

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

MONITORIZAÇÃO AMBIENTAL DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS

RICARDO SOARES GIODA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Edison Capp

Porto Alegre, 2010

Aos meus pais pelo incentivo e carinho.
Minha gratidão pelo exemplo de trabalho,
dedicação e alegria.

À Laura, pelo amor, compreensão e por
tornar os dias mais felizes.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas da Central de Misturas Intravenosas (CMIV) do Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela amizade e suporte nesses anos de convivência;

À Farmacêutica Dra. Fernanda Fontella pela fundamental colaboração na elaboração do projeto;

À Farmacêutica e co-autora do trabalho Dra. Carmen Pilla pela dedicação, entusiasmo e persistência durante a execução do estudo;

À co-orientadora Prof. Dra. Helena Corleta por sua fundamental participação no desenvolvimento deste trabalho;

Ao orientador Prof. Dr. Edison Capp pelo incentivo e colaboração constante;

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

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

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

RESUMO

A identificação de potenciais fontes de contaminação por resíduos de fármacos citotóxicos é importante para a adequação de medidas de proteção. Devido à variedade de fármacos utilizados na rotina de manipulação é priorizada a monitorização das drogas mais tóxicas (grupo I/IIARC) e as drogas manipuladas com maior frequência. **Objetivo:** Estabelecer um método analítico específico para monitorização ambiental de fármacos citotóxicos (ciclofosfamida e fluorouracila) e avaliar a presença de resíduos de fluorouracila (5-FU) no local de manipulação desses medicamentos no HCPA. **Método:** A coleta de amostras foi realizada através da técnica de *wipe test*, por meio de papel-filtro umedecido em água e armazenado em tubo de ensaio fechado. Coletou-se 96 amostras, tendo como origem frascos de medicamento, superfícies e objetos da área de preparo e luvas utilizadas na manipulação. As amostras então eram encaminhadas a Unidade de Bioquímica e imunoensaios onde se realizava a extração e análise através da Cromatografia Líquida de alta Eficiência (CLAE) com detector UV/VIS. **Resultados:** O método demonstrou viabilidade para a análise de ambos os fármacos, tornando possível a realização da monitorização. De um total de 96 amostras coletadas para análise do 5-FU encontrou-se um percentual de contaminação de 19,8%. Destaque-se os resultados obtidos entre os frascos de medicamento em sua embalagem original com um percentual de contaminação de 22,25% (7/23). **Conclusões:** O estudo demonstrou que o ambiente de manipulação de citotóxicos pode estar contaminado por resíduos dos fármacos mesmo na ausência de acidentes e desconformidades e a exposição pode começar antes da reconstituição ou diluição desses medicamentos. O método mostrou-se adequado para quantificação de ciclofosfamida e 5-FU, possibilitando fornecer o nível de contaminação do ambiente de manipulação de citotóxicos em um determinado momento e indicando possíveis rotas de exposição.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos Fármacos Antineoplásicos	14
Tabela 2 - Resultados quantitativos da contaminação externa por ciclofosfamida em duas fases: I (sem limpeza) e fase II (depois da limpeza).....	20
Tabela 3 - Toxicidade dos fármacos antineoplásicos segundo a IARC (<i>International Agency for Research on Cancer</i>) ⁴⁷	24
Tabela 4 - Resultados de monitoramento ambiental de exposição ao 5-FU em hospitais. Adaptada de Turci.	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas químicas da Ciclofosfamida e da Mostarda Nitrogenada	13
Figura 2: Classificação dos agentes antineoplásicos de acordo com seu mecanismo de ação.....	15
Figura 3: Estrutura Química da Fluorouracila (5-FU).....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU - Fluorouracila

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AUFS - *Absorbance Under Full Scale*

CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CMIV - Central de Misturas Intravenosas

CSB - Cabine de Segurança Biológica

CV - Coeficiente de Variação

DNA - Ácido Desóxirribonucléico

EPI - Equipamento de Proteção Individual

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HEPA - *High Efficiency Particle Arrester*

IARC - International Agency of Research on Cancer

LOQ - Limite de Quantificação

OSHA - *Occupational Health and Safety Administration*

PVC - Cloreto de Polivinila

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

USP - *United States Pharmacopeia*

UV - Ultravioleta

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1 Histórico da Quimioterapia Antineoplásica	12
2.2 Classificação dos Agentes Antineoplásicos	14
2.3 Exposição Ocupacional	16
2.4 Monitorização Ambiental dos Fármacos Citotóxicos	23
2.5 Fluoruracila.....	25
2.6 Ciclofosfamida.....	25
3 OBJETIVOS.....	27
4 REFERÊNCIAS.....	28
5 ARTIGO	34
6 CONSIDERAÇÕES GERAIS	56
ANEXO 1 POSTER/PUBLICAÇÃO ANAIS DE CONGRESSO.....	57
ANEXO 2 ARTIGO PUBLICADO	63

1 INTRODUÇÃO

Diversos métodos analíticos têm sido utilizados atualmente com capacidade para avaliar possíveis contaminações do ambiente de trabalho por resíduos de fármacos citotóxicos. Esses métodos são importantes ao permitirem uma identificação de potenciais rotas de exposição, avaliando a efetividade das medidas de descontaminação e limpeza, a proteção oferecida pelos equipamentos de proteção e possibilitando fornecer o nível de contaminação em um determinado momento.¹ Em uma escala de prioridade para a escolha da amostra que melhor demonstre a exposição, aquelas obtidas de superfícies de trabalho são prioritárias, seguida das amostras biológicas e, por último das amostras de ar.²

Não há conhecimento suficiente sobre o mecanismo de ação dessas substâncias potencialmente carcinogênicas, não permitindo, assim, a definição de um nível de exposição seguro, ao qual não se evidenciam efeitos tóxicos. É, portanto, necessário que essa exposição seja mantida dentro dos níveis mais baixos possíveis.³

Todas as informações resultantes da aplicação de métodos analíticos devem ser levadas em consideração quando se interpretam resultados de monitorização ambiental, ressaltando que o principal objetivo é o incremento das medidas de proteção e condições de trabalho. A identificação de potenciais fontes de contaminação torna-se importante ao possibilitar uma proteção adequada a fontes de risco conhecidas.⁴

2 REVISÃO DA LITERATURA

O câncer é um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de seis milhões de óbitos a cada ano, representando cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo.⁵ O processo global de industrialização, ocorrido principalmente no século passado, conduziu a uma crescente integração das economias e das sociedades dos vários países, desencadeando a redefinição de padrões de vida com uniformização das condições de trabalho, nutrição e consumo. Paralelamente, deu-se uma significativa alteração na demografia mundial, devido à redução nas taxas de mortalidade e natalidade com aumento da expectativa de vida e envelhecimento populacional.^{6,7}

No Brasil, as estimativas, para o ano de 2010, serão válidas também para o ano de 2011, e apontam para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino.⁸

Câncer é a denominação comum de uma variedade de mais de cem doenças específicas resultantes da multiplicação e propagação descontrolada de formas anormais de uma célula do organismo.⁸ Os termos câncer, neoplasia maligna e tumor maligno são sinônimos e distinguem-se dos tumores benignos pelas suas propriedades de desdiferenciação, poder de invasão e capacidade de disseminação (metástase).⁹

Uma célula normal transforma-se em uma célula cancerosa em decorrência de uma ou mais mutações no seu DNA, que podem ser herdadas ou adquiridas. O

desenvolvimento do câncer é um complexo processo em múltiplos estágios, envolvendo não apenas mais de uma alteração genética, mas também outros fatores epigenéticos (ação hormonal, co-carcinógeno e efeitos de promotores tumorais) que, em si, não produzem câncer, mas que aumentam a probabilidade de a mutação ou mutações genéticas resultarem em câncer. A ativação de proto-oncogenes e a inativação dos genes supressores tumorais são as principais alterações genéticas que levam ao desenvolvimento do câncer. Essas alterações genéticas conferem à célula uma autonomia de crescimento, resultando em proliferação descontrolada ao produzir modificações em diferentes níveis, como nos receptores, nas vias e nos fatores de crescimento (transdutores citosólicos e nucleares), transdutores do ciclo celular (ciclina e quinase dependente de ciclina), nos mecanismos de apoptose, na expressão da telomerase e também na angiogênese.⁹

