobre a reprodução e desenvolvimento

Os fármacos citotóxicos são tóxicos tanto para as células germinais masculinas como femininas. No caso das células germinais masculinas, os agentes alquilantes são mutagénicos em todos os estádios de maturação; os derivados da platina induzem aberrações cromossómicas, porém transitórias e sem repercussão para a descendência; os alcaloides da vinca interferem com o fuso mitótico, originando aneuploidia; os inibidores da topoisomerase II são fortes indutores de anomalias cromossómicas, designadamente no etoposido, em que as aberrações nas células podem transmitir-se à descendência e resultar num esperma com níveis elevadíssimos de anomalias, quer numéricas quer estruturais, que perduram vários anos após a cessação da exposição ao agente. Nas células germinais femininas, os agentes alquilantes estão associados, em modelos animais, a abortos espontâneos e os derivados da platina induzem mutações letais, podendo conduzir a uma morte embrionária precoce. Os alcaloides da vinca estão associados a malformações fetais.^[1]

Além da toxicidade aguda dos medicamentos citotóxicos, foi documentada uma associação entre a exposição a agentes antineoplásicos e efeitos reprodutivos adversos, entre os quais foram destacadas algumas alterações como o aumento de abortos espontâneos, malformações congénitas, baixo peso à nascença e infertilidade.^[6] Os fármacos antineoplásicos apresentam efeitos adversos principalmente em células que estão em rápida divisão. Assim, a exposição a estes agentes pode conduzir a anormalidades no desenvolvimento do feto. Além disso, uma vez que o feto apresenta uma alta taxa metabólica, pode daí advir uma exposição significativa da mãe através da pele, inalação ou ingestão.^[38]

Devido ao facto da placenta não ser uma barreira eficaz contra os fármacos citotóxicos, a sua ação pode verificar-se no embrião/feto após a administração materna.^[1] A gravidez é constituída por três fases: embriogénese,

organogénese e crescimento fetal. Deste modo, os efeitos dos citotóxicos diferem em cada fase.^[38] Na embriogénese, o dano celular geralmente conduz à morte fetal, dado que esta fase tem início na fertilização e finda no 14º dia. Durante a organogénese dá-se a formação dos diferentes órgãos e sistemas do organismo, que termina no final da 12ª semana. Normalmente, a exposição a citotóxicos pode resultar em aborto espontâneo ou malformação congénita. Da 12ª semana até ao nascimento, isto é, durante o desenvolvimento fetal, podem ocorrer deformidades funcionais, manifestando-se como anormalidades fisiológicas ou intelectuais. No 2º e 3º trimestres da gravidez, o risco diminui quanto ao aparecimento de anomalias congénitas após a quimioterapia, apesar de terem sido documentados casos de atrasos no crescimento e mielossupressão fetal.^[1, 38]

Num estudo publicado em 2012 foram analisadas 7500 enfermeiras grávidas expostas a medicamentos antineoplásicos. Os resultados desta investigação demonstraram que houve um aumento relativo das taxas de aborto espontâneo nas enfermeiras em estudo. Todavia, estas enfermeiras utilizavam equipamento de proteção e não estavam envolvidas numa exposição óbvia, o que significa que estas profissionais foram inconscientemente expostas a baixos níveis constantes durante a gravidez.^[39]

Numa outra publicação, desta vez realizada no Canadá, foi avaliada uma coorte de bebés nascidos a partir de 1986. Este estudo revelou que os filhos das enfermeiras expostas a fármacos citotóxicos, durante a gravidez exibiam um risco aumentado de anomalias nos olhos. Tendo em consideração a exposição cumulativa observada durante um período de 10 anos, os seus filhos apresentavam uma maior taxa de ocorrência de lábio leporino e fenda palatina. Além disso, estas enfermeiras tinham um maior risco de desenvolverem cancro.^[32]

Numa meta-análise de 14 estudos realizados entre 1966 e 2004 nos Estados Unidos e na Europa, foi apresentada uma associação positiva entre a exposição ocupacional a agentes antineoplásicos e efeitos adversos reprodutivos em profissionais de saúde do sexo feminino, particularmente em malformações congénitas, baixo peso no nascimento e anomalias congénitas.^[40]

- Outros efeitos adversos para a saúde

Estão também documentados outros efeitos adversos relacionados com a exposição ocupacional a medicamentos citotóxicos, nomeadamente: reações alérgicas a alguns citotóxicos, asma ocupacional após a exposição à mitoxantrona ou derivados da platina, rinosinusite atribuída ao etoposido e efeitos cutâneos associados com a exposição às antraciclina.^[1]

2.4. EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO

De acordo com os estatutos, regulamentos e diretivas, o uso de EPI é obrigatório em todos os profissionais que trabalham na unidade de citotóxicos, devendo a sua ação estar em conformidade com as normas da União Europeia.^[41]

Uma vez que se está perante a manipulação de medicamentos perigosos que podem contaminar os profissionais que estão em contato com os mesmos, a utilização de EPI é indispensável e tem que ser adaptado às tarefas desempenhadas por cada elemento. Além do mais, os Serviços Farmacêuticos Hospitalares têm o dever de estar envolvidos na escolha dos equipamentos de proteção mais adequados.^[42]

2.4.1. Instalações e equipamentos

A Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) deve ser considerada uma área autónoma do resto dos Serviços Farmacêuticos, sendo recomendado que seja exclusiva para a preparação de citotóxicos devendo ser composta por uma zona de produção (sala limpa) e por diferentes zonas de apoio, tal como uma zona de documentação e de armazenamento e de resíduos. As instalações e os equipamentos têm de ser os mais apropriados às atividades e à qualidade exigida para o produto final, de modo a reduzir o risco de erros e de contaminação.^[42]

2.4.1.1. Instalações

A preparação dos medicamentos citotóxicos é realizada numa secção exclusiva, contendo diversas salas com diferentes características, com o intuito de controlar a contaminação. A sala onde ocorre a preparação propriamente dita, tem de estar separada das outras zonas por uma ou mais áreas de passagem ou por salas adjacentes.^[41, 42] Desta forma, as diferentes áreas são classificadas em quatro classes: A, B, C e D. Este

nível de classificação é especificado de acordo com os produtos preparados e as atividades executadas. Portanto, o local onde se efetuam as operações de elevado risco, tais como as preparações assépticas, pertence à classe A. A zona de classe B é a zona que rodeia a zona de classe A e as zonas onde se executam as operações menos críticas pertencem à classe C e D. Então, para um profissional ou para os materiais necessários à preparação terem acesso à zona de classe A devem atravessar vários ambientes de limpeza crescente (concentração decrescente de partículas). Desta forma, pode-se afirmar que as zonas mais limpas estão rodeadas por outras com menor classificação, o que permite que zonas com maiores níveis de limpeza possam ser reduzidas para dimensões mínimas. Além disso, deve ter-se especial cuidado com o fluxo de pessoas e de materiais entre as zonas limpas adjacentes, podendo o fluxo aumentar o risco de contaminação.^[42]

As instalações têm de ser planeadas de modo a possibilitar o acesso fácil e adequado ao pessoal, equipamentos e limpeza. Assim, as superfícies e a estrutura da sala devem ser projetadas para minimizar o risco de derrame, evitar a acumulação de partículas na sala e permitir uma limpeza eficiente. Além do mais, as paredes devem estar revestidas com uma superfície lisa, com luzes embutidas no teto devendo a sala conter o mínimo possível de saliências e prateleiras.^[43] Na figura 2.1 está representado um modelo de uma zona para a preparação de medicamentos citotóxicos.

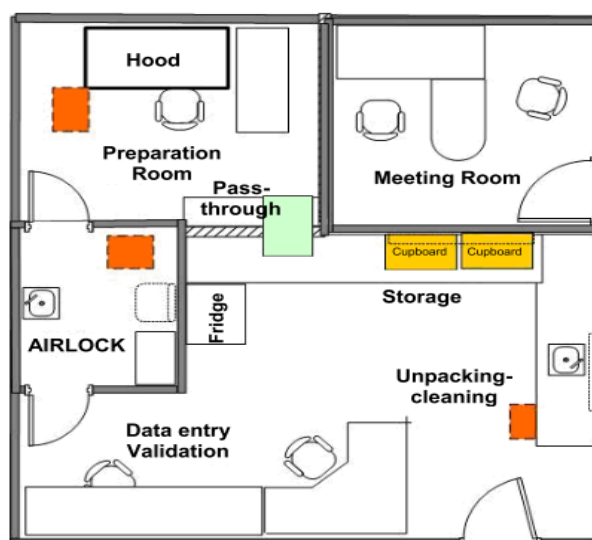


Figura 2.1. Modelo de uma zona para a preparação de medicamentos citotóxicos.^[44]

Para um profissional poder entrar para dentro da sala limpa, tem de passar obrigatoriamente por uma antessala, que é uma área destinada ao fardamento e colocação dos EPI, com o propósito de diminuir a sua contaminação.^[42, 43] Estes vestiários devem conter um espelho para que os profissionais se possam certificar que estão vestidos de forma adequada antes de entrar na sala limpa.^[43] As diferentes salas adjacentes de diversos graus devem ter um diferencial de pressão de 10 a 15 pascal. Além disso, as portas de entrada e saída da mesma antecâmara não podem ser abertas em simultâneo, sendo recomendada a utilização de sistemas de encravamento mecânico ou elétrico. Para se poder garantir a classificação das salas, as três áreas funcionais da antecâmara podem ser consideradas como:^[42]

- Zona de entrada/saída: com acesso a partir das áreas de serviço. Os lavatórios existem somente nesta primeira fase do vestiário e devem ser desinfetados periodicamente;
- Zona de transição: local onde os vestuários e equipamentos individuais exclusivos à sala limpa são guardados, vestidos ou retirados;
- Zona de inspeção/acesso: área onde se realiza a inspeção do processo completo de vestuário, permite o acesso à sala limpa, diretamente ou por via de outra antecâmara.

A manipulação de preparações estéreis é executada numa zona de classe A e é feita numa câmara de biossegurança ou numa câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFALV). Além disto, estes medicamentos são preparados num ambiente de pressão negativa para proteger o operador, o ambiente e o produto final.^[42] Estas câmaras também fornecem um ambiente assético para o produto a fim de minimizar o risco de contaminação microbiana.^[9] Relativamente aos fluxos de ar, em salas limpas em operação de acordo com a International Organization for Standardization (ISO) classe 5 e superior, é normalmente unidirecional, enquanto os fluxos de ar não-unidirecional e misto são frequentemente utilizados em salas limpas em operação ISO classe 6 e inferior. Ademais, deverá existir uma diferença de pressão entre os dois lados da barreira que separa a zona mais limpa da menos limpa, sendo que a sala precisa de ser mantida a uma pressão estática menor aos ambientes adjacentes. A antecâmara deve ter pressão superior à sala de preparação e ligeiramente superior em relação às restantes áreas. Portanto, as substâncias perigosas não poderão passar para a antecâmara e os agentes patogénicos e outras partículas em suspensão não transitam das salas vizinhas

para a sala de preparação. Para garantir ambientes mais limpos, nomeadamente salas de classe B, pode ser necessário criar várias antecâmaras com diferencial de pressão.^[42]

Para se poder assegurar que o ambiente tem níveis mínimos de partículas e de microrganismos, é obrigatório haver um sistema de filtração do ar, em que estes são selecionados com a intenção de obter níveis de limpeza exigidos. São recomendados três tipos de filtração do ar:^[42]

- Pré-filtração do ar externo, que garanta uma melhor qualidade do ar que se fornece à instalação;
- Filtração secundária no local de tratamento e do ar para proteger os filtros finais;
- Filtração final para a sala limpa (HEPA/ULPA).

Neste tipo de instalações são usados vários tipos de filtros, sendo os principais:^[42]

- High efficiency particulate air (HEPA): filtra 99.99% das partículas com 0.3 micrómetros;
- Ultra low penetration air (ULPA): filtra 99.999% das partículas com 0.12 micrómetros.

2.4.1.1.1. Transferência de medicamentos e de equipamentos

Para a transferência de medicamentos e de equipamentos entre a área de armazenamento, a área de validação de dados e a sala limpa, existe um compartimento que deve ser suficientemente amplo para receber as caixas utilizadas na transferência dos medicamentos e materiais. As portas são de vidro, fecham hermeticamente e não podem ser abertas simultaneamente.^[44] Na figura 2.2 está ilustrado um compartimento de transferência de medicamentos e materiais.



Figura 2.2. Compartimento de transferência de medicamentos e materiais.^[44]

2.4.1.1.2. Comunicação entre as diferentes zonas de trabalho

Para poder existir uma comunicação eficiente entre os profissionais que estão dentro e fora da área de preparação, bem como com a equipa médica, será adequada a utilização de um intercomunicador, telefone ou um sistema combinado. Esta necessidade de um intercomunicador deve-se ao facto de que, durante o processo de preparação, os acessos às zonas de preparação deverem estar fechados. Além disto, é necessário existir sempre uma intervisibilidade entre todas as secções da área de trabalho obtida através da instalação de janelas.^[41]

2.4.1.2. Câmara de fluxo de ar laminar vertical

Para a preparação de medicamentos citotóxicos, a seleção da câmara é feita de acordo com a proteção exigida, uma vez que o mais importante na preparação destes medicamentos é proteger o operador de uma eventual contaminação, mantendo a esterilidade da preparação. Então, a CFALV mais apropriada será de classe II tipo B ou de classe III (isolador). As CFALV de classe II tipo B1 (recirculação parcial) são admissíveis para um volume de trabalho reduzido. Quando este volume de trabalho é maior, a câmara terá de ser da classe II B2 (exaustão total) ou classe III (isolador), como representadas na figura 2.3 e 2.4 respetivamente.^[42] Por uma questão de segurança, estas câmaras devem funcionar ininterruptamente, de modo a que se evite que partículas depositadas, resultantes dos movimentos de ar, escapem e contaminem a sala limpa.^[41]