A estratégia terapêutica no câncer envolve as intervenções cirúrgicas, a radioterapia, a imunoterapia, a hormonioterapia e a quimioterapia, que podem ser aplicadas isoladamente ou associadas. O tratamento mais utilizado atualmente é a quimioterapia antineoplásica, podendo ser utilizado um ou mais fármacos, na forma de esquemas terapêuticos, dependendo do tipo e do estágio do tumor.¹⁰

Os fármacos antineoplásicos constituem um grupo heterogêneo de substâncias químicas capazes de inibir o crescimento e/ou os processos vitais das células tumorais com uma toxicidade tolerável sobre as células normais.¹¹

O tratamento quimioterápico das neoplasias é orientado conforme o seu objetivo: pode ter caráter curativo, quando é possível clínica e patologicamente a cura; adjuvante, quando se segue à cirurgia curativa, prevenindo metástases, neoadjuvante ou prévia, quando realizada com objetivo de aumentar as chances de

sucesso de cirurgia ou radioterapia, ou paliativa, quando o objetivo é diminuir sintomas e prolongar a sobrevida.¹⁰

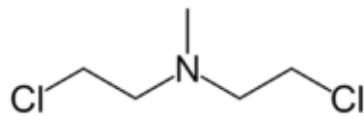
2.1 Histórico da Quimioterapia Antineoplásica

Durante o século XIX o cirurgião William Coley desenvolveu uma solução composta de mistura de toxinas bacterianas, conhecida como Toxina de Coley, que induziu regressão de alguns tumores. Outros soros e toxinas foram desenvolvidos, acreditando-se no conceito de que existisse algum micro-organismo não-identificado que agisse como o agente causador dos tumores.¹²

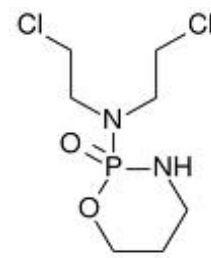
O uso do Arsenito de Potássio no tratamento da Leucemia Mielóide Crônica é considerado por muitos a 1ª terapia administrada com efeitos efetivos em doenças malignas. O uso de Arsenicais (solução de Fowler) no tratamento de leucemias continuou até a década de 1930. Atualmente viu-se um retorno do uso de sais de arsênico, na forma de Trióxido, como um efetivo tratamento para Leucemia Prómielocítica Aguda.¹²

As origens da quimioterapia moderna datam da 1ª Guerra Mundial quando da utilização do gás mostarda. A toxicidade hematológica e medular em casos de envenenamento foi observada e descrita por Krumbhaar em 1919. O máximo efeito tóxico após a exposição foi de duas semanas, sendo neste período a maior mortalidade. As autópsias revelavam atrofia testicular e do tecido linfóide bem como hipoplasia medular. As décadas seguintes assistiram ao desenvolvimento de testes que culminaram com a realização de estudos clínicos com as mostardas nitrogenadas, durante a 1ª metade da década de 1940 e sua posterior utilização clínica.¹²

Até a década de 50, porém, os tratamentos mais eficazes para o câncer eram a cirurgia e a radioterapia. Em 1958, após vários esforços conseguiu-se modificar a estrutura química das mostardas nitrogenadas, diminuindo sua toxicidade e aumentando a seletividade, sendo sintetizada a ciclofosfamida.^{13,14}



Mostarda Nitrogenada



Ciclofosfamida

Figura 1: Estruturas químicas da Ciclofosfamida e da Mostarda Nitrogenada

O desenvolvimento dos compostos antimetabólitos foi reportado por Sidney Farber, iniciando a utilização desses compostos na terapia de leucemias também no final da década de 1940. Subseqüentemente surgiu o uso dos análogos das purinas e pirimidinas. A diversidade de classes terapêuticas envolvidas na terapia antineoplásica foi ampliada com a descoberta e utilização dos antibióticos citotóxicos, compostos de platina, alcalóides da vinca, taxóis e agentes biológicos.¹²

2.2 Classificação dos Agentes Antineoplásicos

O grupo farmacológico dos antineoplásicos inclui vários agentes que atuam por mecanismos complexos, através de interações destes com o ácido desoxirribonucléico (DNA), ácido ribonucléico, e proteínas. Eles não possuem uma ação citotóxica direta, porém impedem e/ou diminuem a habilidade de replicação do DNA, não possuindo ação seletiva sobre os tecidos neoplásicos, e apresentando efeitos cumulativos. O efeito antineoplásico é dependente da ação citotóxica, afetando indistintamente tanto as células normais quanto às células alteradas, especialmente aquelas que se dividem rapidamente como as da medula óssea, epitélio gastrintestinal, pele, folículo piloso, epitélio germinativo das gônadas e as estruturas embrionárias.¹⁵

A Classificação dos fármacos antineoplásicos é apresentada na tabela 1.¹⁶

Tabela 1 - Classificação dos Fármacos Antineoplásicos

Classe de Antineoplásico	Exemplos de fármacos
Agentes Alquilantes	Ciclofosfamida, melfalano, carmustina, clorambucil, ifosfamida, dacarbazina lomustina, bussulfano
Antimetabólitos	Mercaptopurina, tioguanina, fludarabina, metotrexato, raltitrexato, capecitabina, fluorouracila, citarabina, gencitabina
Compostos de platina	Carboplatina, oxaliplatina, cisplatina
Antibióticos	Daunorrubicina, dactinomicina, bleomicina, doxorrubicina, mitomicina, epirrubicina, idarrubicina
Produtos vegetais	Vincristina, vimblatina, etoposido, teniposido
Hormônios e análogos	Dexametasona, prednisona, tamoxifeno
Agentes diversos	Asparaginase, procarbazina, tretinoína, interferon alfa e beta, interleucina-2