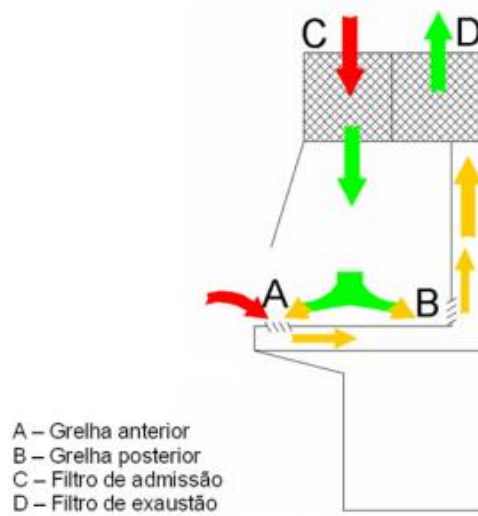


Figura 2.3. Câmara de fluxo de ar laminar vertical de classe II B2. ^[45]

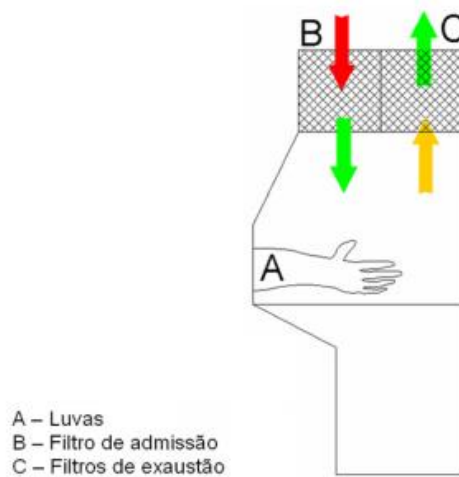


Figura 2.4. Câmara de fluxo de ar laminar vertical de classe III. ^[45]

2.4.2. Equipamentos de proteção individual

- Luvas

As luvas utilizadas na preparação de citotóxicos são dos principais equipamentos de proteção com a função de proteger tanto o operador como o

medicamento em preparação.^[42] Recomenda-se, deste modo, que estas sejam de nitrilo (figura 2.5), poliuretano, neopreno ou de latex, não devendo ser utilizadas as luvas de vinil.^[46] Na escolha das luvas protetoras deve ter-se em conta por um lado a sua impermeabilidade e, por outro lado, o seu conforto e a sua sensibilidade. Há que ter em conta, porém, que apesar de algumas luvas referirem no rótulo que se destinam à preparação de citotóxicos todas têm um maior ou menor grau de permeabilidade aos mesmos.^[14] Desta maneira, é recomendável que se substituam a luvas regularmente de acordo com o nível de exposição em cada etapa no circuito do medicamento.^[46]

Regra geral, é aconselhado substituir as luvas entre meia a uma hora de utilização, sempre que ocorra um derrame, se estiverem perfuradas, rasgadas ou contaminadas com um medicamento citotóxico. Além disso, têm que cobrir as mangas da bata e devem remover-se com muito cuidado para não entrar em contato com a pele.^[42, 46]



Figura 2.5. Imagem representativa de uma luva de nitrilo utilizada na preparação de medicamentos citotóxicos.^[47]

- Batas

As batas utilizadas na manipulação de citotóxicos devem ser descartáveis, de tecido sem pelo, de baixa permeabilidade, possuir mangas compridas com punhos elásticos e fecharem nas costas.^[46] Têm que ser estéreis e libertar o mínimo de partículas possível de modo a proteger o manipulado (figura 2.6).^[42] Em caso de derrame, de contaminação ou de rasgos e no final do trabalho, estas devem ser substituídas.^[46]



Figura 2.6. Imagem representativa de uma bata utilizada na preparação de medicamentos citotóxicos.^[48]

- Máscaras

Na preparação e manipulação de medicamentos citotóxicos, o uso de máscaras de proteção é indispensável na proteção dos profissionais.^[46] Assim, é altamente recomendado o uso de máscaras que filtrem aerossóis e derrames de líquidos. Apesar das máscaras cirúrgicas protegerem da inalação de pós, estas não conseguem proteger de aerossóis e de líquidos.^[43] Deste modo, é recomendada a utilização de uma máscara respiratória de acordo com os padrões estabelecidos (figura 2.7).^[46] Além do mais, é necessário substituir as máscaras ao longo do dia em intervalos regulares.^[43] A proteção facial deve ser completa com a colocação de uma máscara descartável impermeável a fluidos, como ilustrada na figura 2.8.^[44]



Figura 2.7. Imagem representativa de uma máscara utilizada na preparação de medicamentos citotóxicos.^[49]



Figura 2.8. Máscara descartável impermeável a fluidos com proteção completa.^[44]

- Proteção ocular

É recomendada a utilização de óculos de proteção com um elevado nível de segurança para quem está a preparar os medicamentos. A proteção ocular deve ser utilizada apenas se as máscaras não possuírem viseira. Os óculos devem ser leves e maleáveis, neutros opticamente e resistentes, caso aconteça algum derrame ou salpico (figura 2.9).^[42]

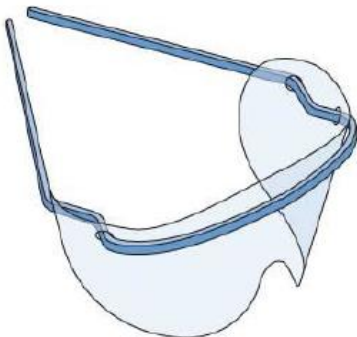


Figura 2.9. Proteção ocular descartável.^[44]

- Toucas

A utilização de batas com capuz seria o mais recomendado, como ilustrado na figura 2.10.

Contudo, se estas batas não estiverem disponíveis, podem-se usar toucas descartáveis para proteger a cabeça e cabelo e, como se está perante uma preparação estéril, são utilizadas para reduzir a contaminação microbiana.^{[42, 46,}

^{43]} Na figura 2.11 está representada uma touca descartável utilizada na preparação de medicamentos citotóxicos.



Figura 2.10. Bata com capuz de proteção química.^[50]



Figura 2.11. Touca descartável utilizada na preparação de medicamentos citotóxicos.^[51]

- Protetores do calçado

Estes protetores são utilizados para evitar a contaminação do calçado, sendo fundamentais na proteção dos profissionais de saúde com o objetivo de serem facilmente removidos em caso de derrame ou acidente. Desta maneira, devem ser descartáveis, constituídos por um material impermeável, livres de libertação de partículas, têm que cobrir todo o pé e serem feitos de plástico resistente à derrapagem como ilustrado na figura 2.12. O calçado deve ser específico para a preparação dos medicamentos citotóxicos e de material que se possa lavar com facilidade.^[42, 46, 43]



Figura 2.12. Capa para proteção do calçado. ^[52]

2.5. INTERVENÇÃO DA SAÚDE OCUPACIONAL

A saúde ocupacional, também denominada medicina ocupacional, é uma subdivisão da saúde do adulto e faz a interligação entre os serviços de trabalho, medicina clínica, saúde pública e comunidade. Abrange os cuidados clínicos, a medicina preventiva e, sobretudo, exige a prática completa da saúde pública, abrangendo todos os indivíduos que trabalham nas diversas áreas profissionais.^[53] Assim, para poder avaliar estes presumíveis efeitos adversos para a saúde, devem ser aplicados testes preenchendo as seguintes condições: serem sensíveis, quantitativos, rápidos e reprodutíveis. Porém, estes testes ainda são inexistentes e os métodos disponíveis são difíceis de interpretar e inconclusivos, o que resulta, por vezes, em informações e opiniões opostas.^[46]

Os profissionais envolvidos no circuito dos medicamentos citotóxicos estão expostos a compostos perigosos, tornando-se a vigilância médica de vital importância, com o intuito de prevenir os potenciais efeitos nefastos para a saúde.^[42] Esta vigilância inclui a recolha e interpretação dos dados no sentido de detetar alterações no estado de saúde dos profissionais expostos a estes fármacos.^[2, 25] Deve ter uma ampla abordagem para poder minimizar os riscos para a saúde resultantes da exposição ocupacional e recomenda-se que seja utilizada como parte de um programa de segurança e saúde que inclua controlos de engenharia, boas práticas de trabalho e EPI.^[25]

O objetivo da saúde ocupacional é estabelecer a saúde de base e monitorizar a saúde futura da população ativa exposta a estes agentes. Assim, uma política de monitorização dos parâmetros biológicos é altamente recomendada para os profissionais de saúde expostos a estes agentes. Esta monitorização é realizada através de um programa médico que inclua o historial médico e de exposição, exames físicos e laboratoriais.^[2, 25, 46] Os profissionais de saúde abrangidos por esta monitorização são: os farmacêuticos, os enfermeiros e os técnicos de farmácia. Além destes profissionais, os auxiliares de enfermagem também podem entrar em contato direto com os resíduos do doente até 48 horas após este ter recebido o tratamento quimioterápico. Desta maneira, os auxiliares de enfermagem também devem ser abrangidos pelo programa de vigilância médica.^[25]

Como não existem medidas diretas que indiquem a exposição total a fármacos citotóxicos, são utilizadas medidas não específicas. Assim, todos os profissionais que estejam envolvidos na manipulação de medicamentos citotóxicos devem realizar um primeiro exame onde estejam incluídos a estimativa de índices, como por exemplo as análises sanguíneas com diferenciação de leucócitos e exames bioquímicos (como os testes de função hepática, ureia e creatinina). Estes exames médicos podem ser de grande utilidade na comparação de quaisquer medidas subsequentes tomadas rotineiramente ou após exposição accidental. Esta monitorização tem que ser regular e realizada no mínimo em intervalos de seis meses.^[43]

É aconselhável que todas as instituições tenham uma política suportada em documentos escritos que serve como linha de base e monitorização dos profissionais envolvidos na manipulação de citotóxicos.^[43] Antes de iniciar a atividade, deve ser feito um exame médico aos profissionais de saúde que manipulam medicamentos citotóxicos onde se inclui a história profissional, antecedentes familiares, antecedentes pessoais, dados sobre o local de trabalho e funções desenvolvidas, exame físico e exame analítico completo.^[42] Na preparação dos medicamentos citotóxicos é recomendado que sejam excluídos os profissionais de saúde que apresentem as seguintes condições:^[43]

- Infecções no trato respiratório superior ou infeções cutâneas;
- Ser medicado com terapêutica imunossupressora;
- Gravidez ou aleitamento;
- Resultados patológicos anormais.

Durante a atividade de manipulação é recomendado que seja realizado regularmente um exame onde se inclui a anamnese sobre o aparecimento de sintomas relacionados com a exposição a citotóxicos, exame físico (pele e mucosas, auscultação pulmonar e cardíaca, palpação abdominal e ganglionar, despiste de tendinites e lesões semelhantes) e exame analítico completo (hemograma, bioquímica e urina). Além disso, se se suspeitar que existe algum dano na saúde, possivelmente relacionado com a manipulação de citotóxicos ou após uma exposição acidental aguda, deve fazer-se um exame médico com a maior brevidade e muito semelhante ao que é feito durante a atividade (exame de seguimento). Após a cessação da atividade, realiza-se um exame médico igual ao exame de seguimento, devendo este completar o historial médico do profissional durante o período de atividade.^[42]

3. PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS

3.1. PREPARAÇÃO

O maior risco de exposição aos medicamentos citotóxicos ocorre durante a sua preparação, pois são utilizadas maiores concentrações e maiores quantidades. Deste modo, existe um risco acrescido para quem prepara estes medicamentos, dado que a manipulação incorreta pode aumentar a probabilidade de exposição. A manipulação destes medicamentos vai desde a sua preparação até ao medicamento estar pronto para ser administrado no paciente. Isto inclui o fabrico, constituição de comprimidos e cápsulas, preparação de uma unidade de dose única (por exemplo, preparação de fármacos citotóxicos na forma líquida de um frasco para uma seringa), pulverização ou dissolução de comprimidos e esvaziamento de cápsulas para preparar doses parciais.^[54]

Quando uma instituição oferece quimioterapia antineoplásica, os serviços farmacêuticos devem preparar todos os medicamentos citotóxicos ou adquiri-los comercialmente. Assim, os profissionais de farmácia que preparam estes medicamentos têm o dever de estar adequadamente familiarizados com as técnicas assépticas de preparação dos medicamentos citotóxicos. Além disso, os profissionais de saúde que manipulam estes medicamentos necessitam de conhecer os riscos associados à sua manipulação, bem como os cuidados especiais necessários para evitar a contaminação do operador, produto e ambiente.^[43] O número de profissionais que operam com estes medicamentos deve ser o mínimo possível e a reconstituição centralizada.^[55] O foco

principal da segurança durante a preparação do medicamento tem de estar na proteção do operador, proteção do produto (manutenção da esterilidade e estabilidade do produto), proteção do ambiente de trabalho e proteção da pessoa que administrará o medicamento ao doente. Além do mais, apenas um tratamento para um paciente deve ser preparado de cada vez.^[43] A instituição deve garantir que os profissionais não preparem medicamentos citotóxicos, a menos que estejam devidamente treinados e certificados, e tenham as instalações adequadas. É recomendada a existência normas para garantir que os profissionais não comem, bebem, fumem, apliquem cosméticos ou armazenem alimentos na área de preparação ou perto dela.^[54]

De modo a assegurar a maior proteção possível para os profissionais, devem ser tomadas medidas de proteção através de procedimentos técnicos e o uso de EPI, sendo esta a melhor forma de combater a exposição.^[55] É necessário que estes medicamentos sejam manipulados de uma forma que evite o contacto com a pele, a libertação de aerossóis ou a contaminação cruzada com outros medicamentos.^[54]

Os profissionais que podem estar em contacto com os medicamentos citotóxicos e que possuem um risco ocupacional são:^[41, 56]

- Farmacêuticos
- Técnicos de Farmácia
- Enfermeiros
- Médicos
- Assistentes operacionais
- Pessoal da sala de cirurgia
- Profissionais de serviço de saúde ao domicílio
- Veterinários
- Enfermeiros veterinários
- Profissionais do serviço ambiental (limpeza, lavandaria, profissionais de manutenção)
- Profissionais que transportam ou rececionam os medicamentos citotóxicos

Todo o pessoal envolvido no circuito dos medicamentos citotóxicos deve ter consciência dos riscos inerentes à manipulação destes medicamentos, ser capaz de atuar com sentido de responsabilidade e saber como reagir em situações de emergência. Para que isso suceda, é aconselhável que os métodos estejam bem documentados, sejam constantemente melhorados e atualizados. Portanto, o elemento chave de qualquer

programa de treino é a experiência prática com base na teoria. Em todas as áreas onde os medicamentos citotóxicos são preparados, devem ser fornecidos os procedimentos operacionais com os seguintes pontos:^[41]