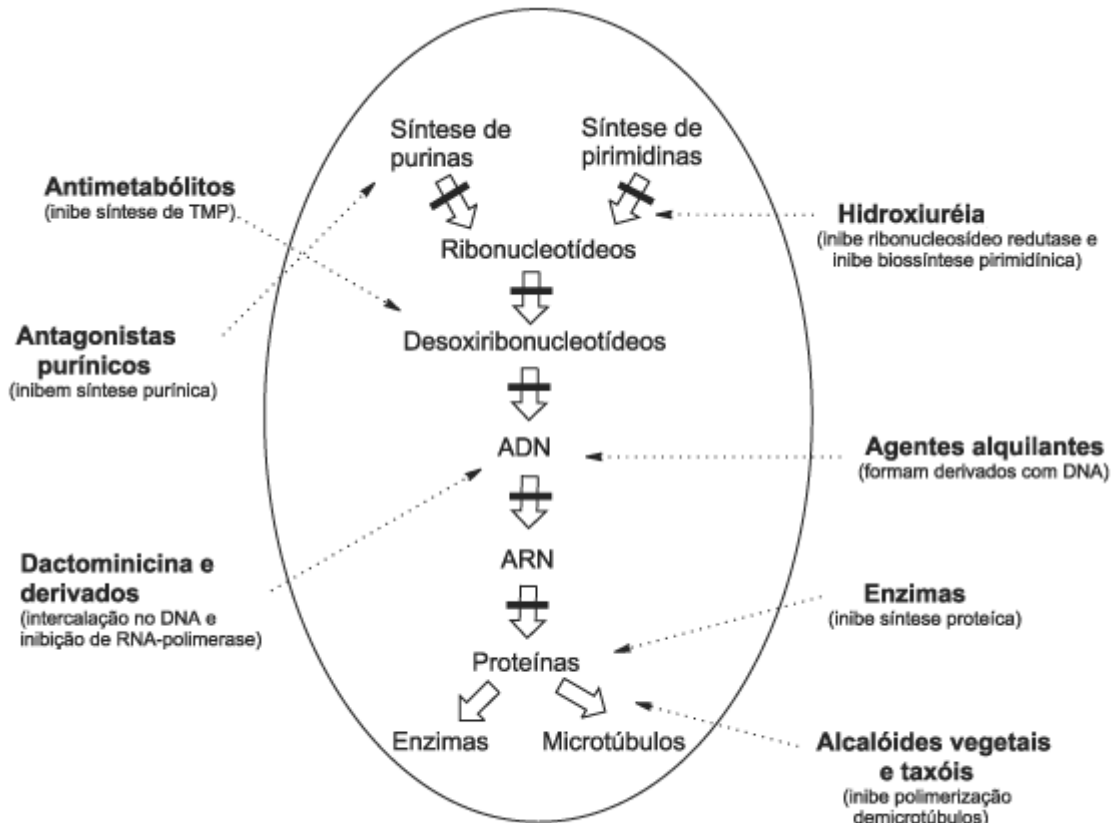


Figura 2: Classificação dos agentes antineoplásicos de acordo com seu mecanismo de ação

Atualmente com a compreensão de processos e alterações em nível molecular estão sendo disponibilizados fármacos com uma ação diferente da quimioterapia tradicional (figura 2).¹⁷ Esses medicamentos são mais específicos para as células tumorais e com uma menor toxicidade para o paciente. Esse tipo de tratamento, alvo-específico, tem como representantes os Anticorpos monoclonais (ex. Rituximab, trastuzumab) que agem sobre proteínas de superfície levando a célula à apoptose e os Inibidores de moléculas das quinases, que agem inibindo rotas metabólicas das células tumorais. O mesilato de imatinibe e o gefitinib, entre outros, são representantes deste grupo.¹⁸

2.3 Exposição Ocupacional

Nas décadas de 1970 e 1980 era prática comum o preparo de drogas em unidades de enfermagem. A principal rota de exposição às drogas perigosas eram os aerossóis gerados na sua preparação¹⁹. Os primeiros efeitos descritos como advindos do contato de trabalhadores que manipulavam ou administravam antineoplásicos eram exclusivamente do tipo agudo, em consequência do contato pela via cutânea ou por inalação, em caso de acidentes ou erros de manipulação.

Cefaléia, vertigens, tonturas, queda de cabelo, hiperpigmentação cutânea e vômitos são efeitos observados em trabalhadores que preparavam e administravam antineoplásicos sem proteção individual ou coletiva, o que resulta de uma absorção considerável, sendo tais efeitos comparados àqueles que apresentados por pacientes em tratamento com essas substâncias.¹¹

Durante a década de 1970, diversos relatos ocorreram de segunda malignidade de drogas em pacientes que receberam tratamento quimioterápico, demonstrando a provável carcinogenicidade desses agentes. Esta informação foi acompanhada da noção que esses fármacos poderiam acarretar risco à saúde dos profissionais que tinham exposição a esses fármacos.^{20,21} A primeira evidência em publicações é do ano de 1979, onde Falck e cols. divulgaram os resultados de testes de mutagenicidade através de observação de bactérias expostas (Teste de Ames) à urina de pacientes e enfermeiras que administravam quimioterápicos.²²

No ano de 1983 a OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*) começou a organização para implementação de medidas com objetivo de proteger a saúde dos trabalhadores em saúde expostos a citotóxicos, o que culminou com o Programa de manipulação segura, publicado no *American Journal of Hospital*

Pharmacy.¹⁹ Em 1986 a mesma instituição publicou um guia onde descreve os riscos iminentes para profissionais de saúde envolvidos na manipulação, os equipamentos, vestuário e técnicas de trabalho a serem utilizados. Entre as recomendações está o preparo de citotóxicos em uma Câmara de segurança biológica, situada em uma área específica para este fim, usualmente na farmácia e a informação e formação dos trabalhadores envolvidos.²³

A rotina de utilização de agentes antineoplásicos de forma inadequada pode favorecer a exposição ocupacional por diferentes rotas: através da inalação do agente aerossolizado, pela absorção cutânea, através de acidentes punctórios e pela ingestão de alimentos ou bebidas contaminadas. Esse contato pode ocorrer durante a manipulação do medicamento, na administração ao paciente ou no contato com excreções do paciente tratado, pois os fluidos corporais podem conter os citotóxicos e seus metabólitos, sendo alguns desses metabólitos mais ativos que a droga administrada.²⁴ Os profissionais envolvidos no preparo e administração desses medicamentos deverão utilizar máscaras com filtro de carvão ativado, luvas, óculos de proteção, gorro e roupa adequada.^{25,26}

A principal rota de exposição a citotóxicos é o contato dérmico e pode ocorrer durante a preparação dos fármacos, a abertura de ampolas, o contato com agulhas e seringas que contenham ou contiveram a substância, a transferência do conteúdo da ampola para o frasco e o acondicionamento incorreto de frascos parcialmente utilizados. Com a disseminação da utilização das Cabines de segurança biológica (CSB) a presença de contaminação do ar tornou-se incomum, estando em níveis normalmente abaixo dos níveis de detecção. Na fase de administração, a exposição se deve à formação de aerossóis ou contato cutâneo direto.¹¹

Em relação à contaminação em luvas, frascos utilizados e superfícies, diversas são as recomendações para diminuir esse tipo de risco: utilização de seringas com conexão do tipo *luer-lock*, tela absorvente monouso, que é impermeável no lado inferior e absorvente no lado superior e podem ser utilizadas tanto para a fase de preparo como para a administração do fármaco.

Quando disponíveis, filtros hidrofóbicos para conexão de agulhas apresentam vantagens para a manipulação por estabelecer um equilíbrio entre a pressão interna do frasco e a pressão atmosférica, evitando a formação de aerossóis durante o preparo. A tendência atual nos países desenvolvidos é a utilização do dispositivo de segurança conhecido como sistema fechado, que é dotado de uma câmara de expansão, para equalização das pressões. Estudos mostram uma redução da contaminação mesmo quando fármacos são preparados fora da CSB.¹¹

Sendo o contato dérmico a principal rota de exposição a citotóxicos, as luvas têm fundamental importância. A proteção oferecida por este EPI deve levar em consideração diversos fatores. A permeabilidade das luvas utilizadas na manipulação de citostáticos depende da duração da exposição, espessura da luva, tipo de material e características químicas das drogas.²⁷

Wallemack e cols. demonstraram um aumento médio de cinco vezes na permeabilidade das luvas entre 15 e 60 minutos da sua utilização. Essas observações são consistentes com as recomendações de troca de luva a cada 30 minutos ou quando houver respingos ou perfuração.

Nesse estudo as luvas foram avaliadas de acordo com as recomendações dos órgãos de normatização internacional no período de teste de uma hora. As luvas de látex alcançaram níveis adequados de impermeabilidade, assim como as nitrílicas e de neoprene, ressaltando que o principal fator a ser observado é o tempo

de exposição. Luvas vinílicas apresentaram taxas insatisfatórias de barreira. O quimioterápico carmustina devido a suas características de lipofilicidade e baixo peso molecular possui uma alta permeação em diversos tipos de luvas testadas, mesmo em tempos curtos de exposição, corroborando as recomendações de troca das luvas imediatamente após a manipulação dessa droga.²⁷

A RDC nº 220/2004 da Anvisa que regulamenta os serviços de terapia antineoplásica recomenda que durante o processo de manipulação devam ser usados dois pares de luvas estéreis tipo cirúrgica, de látex, punho longo, sem talco, trocados a cada hora ou sempre que sua integridade estiver comprometida.²⁵

Em adição a essas fontes potenciais de contaminação, estudos europeus têm demonstrado que a superfície externa dos frascos de medicamentos em suas embalagens originais pode estar contaminada pela própria droga.²⁸

Favier et al. realizaram estudo analisando a contaminação externa de frascos de 5-FU, ciclofosfamida, ifosfamida, etoposido, doxorubicina e docetaxel pelo método de imersão e rotação em água. Todos os frascos apresentaram contaminação variando de 0,5 ng até 2,4 g por frasco. Este estudo demonstrou que o ambiente de manipulação de citotóxicos pode estar contaminado por resíduos dos fármacos mesmo na ausência de erros de manipulação e que a exposição pode começar antes da reconstituição ou diluição desses frascos.²⁹

Touzin e cols. coletaram amostras de frascos de ciclofosfamida pela técnica de *wipe test*, seguidas de análise por CLAE/Espectrometria de Massa. O resultado da contaminação verificada encontra-se na tabela 2; a fase II do estudo se refere aos frascos após ser efetuada limpeza com 10 mL de água deionizada e secagem com papel toalha.³⁰

Tabela 2 - Resultados quantitativos da contaminação externa por ciclofosfamida em duas fases: I (sem limpeza) e fase II (depois da limpeza).³⁰

Fases	Procitox [®] (n = 10)	Cytoxan [®] (n = 10)
Fase I	9	4
Concentração em ng por frasco (média ±desvio padrão)	25±24	5±9
Fase II	4	0
Concentração em ng por frasco (média ±desvio padrão)	21±45	ND

Em um guia de manipulação segura de medicamentos perigosos publicados no Canadá é sugerida a limpeza dos frascos quando estes são recebidos na áreas de estoque. Embora essa medida provoque uma redução na contaminação, representa o acréscimo de um passo no processo de recebimento dos medicamentos, podendo levar a quebra de frascos e prejuízos aos rótulos e embalagens originais.

Ainda no estudo de Touzin é preconizado que os fabricantes de drogas perigosas, como os antineoplásicos, não devem medir esforços para o fornecimento de frascos livres de contaminação externa.³⁰ Supondo-se que essa seja uma questão que não esteja ao alcance, os consumidores devem ser advertidos da possibilidade de contaminação e da necessidade de utilização de equipamentos de proteção para prevenir a exposição, tanto nas documentações e laudos como nas embalagens do produto.²⁸

A Farmacopéia Americana em seu capítulo que trata sobre os Compostos Farmacêuticos para Preparações Estéreis (USP/797) traz recomendações sobre a estocagem de produtos perigosos, que deve ser feita de forma separada dos outros

medicamentos, prevenindo dessa forma contaminação e exposição dos trabalhadores envolvidos no “circuito do medicamento”. Recomenda ainda que preferencialmente devam ser estocadas em área com pressão controlada (negativa) e com exaustão suficiente. Também neste capítulo há orientação para a utilização de luvas durante os processos de recebimento, distribuição, estocagem, inventários, assepsia e descarte desses medicamentos. O *National Institute for Occupational Safety and Health Alert* e a Farmacopéia Americana (USP/797) reforçam a importância da prevenção e redução dos riscos de exposição profissional a drogas perigosas em todos os estágios.^{31,32}

Apesar da utilização de medidas de proteção adequadas é improvável esperar que a exposição aos fármacos citotóxicos seja completamente eliminada. A educação e o treinamento dos trabalhadores e o uso de equipamentos de proteção (EPIs) são os principais aspectos na diminuição dos riscos de exposição.^{11,33}

A partir da evidência dos riscos da exposição ocupacional a fármacos citotóxicos foram instituídas recomendações pelos órgãos reguladores, incluídas em normas como a RDC nº 220/2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a Norma Regulamentadora nº 32/2005 do Ministério do Trabalho - Segurança e Saúde no trabalho em estabelecimentos de Saúde.^{25,34}

Em relação aos riscos da manipulação, uma metanálise realizada tendo como objetivo avaliar, nas últimas três décadas, a ocorrência de eventos tóxicos agudos, risco de desenvolvimento de câncer e complicações reprodutivas em mulheres que trabalham com drogas citostáticas revelou a ocorrência de um aumento do número de abortos espontâneos nesse grupo, não encontrando correlação nos outros parâmetros avaliados.³⁵ Em outro estudo realizado por Shortbridge e cols. no ano

de 1995, foi encontrada uma associação entre disfunções menstruais e manipulação de drogas citostáticas em enfermeiras entre 30 e 45 anos.³⁶

Estudos foram realizados com trabalhadores que administravam e/ou manipulavam antineoplásicos, utilizando-se a monitorização biológica para demonstrar os riscos de exposição ocupacional relacionados ao manuseio destes agentes. Com base nos resultados obtidos concluiu-se que há uma correlação positiva entre tempo de exposição aos citostáticos e frequência de troca de cromátides-irmãs.³⁷

Erdtmann e Maluf realizaram um estudo no ano de 1998, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com trabalhadores expostos a potenciais fontes indutoras de dano genético (radiações ionizantes, óxido de etileno, chumbo e drogas citostáticas) observando a frequência de alterações no núcleo de linfócitos. Os resultados desse estudo mostraram uma maior frequência de anormalidades nucleares nos grupos expostos a radiações ionizantes e drogas citotóxicas em relação ao grupo controle. As medidas de proteção na manipulação de drogas citostáticas tais como uso de capela de fluxo vertical, utilização de aventais adequados, luvas e máscaras foram consideradas satisfatórias, sendo sugerido uma diminuição no tempo de exposição.³⁸

É razoável que seja aceita uma correlação entre tempo de manipulação e risco de exposição. Dessa forma é muito importante que se realize alternância de profissionais e de turnos no processo de manipulação de citotóxicos. Atualmente não é recomendado que se estabeleçam índices delimitando a exposição permitida para drogas antineoplásicas.³⁹

Baseado em resultados de modelos animais e informações epidemiológicas de ocorrência de tumores primários e secundários em pacientes tratados com

ciclofosfamida, Sessink e cols. calcularam um incremento de 1.4 a 10 casos por milhão/ano, para uma exposição diária entre 3,6 a 18 µg de ciclofosfamida por dia. Esse nível de exposição foi calculado através de uma excreção urinária de ciclofosfamida de 0,18 µg encontrada em um estudo com profissionais que manipulavam o fármaco.³⁹

2.4 Monitorização Ambiental dos Fármacos Citotóxicos

Resíduos de medicamentos podem estar presentes na forma de pó, líquido ou aerossóis, podendo ser absorvido pela via percutânea e inalatória.⁴⁰ As fontes potenciais de contaminação incluem superfícies de trabalho⁴¹, ar⁴², frascos de medicamento e material usado no preparo e administração.^{43,44} Todas estas fontes podem ser mensuráveis através da monitorização ambiental.

Entre os métodos de coleta de amostras para avaliação da exposição está o emprego de *wipe test*, que possibilita a avaliação de superfícies e em objetos, seja em locais de preparo ou administração de fármacos. Pode-se ainda com metodologia analíticas semelhantes realizar-se a monitorização biológica de exposição, avaliando a absorção por todas as vias. Biologicamente, as determinações mais utilizadas têm sido as não específicas, tais como mutagenicidade urinária, troca de cromátides-irmãs e frequência de micronúcleos.⁴

A cromatografia líquida de Alta eficiência com detecção por ultravioleta (CLAE-UV) é o método mais frequentemente citado na atualidade para determinação de agentes antineoplásicos no ambiente. Esta técnica permite níveis adequados de detecção em condições técnicas de rotina.⁴⁵

O Ministério da Saúde italiano desenvolve um projeto nacional com a finalidade de desenvolver procedimentos analíticos para avaliação do risco em unidades de manipulação de antineoplásicos. O método escolhido pelo programa para monitoramento ambiental do 5-FU foi a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detecção na faixa do UV. Além de constituir-se em uma técnica sensível e com bom custo-benefício é disponível comumente em laboratórios de análise.⁴⁶