- Perigoso para o meio ambiente e seres humanos
- Manipulação geral
- Resposta a situações de emergência
- Primeiros socorros
- Limpeza em caso de derrame
- Eliminação de resíduos
- Documentação de treino para cada classe profissional

Antes dos profissionais de farmácia começarem a trabalhar na unidade de citotóxicos, têm de passar por uma fase de aprendizagem que inclua o treino no uso de EPI e de procedimentos de manipulação segura.^[41, 57] Além do mais, deve haver uma avaliação periódica para averiguar se os profissionais atuam de acordo com os procedimentos adequados. A preparação de medicamentos citotóxicos parenterais apenas pode ser realizada por pessoal de farmácia.^[57]

3.1.1. Receção e armazenamento de medicamentos citotóxicos

Os profissionais que recebem as encomendas de medicamentos citotóxicos devem inspecioná-las à chegada e abrir os recipientes com precaução. Além disso, têm de estar preparados para a ocorrência de derrames, sendo, por isso, recomendável que estes profissionais usem EPI ao manusearem estes medicamentos. Para o armazenamento destes medicamentos é de grande importância a existência de kits de contenção de derrames disponíveis, devendo estes estar armazenados em áreas bem ventiladas.^[2]

3.1.2. Preparação de medicamentos citotóxicos

Os profissionais que lidam com estes medicamentos devem seguir as instruções e procedimentos bem definidos, respeitando os princípios das boas práticas de fabrico, com o objetivo de se obter produtos com a qualidade exigida.^[58] Assim, recomenda-se que todas as instituições tenham um manual de procedimentos de forma a garantir a uniformização dos procedimentos e a concretização dos métodos regulados por princípios de qualidade. Este manual é autorizado pela Direção dos Serviços

Farmacêuticos e pelo Conselho de Administração de cada hospital e a preparação deve ser precedida de uma ficha de preparação, a qual inclui as instruções de manipulação e de embalagem.^[42]

No início de cada fase de preparação é fundamental garantir e documentar que todo o material funciona de acordo com as especificações, ou seja, verificar se a limpeza foi feita corretamente e o estado das CFALV.^[42, 46]

Na preparação destes medicamentos podem ser consideradas as seguintes metodologias: por fármaco ou por doente. A escolha da preparação terá em conta o volume de preparações e o risco clínico associado, independentemente do método utilizado, deve ser assegurado que o campo de trabalho fica livre dos fármacos remanescentes da preparação anterior. Além do mais, os recipientes dos medicamentos não podem estar sobrecarregados, o que, de outra forma, iria colocar em risco a integridade do recipiente. Os recipientes de vidro não são de todo recomendados, devido ao facto de se partirem com facilidade.^[42, 46]

É necessário que estejam disponíveis meios suficientes e adequados para se poderem efetuar as verificações durante a preparação.^[58] A utilização da técnica assética é obrigatória, isto é, a execução de todos os procedimentos asséticos que abranjam todas as ações e métodos disponíveis que consigam diminuir o número de microrganismos e a possibilidade de contaminação com a finalidade de obter um produto com qualidade farmacêutica. Assim, o planeamento e validação detalhada de todo o processo de preparação assética são fundamentais para a qualidade do produto final.^[42, 46] Ademais, são recomendadas técnicas de preparação que diminuam o risco de ferimentos ou de exposição acidental.^[46]

Na preparação destes medicamentos é aconselhável a existência de uma dupla verificação nas fases mais importantes do processo de preparação. Desta forma, a dupla verificação tem de ser efetuada por duas pessoas, de forma independente e/ou por um sistema informatizado.^[42]

Durante a preparação é fundamental que se evite a formação de aerossóis e salpicos, devendo o operador ter em atenção aos cuidados especiais característicos da preparação de medicamentos perigosos. Isto consegue-se através de uma técnica operativa correta. A formação de aerossóis sucede principalmente quando existe um diferencial de pressão entre o interior e o exterior do frasco-ampola e pode ser prevenido pelo equilíbrio de pressão entre o frasco e a seringa. Todavia, dentro do

frasco terá que existir sempre pressão negativa, a qual pode ser alcançada através do movimento do êmbolo de forma a retirar o líquido e, posteriormente, deixar que atinja o seu equilíbrio. O volume de ar ou líquido nunca pode ser injetado diretamente para o frasco-ampola, isto é, deve ser injetado em pequenos volumes para nivelar o diferencial de pressão.^[59]

Existe outro procedimento que recorre à ventilação do frasco pela utilização de uma agulha com um filtro hidrofóbico (spike) que possibilita que o ar entre e saia e que, ao mesmo tempo, impeça a saída de líquido ou partículas. Os aerossóis também podem ser formados durante a abertura das ampolas, devendo colocar-se uma compressa esterilizada em torno do topo da ampola. Além disso, a ampola tem que ser partida na direção oposta à do operador.^[59] Na figura 3.1 está ilustrada uma reconstituição de um medicamento citotóxico.^[2]

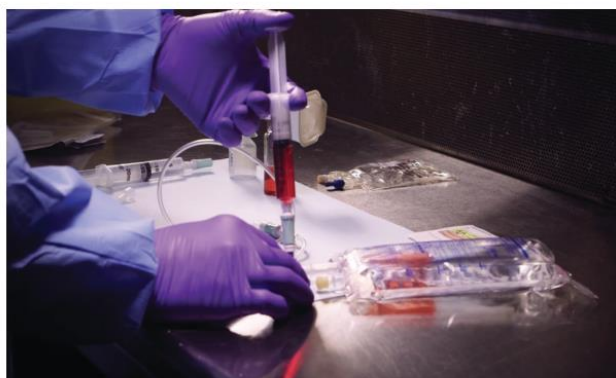


Figura 3.1. Reconstituição de um medicamento citotóxico.^[2]

- Seringas

Na preparação e administração recomenda-se que sejam usadas seringas com fecho Luer lock, uma vez que este fecho diminui o risco de separação das conexões. Todos os medicamentos citotóxicos, que são fornecidos em seringas pré cheias, devem possuir tampas Luer lock sem agulhas fixadas.^[42, 43] Por outro lado, as seringas com fecho Luer slip podem ser utilizadas para preparações citotóxicas quando as ligações luer lock são incompatíveis, como por exemplo na administração intratecal. (figura 3.2).^[43]



Figura 3.2. Imagens representativas de seringas com fecho Luer Slip e Luer Lock.^[60]

- Agulhas

As agulhas mais aconselhadas são as do calibre (18 G / 1,2 mm), uma vez que possibilitam a redução do aumento de pressão na seringa e evitam que se soltem fragmentos de borracha aquando da picada no frasco.^[42, 43] A tampa da agulha deve possuir um sistema de fecho que minimize o risco de picada.^[42] É de referir também que, com a utilização de agulhas, devem ser utilizadas técnicas de pressão negativa, para evitar um maior risco de exposição ^[43]

- Sistemas de libertação de pressão (Spike)

Para se poder fazer uma reconstituição e extração segura de citotóxicos, devem ser utilizadas técnicas que evitem a geração de diferenciais de pressão entre o interior e o exterior dos frascos com tampa de borracha.^[42, 43] Existem diversos sistemas disponíveis com diferentes materiais utilizados na sua composição, diversos tamanhos de poros e características. Assim, estes dispositivos têm dois filtros integrados um com 5 μ m que retém qualquer partícula e um outro de 0.2 μ m que previne e retém a formação de aerossóis durante a manipulação.^[42] Na figura 3.3 está representado um spike.