Os resultados das análises das superfícies da sala de manipulação, como as bancadas da sala de preparo, podem fornecer um indicativo do funcionamento adequado da CSB, bem como dos filtros HEPA (*high efficiency particle arrester*) e da adequada pressurização da sala.⁴

Como existe uma variedade de fármacos utilizados diariamente na manipulação de rotina, um dos primeiros passos a ser definido é a escolha dos analitos mais importantes, sendo priorizadas as drogas mais tóxicas (grupo I de acordo com a IARC) e as drogas manipuladas com maior frequência.⁴

Tabela 3 - Toxicidade dos fármacos antineoplásicos segundo a IARC (*International Agency for Research on Cancer*)⁴⁷

Grupo	Fármaco
1 Carcinógenos para o ser humano	Ciclofosfamida, clorambucila, melfalano, bussulfano
2A Prováveis carcinógenos para o ser humano	Cisplatina, procarbazina, doxorubicina
2B Possíveis carcinógenos para o ser humano	Dacarbazina, daunorrubicina, mitomicina
3 Não classificados quanto à carcinogenicidade	Ifosfamida, fluorouracila, prednisona, metotrexato, vincristina, vimblastina

2.5 Fluoruracila

A Fluorouracila (5-FU) é um antimetabólito frequentemente utilizado no tratamento de tumores gastrintestinais, pulmão e mama. Sua ação é de inibição da timidilato sintetase e necessita ser convertido a um nucleotídio falso para exercer seus efeitos de inibição à síntese de DNA. É potencialmente teratogênico, classificado na categoria D em relação aos riscos na gravidez e do grupo 3 da IARC (evidências inadequadas de carcinogenicidade humana ou animal).⁴⁸

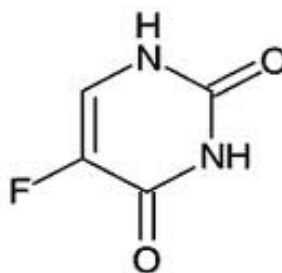


Figura 3: Estrutura Química da Fluorouracila (5-FU)

2.6 Ciclofosfamida

É o principal agente alquilante utilizado na terapia. É uma pró-droga até ser metabolizada no fígado pelas enzimas do citocromo P-450. Exerce um efeito pronunciado sobre os linfócitos e pode ser utilizado como agente imunossupressor em doenças autoimunes e transplantes. É a droga de escolha para o tratamento de muitos tipos de câncer (linfomas, câncer de mama, adenocarcinoma de ovário, leucemias) isolada ou em esquemas terapêuticos. A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) classifica a ciclofosfamida como carcinogênica, mutagênica e teratogênica para humanos e animais (grupo I).⁴

Tabela 4 - Resultados de monitoramento ambiental de exposição ao 5-FU em hospitais. Adaptada de Turci.⁴

Setor Hospital	Amostra	% Amostras Positivas	Intervalo de concentração	Referência
Farmácia	Ar	0/2 (0%)	Nd	Sessink et al., (1992)
Farmácia	Luvax	20/20 (100%)	19-87µg/par	
Ambulatório (preparação)	Luvax	8/11 (72,7%)	< 0,7-140 µg/par	
Farmácia	Sup.da capela Piso	2/24 (8,3%) 9/15 (60%)	0,2-0,5 ng/cm ² 0,2-10,7 ng/cm ²	
Ambulatório (preparação)	Sup. da capela Piso	7/12 (58,3%) 8/9 (88,9%)	0,2-1,8 ng/cm ² 0,5-3,1 ng/cm ²	
Ambulatório (administração)	Piso Mesa	Alta positividade 3/40 (7,5%)	(não disponível) 4,9-22 µg	
Farmácia	Ar	0/34 (0%)	Nd	Sessink et al. (1994)
	Luva face ext.	11/17 (64,7%)	21-620 µg/par	
	Luva face int.	5/8 (62,5%)	130-760 µg/par	
Farmácia	Ar Máscaras Luvax face ext.	0/45 (0%) 1/45 (2,2%) 9/45 (20%)	Nd 15 µg 12-450 µg/par	Sessink et al. (1994)
Farmácia (6 centros)	Superfícies (salas de manipul. ação)	23/46(50%)	0,72-208,6%	Connor et al. (1999)
Área de Administração		17/36(47,2%)	0,7-15,1 ng/cm ²	
Área de preparo	Capela Outras superfícies	7/7(100%) 22/30 (73,3%)	89-111000 µg/m ² 20-11000 µg/m ²	Florida et al. (1999)
Departamentos	Ar (máscara) Ar (ambiente) Superfícies Luvax prep.(int.) administ.(int.)	3/27 (11,1%) 1/12 (8,3%) 78/125 (62,4%) 17/25 (68%) 10/16 (62,5%)	50-230 ng/m ³ 43 ng/ m ³ 0,2-470,1 µg/dm ² 0,07-3,77 µg/par 0,12-3,29 µg/par	Minoia et al. (1999)
Farmácia	Superfícies	25/37 (67,6%)	< 1,4 ng/cm ²	Schmaus et al. (2002)
Farmácia	Frascos (0,5-5g)	4/54 (7%)	7,7- 630,5 µg/via	Connor et al (2005)

3 OBJETIVOS

Estabelecer um método analítico específico para monitorização ambiental de agentes antineoplásicos - Ciclofosfamida e Fluorouracila - utilizando técnicas de CLAE-UV.

Monitorizar a presença de resíduos de Fluorouracila no ambiente em setores de manipulação deste fármaco no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4 REFERÊNCIAS

1. SESSINK PJM et al. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann of Occupational Hygiene*, vol. 49(7):619-628, 2005.
2. APOSTOLI P, DRAICCHIO F. Criteri e metodi per lo studio dell'esposizione occupazionale a chemioterapici antitumorali. *Med Lav*, vol. 87:230-254, 1996.
3. PALAZZO S, BERNARDO G, DRAICCHIO F et al. Linee Guida per la tutela della salute e per la sicurezza dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali. *Med Lav*, vol. 85:255-264, 1996.
4. TURCI R, MINOIA C et al. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *Journal of Chromatography B*, vol. 789:169-209, 2003.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Policies and Managerial guidelines for National cancer control programs. *Rev Panam Salud Publica*, vol. 12(5):366-70, 2002.
6. WATERS WF. Globalization, Socioeconomic restructuring and community health. *J Community Health*, vol. 26(2):79-92, 2001.
7. GUERRA MR, MENDONÇA et al. Risco de Câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Bras Cancerologia*, vol. 51(3):227-234, 2005.
8. <http://www.inca.org.br>, acessada em agosto de 2010.
9. RANG HP, DALE MM, RITTER JM, MOORE PK. *Rang & Dale Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

10. ALMEIDA JRC. Farmacêuticos em Oncologia: uma nova realidade. São Paulo: Atheneu, 2004.
11. MARTINS I, DELLA ROSA HV. Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos. Rev. Bras. Med. Trab., vol. 2:118-125, Abr/Jun. 2004.
12. PAPAC RJ. Origins of Cancer Therapy. Yale Journal of Biology and Medicine, vol. 74:391-398, 2001.
13. BROCK N. Oxaphosphorine Cytostatics: Past-Present-Future. Cancer Research, vol. 49:1-7, 1989.
14. EMADI A, JONES RJ, BRODSKI RA. Cyclophosphamide and Cancer: golden anniversary. Nature Reviews Clinical Oncology, vol. 6:638-647, 2009.
15. GOMES MJ, REIS AMM. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2001.
16. DICIONÁRIO TERAPÊUTICO GUANABARA 2002/2003. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
17. CHABNER BA, CALABRESI P. In: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Goodman L, GILMAN A. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1995, p. 903-949.
18. ROTEA W, SAAD ED. Target drugs in Oncology: new Names, new Mechanisms, new Paradigm. Am J Health-Syst Pharm, vol. 60:1233-1245, 2003.
19. STOLAR MH, POWER LA, VIELE CS. Recommendations for handling cytotoxic drugs in hospitals. Am J of Hosp Pharmacy, vol. 40:63-71, 1983.
20. POLOVICH M. Safe Handling of Hazardous Drugs. Online Journal of Issues in Nursing, vol. 9(3), Manuscript 5, 2004.
21. DONNER AL. Possible risk of working with antineoplastic in horizontal laminar flow hoods. American Journal of health System Pharmacy, vol. 35, 1978.

22. FALCK K, HOLSTI LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatics. Lancet 1(12):1250-1251, 1979.
23. OSHA - Occupational Health and Safety Administration. OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic drugs. Am J of Health-System Pharmacy, vol. 43:1193-1204, 1986.
24. CONNOR TH. Hazardous anticancer drugs in health care: environmental exposure assessment. Ann NY Academic Science Sep, p.23-65, 2006.
25. RESOLUÇÃO - RDC ANVISA nº 220 de 21/09/2004. Regulamento Técnico para os Serviços de Terapia Antineoplásica. Disponível em <<http://www.saude.mg.gov.br/legislacoesensaude/oncologia>>. Acesso em 20/08/2010.
26. NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Disponível em <<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165>>. Acesso em 20/08/2010.
27. WALLEMACK P, FAVIER B et al. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. Am J Health-System Pharm, vol. 63:1-10, 2006.
28. CONNOR TH, SESSINK PJ Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new-vial cleaning techniques: results of three studies. Am Journal Health-Syst Pharm, vol. 62:475-784, Mar. 2005.
29. FAVIER B, LATOUR JF et al. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. J Oncol Pharm Practice, vol. 9:15-20, 2003.

30. TOUZIN K, LANGLOIS E, GALLANT C et al. Cyclophosphamide contamination observed of drugs vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. *Ann Occup Hyg.*, vol. 52(8):765-761, 2008.
31. UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP) Guidebook to pharmaceutical compounding-sterile preparations. Disponível em <<http://www.usp.org/products/797Guidebook/>>. Acesso em 08/2010.
32. NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Disponível em <<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/2004-165/>>. Acesso em 08/2010.
33. TURCI R, MINOIA C et al. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicol Letters*, vol. 134:57-64, 2002.
34. NORMA REGULAMENTADORA N° 32 (Segurança e Saúde no Trabalho em Estabelecimento de Saúde) de 11/11/2005, disponível em www.trabalho.gov.br, acesso em 20/08/2010.
35. DRANITSARIS G 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. *Journal of Oncology Pharm Pract.*, vol. 11(2): 69-78, 2005.
36. SHORTBRIDGE LA et al. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic agents. *Can Nurs*,18(6):439-44, 1995.
37. MCDIARMID MA et al. Baseline and phosphor amide mustard-induced sister-chromatid exchanges in pharmacists handling anti-cancer drugs. *Mut Res*, vol. 279:199-204, 1992.

38. MALUF SW, ERDTMANN B. Evaluation of occupational Genotoxic risk in a brazilian hospital. *Genetics and Molecular Biology*, vol. 3(2):485-488, 2000.
39. SESSINK PJM et al. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann of Occupationall Hygiene*, vol. 49(7):619-628, 2005.
40. BONASSA EMA. *Enfermagem em Terapêutica Oncológica*. 3^a ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
41. ACAMPORA A, CASTIGLIA L, SANNOLO N. A case study: Surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two italian hospitals. *Annals of Occupational Hygiene*, vol. 49(7): 611-618, 2005.
42. LARSON R, KHAZAELI MB, DILLON KH. A new monitoring method using solid sorbent media for evaluation of airborne cyclophosphamide and other antineoplastic agents. *Applied Occupational Health & Environment*, vol. 18(2):120-13,2003.
43. FAVIER B et al. Contamination of syringe plungers during the sampling of cyclophosphamide solutions. *J Oncol Pharm Practice*, vol. 11:1-5,2005.
44. MASON HJ, JONES K et al. Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Annals of Occupatiional Hygiene*, vol. 48(8):681-685, 2003.
45. LARSON R, KHAZAELI M B, DILLON KH. Development of an HPLC Method for Simultaneous Analysis of five Antineoplastic agents. *Applied Occupational Health & Environment*, vol. 18(2):109-119, 2003.

46. MICOLI G, MINOIA C et al. Determination of 5-Fluorouracil in environmental samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Journal of Chromatography B*, (750):25-32, 2001.
47. IARC - International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: pharmaceutical drugs. Lyon: FR, 2001.
48. McDIARMID MA, WATTS AM et al. Sampling for airborne fluorouracil in a hospital drug preparation area. *American J Hosp Pharmacy*, vol. 43, 1986.
49. SESSINK PJM, BOS RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. *Int Arch of Occup and Environ Health*. vol. 64(2):105-112, 1992.
50. SESSINK PJM, ANZION R et al. Assesmnt of Occupatinal Exposure of Pharmaceutical Plant Workers to 5-Fluorouracil. *Int Arch of Occup and Environ Health*, vol. 36(1), 1994.
51. CONNOR T H et al. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment center in Canada and the United States. *Am J Health-System Pharm*, vol. 56(14):1427-1432, 1999.
52. FLORIDIA L, COLOMBI A et al. Measurement of surface contamination from nucleoside analogue antineoplastic drugs by high-performance liquid chromatography in occupational hygiene studies of oncologic hospital departments. *Journal of Chromatography v.724 (2): 325-334,1999.*
53. SCHMAUS G, SCHIERL R, FUNCK S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health System Pharm*, vol. 59:956-961, 2002.

5 ARTIGO**MONITORING OF FLUOROURACIL RESIDUES IN CYTOTOXIC
DRUG-HANDLING ENVIRONMENTS**

Ricardo Gioda^{1,2}, Carmen Pilla², Helena Corleta^{1,3,4}, Edison Capp^{1,3,4}

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

²Central de Misturas Intravenosas, ³Serviço de Patologia Clínica, Unidade de Bioquímica e Imunoensaios, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

⁴Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Correspondence address:

Prof. Dr. Edison Capp

Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular

Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90 035-903 Porto Alegre, RS, Brazil

Tel. +55 51 3308 3559, Fax +55 51 3311 5699

e-mail: edcapp@ufrgs.br

ABSTRACT

The presence of cytotoxic drug residues on the handling environment has been evidenced in several studies. Identification of potential exposure routes to these drugs is important for adjust of protection measures. **OBJETIVE:** Using High Performance Liquid Chromatography-HPLC, this study suggests an analytical method for monitoring cytotoxic drugs, thus evaluating the contamination of fluorouracil (5-FU) in the handling environment of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA). **METHODS:** Samples were collected from surfaces, vials and gloves through *wipe test* technique and subsequent extraction and analysis in HPLC equipament with UV detection. **RESULTS:** In a 96 samples collected, 19,8% (19/96) have presence of 5-FU. In vials take of original package percentual was 22,2% (7/23). **CONCLUSIONS:** Study have demonstrated the feasibility of the method, which allows an adequately sensitive identification of potential contamination sources by 5-FU residues in the hospital departments, leading to an adjust the measures of protect in all phases of the contact with the cytotoxic drugs.