Figura 3.3. Imagem ilustrativa de um spike.^[61]

- Etiquetação

Todos os medicamentos citotóxicos têm de ser rotulados com um símbolo de perigo, com o intuito de informar aqueles que estão em contacto com esses medicamentos quanto à sua natureza e as precauções necessárias a serem tomadas.^[44, 62] No mínimo, o rótulo deve exibir o símbolo de perigo “Citotóxico”, como está exemplificado na figura 3.4.^[44] Num medicamento específico para um determinado doente, devem constar as seguintes informações no rótulo:^[62]

- Nome do doente, número de identificação do hospital e número do quarto/área, se for doente externo
- Substância ativa
- Dose
- Concentração (por exemplo, 25 mg/ mL)
- Solução para infusão (se aplicável)
- Volume total em soluções parenterais
- Via de administração
- Prazo de validade
- Condições especiais de armazenamento (se aplicável)



Figura 3.4. Símbolo de perigo “Citotóxico”.^[44]

- Embalagem

É necessário que, para embalar as preparações líquidas de medicamentos citotóxicos, se utilizem recipientes selados e impermeáveis, devendo a embalagem isolar o medicamento da luz.^[43]

- Comprimidos e cápsulas

Os comprimidos e cápsulas devem ser manipulados de forma a prevenir a libertação de partículas no ar, a contaminação cruzada com outras substâncias e o contato com a pele. Todo o equipamento e materiais usados na distribuição e preparação de dosagens sólidas de medicamentos citotóxicos apenas podem ser utilizados para essa finalidade.^[43]

3.2. ERROS

Os erros na medicação da quimioterapia antineoplásica podem conduzir a resultados adversos para o doente ao qual é administrada, contudo, a maioria destes erros podem ser evitados. Estes erros ocorrem mais frequentemente nas enfermarias dos hospitais, mas também podem ser encontrados em todas as etapas do tratamento do doente, isto é, desde a prescrição do medicamento até à sua administração, abrangendo desta forma todos os profissionais envolvidos no circuito dos medicamentos citotóxicos tais como os médicos, enfermeiros, farmacêuticos e técnicos de farmácia.^[9, 63] A maior parte dos erros cometidos podem ser devidos à administração do fármaco errado, via de administração errada, doente errado, medicamento contraindicado para esse doente,

dose errada, taxa de infusão incorreta, medicamento fora do prazo de validade, erro na prescrição, erros de rotulagem ou erros na encomenda de medicamentos.^[9, 64]

Qualquer classe de fármacos é suscetível de erros mas, na quimioterapia antineoplásica, existe um risco acrescido, pois muitos dos fármacos têm uma janela terapêutica muito estreita, isto é, são extremamente tóxicos mesmo em doses terapêuticas.^[65] Os fármacos citotóxicos em que foram detetados mais erros foram: o fluoruracilo, a carboplatina, a citarabina, e a doxorubicina.^[66]

Os fatores que mais se destacam para o aparecimento de erros são: elevada carga de trabalho, pessoal insuficiente, falta de experiência e formação na manipulação de medicamentos citotóxicos, escassa comunicação durante as saídas de serviço e correspondentes substituições, informação incorreta sobre o doente oncológico, negligência dos vários serviços hospitalares relacionados com o circuito dos citotóxicos, stress, cansaço e síndrome de *burn out*.^[64]

Recomenda-se também que a preparação seja central, em salas limpas e assistida por um suporte informático. A automação, a tecnologia aplicada nas salas limpas, o uso de EPI e os sistemas de garantia de qualidade devem ser implementados o mais eficientemente possível através da centralização das preparações.^[67, 68] Existem várias evidências que atestam a eficácia das prescrições eletrónicas e da centralização da farmácia para a manipulação segura de substâncias perigosas, porém os erros na preparação de medicamentos citotóxicos ainda existem e ainda não são convenientemente registados.^[69]

3.3. RECOMENDAÇÕES

As principais recomendações para a preparação de citotóxicos, tendo em vista a diminuição da exposição ocupacional, são as seguintes:^[43, 46, 70]

- A obrigatoriedade da utilização dos EPI para todos os profissionais envolvidos na preparação dos citotóxicos;
- É fundamental que cada instituição tenha documentos escritos, com políticas e procedimentos padronizados relativamente à gestão de resíduos e descarte de fluídos corporais;
- É necessária uma CFALV de classe II tipo B ou de classe III (isolador) na preparação de medicamentos citotóxicos, estando equipada com um dispositivo de monitorização contínua;

- Todas as instituições, em que se preparam medicamentos citotóxicos, devem adotar políticas e procedimentos relativamente aos sistemas fechados;
- O transporte dos medicamentos citotóxicos tem de ser realizado em recipientes preparados para conter vazamentos e derrames, sendo rotulados como substâncias perigosas para informação daqueles que as manipulam;
- Todos os profissionais envolvidos no circuito dos medicamentos citotóxicos devem ter uma formação contínua e ter um treino prático adequado.

3.4. LIMPEZA E DESCONTAMINAÇÃO

Para se poder minimizar o risco de exposição aos medicamentos citotóxicos, a limpeza e a descontaminação são de grande importância.^[57] Assim, a equipa de limpeza e manutenção é responsável pela limpeza da área dos citotóxicos.^[41] As superfícies de trabalho e os equipamentos devem ser limpos com um desinfetante adequado e a limpeza realizada antes e depois de cada atividade, bem como no início e no fim dos turnos de trabalho.^[2] Portanto, a limpeza e desinfeção dos materiais utilizados não pode ser feita por qualquer pessoa, isto é, deve ser realizada por profissionais treinados e instruídos, seguindo os procedimentos escritos.^[57, 41] É recomendado que se estabeleçam rotinas diárias e semanais dedicadas à limpeza e descontaminação de bancadas, superfícies, grades, filtros, armários, paredes e tetos. Ademais, recomenda-se que sejam desenvolvidos procedimentos escritos para a limpeza e descontaminação das instalações e equipamentos usados na manipulação de medicamentos citotóxicos, sendo de enorme importância existir um registo.^[54]

Relativamente à periodicidade, no início de cada sessão de trabalho e após o derrame de líquidos, todos os itens têm de ser removidos da câmara. A CFALV, quando funciona ininterruptamente, deve ser limpa antes do início dos trabalhos diários, em intervalos regulares ou no final do dia de trabalho. Num serviço em que a CFALV está sempre ligada, aconselha-se que seja limpa 2 a 3 vezes por dia com a câmara desligada. A utilização dos EPI é obrigatória para a limpeza e descontaminação.^[57]

3.5. DERRAMES E EXPOSIÇÃO ACIDENTAL

Todas as instituições em que os medicamentos citotóxicos são manipulados têm, obrigatoriamente, de implementar políticas para uma resposta rápida e adequada em caso de derrames durante a manipulação de medicamentos citotóxicos. Desta forma, é indispensável que todos os profissionais dessa unidade sejam conhecedores dos procedimentos de emergência e tenham acesso ao kit em caso de derrame. Estes kits devem ser constituídos pelas instruções de utilização, material de delimitação da área onde sucedeu o derrame (placa de emergência sinalizadora ou fita para restringir o acesso ao local onde ocorreu o derrame), EPI, material absorvente, soro fisiológico, detergente alcalino (usado na descontaminação) e um formulário para reportar o acidente ocorrido.^[42]

3.6. TRANSPORTE

Os medicamentos precisam de ser transportados dentro de um saco de plástico selado especial num recipiente à prova de derrames e devidamente rotulado. O pessoal que faz este tipo de transporte deve estar treinado para situações de emergência, caso haja algum derrame, e ter acesso a um kit de emergência para estas situações. Os profissionais responsáveis pelo transporte têm de utilizar luvas de proteção.^[2]

3.7. GESTÃO DE RESÍDUOS

Todas as instituições devem ter uma política de gestão de resíduos, em que o principal foco será a separação dos materiais resultantes da preparação e administração de medicamentos citotóxicos. Estes resíduos incluem as excreções do doente (urina, sangue, vômito, suor e fezes) e os materiais que contêm o medicamento (frascos, seringas, sacos IV, luvas, batas e lençóis). Todos os profissionais que manipulam esses resíduos perigosos devem usar os EPI apropriados para a tarefa.^[2] Todos os materiais que saem da sala de preparação precisam de ser convenientemente limpos e todos os resíduos contaminados têm de ser descartados para o fluxo de resíduos de quimioterapia.^[46]

4. CONCLUSÃO

Os efeitos nefastos causados pelos fármacos citotóxicos têm sido bem identificados desde que estes medicamentos começaram a ser utilizados na terapêutica antineoplásica. Prevê-se que, no futuro, a exposição ocupacional a estes medicamentos cresça, devido ao aumento do número de doentes oncológicos que necessitam de um tratamento quimioterápico. Com isto, o risco de exposição ocupacional relacionado com estes medicamentos e os efeitos adversos associados também têm aumentado significativamente, sendo que os profissionais envolvidos no circuito dos medicamentos citotóxicos estão em constante risco de exposição.

Porém, desde que foram adotados procedimentos e equipamentos para a manipulação segura destes medicamentos, os casos de efeitos adversos têm diminuído em larga escala. Além disso, estas modificações reduziram a probabilidade de exposição, bem como a contaminação geral do local de trabalho onde estes medicamentos são manipulados. Apesar de todas estas precauções, ainda são relatados casos em que existe contaminação geral no local de trabalho e de efeitos adversos nos profissionais desta área.

Assim, para que o risco de exposição ocupacional possa diminuir, urge alterar essa realidade implementando medidas cada vez mais adequadas à realidade do circuito dos medicamentos citotóxicos no local de trabalho, para preservação da saúde dos profissionais e prevenção de danos futuros com consequências imprevisíveis.

BIBLIOGRAFIA

- [1] - Suspiro A, Prista J. Exposição ocupacional a citostáticos e efeitos sobre a saúde. *Rev Port Saude Publica*. 2012;30(1):76–88.
- [2] - Meade E. To Intravenous Cytotoxic Drugs. *British Journal of Nursing*. 2014;23(16):2010–5.
- [3] - Baker, E.S. & T.H. Connor. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 1996;53: 2713–2723.
- [4] – Sorsa,M.&Anderson, D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutat. Res*. 1996;355: 253–261.
- [5] - Sessink, P.J.M. & R.P. Bos. Drugs hazardous to healthcare workers: evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf*. 1999;20: 347–359
- [6] - Connor TH. Hazardous anticancer drugs in health care: Environmental exposure assessment. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1076:615–23.
- [7] - Valanis,B., Vollmer,W.M., Labuhn,K.T. and Glass,A.G. (1993) Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nursing*, 16, 288–295.
- [8] - Krstev S, Perunicic B, Vidakovic A. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Med Lav* 2003; 94: 432-9.
- [9] - Vyas N, Yiannakis D, Turner A, Sewell GJ. Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology. *J Oncol Pharm Pract*. 2014;20(4):278–87.
- [10] - Koda-Kimble M, Alldredge B. *Applied therapeutics*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- [11] - Rang, R., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. *Rang R. Rang & dale Farmacologia*. Elsevier Brasil; 2015
- [12] - Pinto, A. M. *Fisiopatologia: Fundamentos e Aplicações*. Lisboa: Lidel; 2013.

- [13] - Rubin E, Howard M, Bagg A, Bonner H, Buckley PJ, Connor DH. Essential of Rubins Pathology. Monogr Soc Res Child Dev. 2014;79(3):174.
- [14] - Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK, Ferro A. A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 5th ed. London: Hodder Arnold, an imprint of Hodden Education, part of Hachette Livre UK, 2008.
- [15] - Katzung, Bertram G., Susan B Masters, and Anthony J Trevor. Basic & Clinical Pharmacology. 12th ed. New York; New Delhi: TataMcGraw-Hill education, 2012.
- Mosby's Medical Dictionary. 9th ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier, 2013.
- [16] - Mosby's Medical Dictionary. 8th edition. St. Louis, MO: Mosby Elsevier, 2009.
- [17] - INFARMED I.P. Prontuário Terapêutico. 11º Edição. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P.;2013
- [18] - Price, P., Sikora, K., Illidge T. Treatment of Cancer 5th ed. London: Hodder Arnold, an imprint of Hodden Education, part of Hachette Livre UK, 2008.
- [19] - Brunton L, Blumenthal D, Buxton I, Lazo. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics. Blacklick, USA: McGraw-Hill Professional Publishing; 2008.
- [20] - Thurston DE. Chemistry and pharmacology of anticancer drugs. Vol. 97, British journal of cancer. 2007. 1713 p.
- [21] - Klaassen CD. C Asarett and D Oull ' S Toxicology. Vol. 12, Toxicology. 2008. xv, 1310 p.,
- [22] - Detels R. Oxford Textbook of public health. 4th ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2011.
- [23] - Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Epidemiologia básica*. 2ª Edição. São Paulo: Artes Médicas; 2010.
- [24] - National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165. Washington DC: US Department

of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention; 2004

[25] - Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin.* 2006; p. 354-365.

[26] - Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Di Francesco A, Giglio M, Rubino FM, et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2005;587(1-2):45-51.

[27] - Brouwers EEM, Huitema ADR, Bakker EN, Douma JW, Schimmel KJM, van Weringh G, et al. Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007;80(8):689-99.

[28] - Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Dutch Hospitals: A Pilot Study. *Ann Occup Hyg.* 2004;48(3):237-44.

[29] - Dellamora ECL, Oliveira FKVL. Prevenção da Exposição Ocupacional: Recomendações para a Atenção ao Paciente Oncológico. *Revista Brasileira Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde São Paulo.* 2011;21-5.

[30] - Souza D, Tovar CB, Rodrigues J, Antônio D, Rodrigues L, Souza C De, et al. Antineoplásicos e os riscos ocupacionais para os enfermeiros: uma revisão integrativa. *Enfermería Global.* 2015;311-25.