Keywords: Cytotoxics, Monitoring, Fluororacil

INTRODUCTION

The therapeutic strategy for cancer involves surgical interventions, radiotherapy, immunotherapy, hormones and chemotherapy, which can be together or separately applied. The most commonly used treatment is the antineoplastic chemotherapy; in addition, one or more drugs can be used in the form of treatment regimens, depending on the type and the stage of tumor.¹

The antineoplastic drugs comprehend a heterogeneous group of chemical substances that inhibit growth and/or the vital processes of tumor cells with tolerable toxicity for normal cells.²

Several reports on second malignancy of drugs in patients who underwent chemotherapy have occurred in the seventies, then demonstrating the probable carcinogenicity of such agents. This information was followed by the notion that these drugs could provoke health risks to the professionals exposed them.^{3,4}

In 1983, OSHA (Occupational Safety and Health Administration) started to organize the implementation of measures aiming to protect the health of workers exposed to cytotoxic agents, thus culminating in the Safe Handling Program - published in the American Journal of Hospital Pharmacy.⁵ In 1986, the same institution published a guidebook that describes the imminent risks to health professionals involved in handling, personal protective equipment (PPE), and the work techniques to be used. It is recommended the preparation of cytotoxics drugs in Biological Safety Cabinet (CSB) located in a specific area, usually in the pharmacy, and also the information and training of the workers involved.⁶

The main route of exposure to cytotoxics is the dermal contact, and it may occur during the preparation of pharmaceuticals, the opening of ampoules, in contact

with needles and syringes containing - or that contained - the substance, the transference of content from the ampoule to the vial, and the incorrect packaging of partially used vials. With the widespread use of BSC, air contamination became less common, usually remaining at levels below detection levels. At the drug administration period, the exposure is due to aerosol or direct skin-contact.²

Some of the potential contamination sources are the working surfaces⁷, air⁸, vials and equipment used in the preparation and handling.^{9,10} Drug residues can be present in the form of powder, liquid or aerosol, and may be inhaled or percutaneously absorbed.¹¹ All the sources can be liable to supervision through environmental monitoring.

Nowadays, the most common method use in the determination of antineoplastic agents in the environment is a high efficiency liquid chromatography with ultraviolet detection (HPLC-UV). This technique allows adequate detection under routine technical conditions.¹²

There is a variety of drugs used in daily handling routine, one of the first steps to be set is choosing the most important analytes, whereas the most toxic drugs (group I according to IARC) and the drugs most frequently manipulated are given priority.^{13,14}

Fluorouracil

Fluorouracil (5-FU) is an antimetabolite often used to treat gastrointestinal, lung, and breast tumors. It acts as an inhibitor of thymidylate synthase and needs to be converted into a false nucleotide, in order to inhibit DNA synthesis. Classified in category D in relation to risks in pregnancy and the group 3 of IARC (inadequate evidence of human or animal carcinogenicity), it is potentially teratogenic.¹³

Fluorouracil is the most frequently handled antineoplastic at Hospital de Clinicas de Porto Alegre used as the single agent, or combined with other antineoplastic agents, as part of treatment regimens.

The aim of this study was to establish a specific analytical method for the environmental monitoring of fluorouracil using HPLC-UV techniques, and evaluate the presence of drug residues in the handling environment of Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

METHODS

Study design

An observacional of prevalence study was performed.

Samples

For samples of the environment - considering an expected contamination percentage of 50% and a margin of error of 10 percentage points in a confidence level of 95% - 96 samples were required.

Materials

The filter paper used was branded Whatmann, 55mm diameter (Maidstone, Kent-England). For the standard solution, Fluorouracil and PA - Sigma Aldrich Chemical Company (Saint Louis, Missouri, USA) have been used. The drug analyzed in this study was Fluoracil, Libbs, São Paulo, Brazil.

Proceedings

For the collection of environmental samples, the *wipe test* technique was used: filter paper circles soaked in 100 μ L of destilated water were placed in contact with the object or the specified surface. The surfaces and objects examined were: sterile field for casing (used in the BSC), partially used vials, vials bottles removed from their original storage area, surgical gloves used for handling, whereas samples were collected from the outside and the inner side; workbench of preparation room, and vat used for storage of vials in use.

The samples were collected gloves at the end of the drug handling routine, as well as the in use field trials, benches, vat and bottles inside the handling room at Central de Misturas Intravenosas of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (CMIV/HCPA). Samples of the new medication vials were collected in the CMIV warehouse area. Each vial was gotten in their original packaging, which should be in good conditions and without evidences of breakage, leakage or humidity.

After collection, each sample was placed in a covered PVC test tube, and sent for analysis in the laboratory of Serviço de Patologia Clínica.

For the extraction of samples collected on filter paper 2 mL of distilled water were injected inside the tubes and placed under agitation in a Kline horizontal shaker, according to the procedure described by McDiarmid et al., with some modifications.¹⁵

The analysis of the solution after extraction was performed using the High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method with UV detection.¹⁶ Shimadzu equipment with UV/VIS SPD 10° detector operating in isocratic mode and manual injection – 200 mL loop – has been used. The column used for the chromatographic separation of 5-FU was the LiChrospher RP-18 Endcapped (250 mm x 4.6 mm). In the analysis of this drug, 0.05 M pH 4 sodium acetate with a flow rate of 1mL/min and a wavelength of 195 nm have been used as mobile phase.

In order to validate the method, recovery tests were conducted aiming at verifying the effectiveness of the extraction method of the samples. Tests regarding precision, linearity and quantification limit have also been conducted.

This study was approved by the Ethics Committee in Research of Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

RESULTS

During month of August, 2010 in Hospital de Clinicas de Porto Alegre, 379 in the 896 medical prescriptions assisted at the chemotherapy ambulatory contained 5-FU (42.3%), being this the cytotoxic drug the most used drug in the hospital.

The technique used to detect 5-FU in the drug-handling department its linearity demonstrated as shown in graph 1. In this graph, it is indicated the equation of the obtained line, as well as the correlation (R^2).

The accuracy test was performed using repeated dosage samples of analyte concentrations. A total of five doses in the same day, and during three consecutive days were conducted and mean values and variation coefficients were thereafter calculated. Data are presented in the tables 1.

The retention time of the sample was 6.4 minutes and the limit of quantification (LOQ) obtained by successive dilution of the sample containing defined 5-FU concentrations and without significant noise baseline was 0.5 μg (table 2).

The 5-FU recovery test) with collection through the *wipe test* technique was performed by applying a 0.1 mL standard solution with known concentrations on paper filter and the extraction was performed according to the technique used for the samples (table 3).

It was a found a total contamination percentage of 19.8% by 5-FU residues in the samples collected. The analysis of samples collected from the outer surface of the 5-FU vials in their original packages has revealed a contamination rate of 22.2% (7/23). A summary of results are there in table 4.

DISCUSSION

The strategy for research and environmental monitoring of cytotoxic residues should take into account representatives of the group of toxicologically most significant drugs and those more frequently handled¹³. In our study, the technique for environmental monitoring and validation tests for the 5-FU was conducted, as it was the most often used drug in routine.

Not much is known about the action mechanism of these carcinogenic substances, thereby not allowing to determine a safe exposure level in which no toxic effects were observed. It is therefore essential that exposure is kept at the lowest possible levels.¹⁷

The origins of modern chemotherapy date from the First World War, when mustard gas was used. In cases of poisoning, the hematologic and medullary toxicity was observed and described by Krumbhaar, in 1919. The following decades have witnessed the development of tests that culminated in the completion of clinical studies with nitrogenous mustard in the 1940s, and its subsequent clinical use.¹⁸

Yet, until the second half of twentieth century, the most effective treatments against cancer were surgery and radiotherapy. This perspective began to change at the end of the 1940s, as the studies by Sidney Farber were applied in the use of antimetabolite compounds in leukemia treatments. In 1958, after several efforts of the industry, it was finally possible to modify the chemical structure of nitrogen mustards by reducing the toxicity and increasing the selectivity, thereby synthesizing cyclophosphamide.^{19, 20} Purine and pyrimidine analogues and other antineoplastic classes were thereafter utilized.