[31] - Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;67(5):317-23.

[32] - Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nurs.* 2010;9:15.

[33] - Connor TH, Celano P, Frame JN, Zon RT. Summary of the Workshop on the Safe Handling of Hazardous Drugs Cohosted by the National Institute for Occupational

Safety and Health and the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Oncology Practice*. 2017; 13(3): 199-205.

[34] - Sabino, Bruna, Bruna Tirapelli, and Selma Montosa da Fonseca. Biossegurança em enfermagem oncológica: uma revisão integrativa. *Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem*. 2015; 5(13): 29-43.

[35] - Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saffi J, Erdtmann B. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis*. 2009;24(2):143–8.

[36] - Bouraoui S, Brahem A, Tabka F, Mrizek N, Saad A, Elghezal H. Assessment of chromosomal aberrations, micronuclei and proliferation rate index in peripheral lymphocytes from Tunisian nurses handling cytotoxic drugs. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2011; 31(1): 250-257.

[37] - El-Ebiary AA, Abuelfadl AA, Sarhan NI. Evaluation of genotoxicity induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. *J Appl Toxicol*. 2013;33(3):196–201.

[38] - Gilani SN, Giridharan S. Is it safe for pregnant health-care professionals to handle cytotoxic drugs? A review of the literature and recommendations. *Ecancermedalscience*. 2014;8(1):10–4.

[39] - Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(4): 327-e1

[40] - Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2005;11(2):69–78.

[41] - European Society of Oncology Pharmacy (ESOP). QuapoS 4 – Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service with Commentary. 2009.

[42] - Manual de Preparação de Citotóxicos. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos. 2013. 1-82 p.

- [43] - SHPA Committee of Specialty Practice in Oncology. SHPA standards of practice for the safe handling of cytotoxic drugs in pharmacy departments. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2005; 35(1), 44-52.
- [44] - Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur affaires sociales. *Prevention Guide: safe handling of hazardous drugs*. Montreal: Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur affaires sociales, 2008.
- [45] - Galvão, H., Classificação, selecção e instalação de câmaras de fluxo laminar. Direcção Geral das Instalações e Equipamentos da Saúde – Ministério da Saúde, 2005: p. 1-19.
- [46] - Easty AC, Coakley N, Cheng R, Cividino M, Savage P, Tozer R, et al. Safe handling of cytotoxics: Guideline recommendations. *Curr Oncol*. 2015;22(1):e27–37.
- [47] – Medical shop: “Luvas de Nitrilo sem Pó "Pluma" Azul AQL 1.5”. Visualizado em 21/08/2020. Disponível em: <https://www.medicalshop.pt/luvas-de-nitrilo-sem-po-pluma--azul-aql-1-5--100-unid/p>
- [48] – Bimedica: “Naturcare® Bata mista estéril”. Visualizado em 21/08/2020. Disponível em: <https://www.bimedica.com/pt-pt/catalogo-de-produtos/naturcare-bata-mista-esteril>
- [49] – MIPMED: “Máscaras FFP3 (RESPAIR P3V)”. Visualizado em 05/10/2020. Disponível em: <https://mipmed.com/mascaras-ffp3#product-info-detailed>
- [50] – Cleanroomshop: “DuPont Tyvek® 600 Plus Hooded Coverall with Socks”. Visualizado em 21/08/2020. Disponível em: <https://www.cleanroomshop.com/269-dupont-tyvek-classic-plus-hooded-coverall-with-socks-9963.html>
- [51] – Everstmed: “Disposable use of sterile medical cap”. Visualizado em 11/09/2020. Disponível em: <https://www.everstmed.com/products/disposable-medical-articles/disposable-use-of-sterile-medical-cap.html>
- [52] – Medical Express: “Capas para sapatos”. Visualizado em 11/09/2020. Disponível em: <https://www.medicalexpress.net/proteccao/protectores-de-calcado/capas-para-sapatos-1-51416-.html>

[53] - Ferreira F. Moderna Saúde Pública. 6th ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1990.

[54] - Workplace Health and Safety Queensland. Guide for handling cytotoxic drugs and related waste. Brisbane: Queensland Government; 2005.

[55] - Eitel, A., Scherrer, M., & Kümmerer, K. Handling cytostatic drugs: a practical guide. Bristol-myers-squibb; 1999.

[56] - McDiarmid, M. A., et al. "Medical surveillance for healthcare workers exposed to hazardous drugs." Department of Health and Human Services (NIOSH), Publication 103 (2013): 2013.

[57] - International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. "ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics." Journal of oncology pharmacy practice. 2007; 13: 1-81.

[58] - Ministère de L'Emploi, de la Cohésion Sociale et du Logement et Ministère de la Santé et des Solidarités. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel N o 2007 / 1 bis Fascicule spécial. 2007;

[59] - A. Freitas, J. Guerreiro, M. Queirós, M. Freitas. Manual de procedimentos para preparação de citotóxicos. Serviços Farmacêuticos José de Mello Saúde, 1º Edição, 2012.

[60] – Merit Pharmaceutical: “10mL Blister Pack Luer Lock Tip Without Safety (10cc Syringe) 26265”. Visualizado em 21/08/2020. Disponível em: <https://www.meritpharm.com/product/10ml-blister-pack-luer-lock-tip-without-safety-10cc-syringe-26265/>

[61] – Braun: “Mini-Spike® Chemo”. Visualizado em 21/08/2020. Disponível em: <https://www.bbraun.pt/pt/products/b4/mini-spike-chemo.html>

[62] - Alberta Health Services. Cytotoxic Drug Manual. Administration and Handling Guidelines. 2013;3:1–69.

[63] - Slama C, Jerome J, Jacquot C, et al. Prescription errors with cytotoxic drugs and the inadequacy of existing classifications. Pharm World Sci 2005; 27: 339–343.

- [64] - Ulas A, Silay K, Akinci S, Dede DS, Akinci MB, Sendur MAN, et al. Medication errors in chemotherapy preparation and administration: A survey conducted among oncology nurses in Turkey. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16(5):1699–705.
- [65] - Schwappach DLB, Wernli M. Medication errors in chemotherapy: Incidence, types and involvement of patients in prevention. A review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19(3):285–92.
- [66] - Fyhr A, Akselsson R. Characteristics of medication errors with parenteral cytotoxic drugs. *Eur J Cancer Care.* 2012;21(5):606–13.
- [67] - Müller T. Typical medication errors in oncology: Analysis and prevention strategies. *Onkologie.* 2003;26(6):539–44.
- [68] – American Society of Health-System Pharmacists Guidelines. Preventing medication errors with antineoplastic agents recommendations for health care. *Ashp Reports.* 2002;59:164–80.
- [69] - Sarfati L, Ranchon F, Vantard N, Schwiertz V, Gauthier N, He S, et al. SIMMEON-Prep study: SIMulation of Medication Errors in ONcology: Prevention of antineoplastic preparation errors. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(1):55–62.
- [70] - Green E, Johnston M, Trudeau M, Schwartz L, Poirier S, Macartney G, et al. Safe handling of parenteral cytotoxics: recommendations for ontario. *J Oncol Pract.* 2009;5(C):245–9.