With respect to handling risks, a meta-analysis carried out to assess – in the past three decades - the occurrence of acute toxic events, risks of developing cancer, and reproductive complications in women working with cytostatic drugs has revealed an increase in the number of miscarriages in this group, thereby finding no correlation in the other parameters evaluated.²¹ In another study by Shortbridge et al. in 1995, it was has found an association between menstrual dysfunctions and the handling of cytostatic drugs in nurses aged between 30 and 45 years.²²

The method chosen to the environmental monitoring of 5-FU was the high efficiency liquid chromatography with detection in the UV range. Apart from it originates from a sensitive and cost-effective technique; it is commonly available in analysis laboratories.¹⁶

The analysis results concerning the handling room surfaces such as benches in the preparation room may indicate the proper operation of CSB and HEPA filters (*high efficiency particle arrester*) and the pressurization of the room.¹³ In our study, only one sample result above the LOQ (out of thirteen samples examined) was found, thereby making it likely a contamination by contact with vials or syringes with drug residues, and less probable the airborne contamination, which would lead to a more homogeneous degree respecting the presence of residues in samples of the same surface.

Once the dermal contact is the main route of exposure to cytotoxic agents, the gloves are considered to be highly important. The protection offered by this PPE must take into account several factors. The permeability of the gloves used in handling cytostatics depends on the duration of exposure, glove thickness, type of material and chemical characteristics of drugs.²³ In the samples analyzed, no 5-FU residues were detected in the inner surface of gloves, even with positive results on

the outer face [27% -3/11]. In the handling routine of the service, two pairs of sterile latex surgical gloves are utilized.

The collection of samples was conducted by means of the method known as a *wipe test* for different sample types, including medicine vials. For the purpose of assessing the external contamination of vials, other methods are also reported, such as the immersion in solution and triple-rinsing of the external surface. All these different methods have satisfactorily recovered analyte.²⁴

Favier et al. have conducted a study analyzing the external contamination vials of 5-FU, cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide, doxorubicin and docetaxel vials by means of water immersion and rotation. All vials had contamination levels ranging from 0.5 ng to 2.4 g per vial. This study has demonstrated that the handling environment of cytotoxic agents might be contaminated with drug residues even in the absence of handling mistakes; also, it reveals that exposure may begin even before the reconstitution or dilution of the medicine vials.²⁵

In regard to this matter - on the industrial scope - the introduction of decontamination equipment and the use of protective sleeves could significantly decrease the contamination degree by antineoplastic agents in hospitals and medical clinics.²⁴ Yet, as evidenced in our study, the way the protective sleeve was utilized in handling the 5-FU vials has not provided a reliable protection.

Manufacturers of hazardous drugs such as antineoplastics should make all the efforts to provide vials safe from external contamination. Assuming that this is an out of reach matter, consumers should be warned of the possibility of contamination and the need to prevent exposure both in documents and reports and the product packaging.^{24,26} The contamination of drug vials found in our study was reported to the Pharmacovigilance System for later registration and referral to the management staff.

Finally, the results of environmental monitoring should be associated with the completion of biological monitoring,²⁷ in order to establish the extent of risks that workers are exposed, provided that reliable analytical methods can be available.

CONCLUSION

The HPLC/UV technique with the collection by means of *wipe test* has shown adequate sensitivity for 5-FU quantification, hence making it possible to identify the contamination level of surfaces and vials in the handling environment of cytotoxic drugs. The study has also indicated possible routes of exposure, thus reinforcing the need to use PPE and special attention to the possibility of contamination with drug residues in all phases of contact with the cytotoxic drugs.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) of the Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação - HCPA. Edison Capp is recipient of a research scholarship by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq.

REFERENCES

1. ALMEIDA JRC. Farmaceuticos em Oncologia: uma nova realidade. São Paulo: Atheneu, 2004.
2. MARTINS I, DELLA ROSA HV. Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos. Rev. Bras. Med. Trab. vol. 2:18-125, Abr./Jun. 2004.
3. POLOVICH M. Safe Handling of Hazardous Drugs. Online Journal of Issues in Nursing, vol. 9, n.3, Manuscript 5, 2004.
4. DONNER AL. Possible risk of working with antineoplastic in horizontal laminar flow hoods. American Journal of Health System Pharmacy, vol. 35, 1978.
5. STOLAR MH, POWER LA, VIELE CS. Recommendations for handling cytotoxic drugs in hospitals. Am J of Hosp Pharmacy, vol. 40:63-71, 1983.
6. OSHA - Occupational Health and Safety Administration. OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic drugs. Am J of Health-System Pharmacy, vol. 43:1193-1204, 1986.
7. ACAMPORA A, CASTIGLIA L, SANNOLO N. A case study: Surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two italian hospitals. Annals of Occupational Hygiene, vol. 49(7):611-618, 2005.
8. LARSON R, KHAZAELI M B, DILLON KH. A new monitoring method using solid sorbent media for evaluation of airborne cyclophosphamide and other antineoplastic agents. Applied Occupational Health & Environment, vol. 18(2): 20-13, 2003.

9. FAVIER B et al. Contamination of syringe plungers during the sampling of cyclophosphamide solutions. *J Oncol Pharm Practice*, vol. 11:1-5, 2005.
10. MASON HJ, JONES K et al. Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Annals of Occupational Hygiene*, vol. 48(8):681-685, 2003.
11. BONASSA EMA. *Enfermagem em Terapêutica Oncológica*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
12. LARSON R, KHAZAELI MB, DILLON KH. Development of an HPLC Method for Simultaneous Analysis of five Antineoplastic agents. *Applied Occupational Health & Environment*, vol. 18(2):109-119, 2003.
13. TURCI R, MINOIA C et al. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *Journal of Chromatography B*, vol. 789:169-209, 2003.
14. IARC. International Agency for Research on Cancer. *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: pharmaceutical drugs*. Lyon: FR, 2001.
15. McDIARMID MA, WATTS AM et al. Sampling for airborne fluorouracil in a hospital drug preparation area. *American J Hosp Pharmacy*, vol. 43, 1986.
16. MICOLI G, MINOIA C et al. Determination of 5-Fluorouracil in environmental samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Journal of Chromatography B*, (750):25-32, 2001.
17. PALAZZO S, BERNARDO G, DRAICCHIO F et al. Linee Guida per la tutela della salute e per la sicurezza dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali. *Med Lav*, vol. 85:255-264, 1996.

18. PAPAC RJ. Origins of Cancer Therapy. *Yale Journal of Biology and Medicine*, vol. 74:391-398, 2001.
19. BROCK N. Oxaphosphorine Cytostatics: Past-Present-Future. *Cancer Research*, vol. 49:1-7, 1989.
20. EMADI A.; JONES RJ; BRODSKI RA. Cyclophosphamide and Cancer: golden anniversary. *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 6:638-647, 2009.
21. DRANITSARIS G 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. *Journal of Oncology Pharm Pract*, vol. 11(2):69-78, 2005.
22. SHORTBRIDGE LA et al. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic agents. *Can Nurs*, vol. 18(6):439-44, 1995.
23. WALLEMACK P, FAVIER B et al. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. *Am J Health-System Pharm*, vol. 63:1-10, 2006.
24. CONNOR TH, SESSINK PJ Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new-vial cleaning techniques: results of three studies. *Am Journal Health-Syst Pharm*, vol. 62:475-784, Mar 2005.
25. FAVIER B, LATOUR JF et al. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Practice*, vol. 9:15-20, 2003.
26. TOUZIN K, LANGLOIS E, GALLANT C et al. Cyclophosphamide contamination observed of drugs vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. *Ann Occup Hyg*, vol.: 52(8):765-761, 2008.
27. ZIEGLER E, MASON HJ, BAXTER PJ. Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. *Occup Environ Med*, vol. 59:608-612, 2002.

Table 1

5-FU	Intra-day (5x)		Inter-day (3 d)	
	média	CV	média	CV
2,5 µg	2,4 µg	4,2 %	2,3 µg	5,9 %
5 µg	4,2 µg	2,2 %	4,1 µg	6,5 %
20 µg	18,3 µg	1,3 %	17,3 µg	6,0 %

Table 2

Parameters	
Linearidade (r ²)	0,9981
Range (µg/mL)	0,5 - 25
Inclination	- 4842,7
Time of retention	6,4 min
Intercept	7087,1
LOQ (µg/ml)	0,5

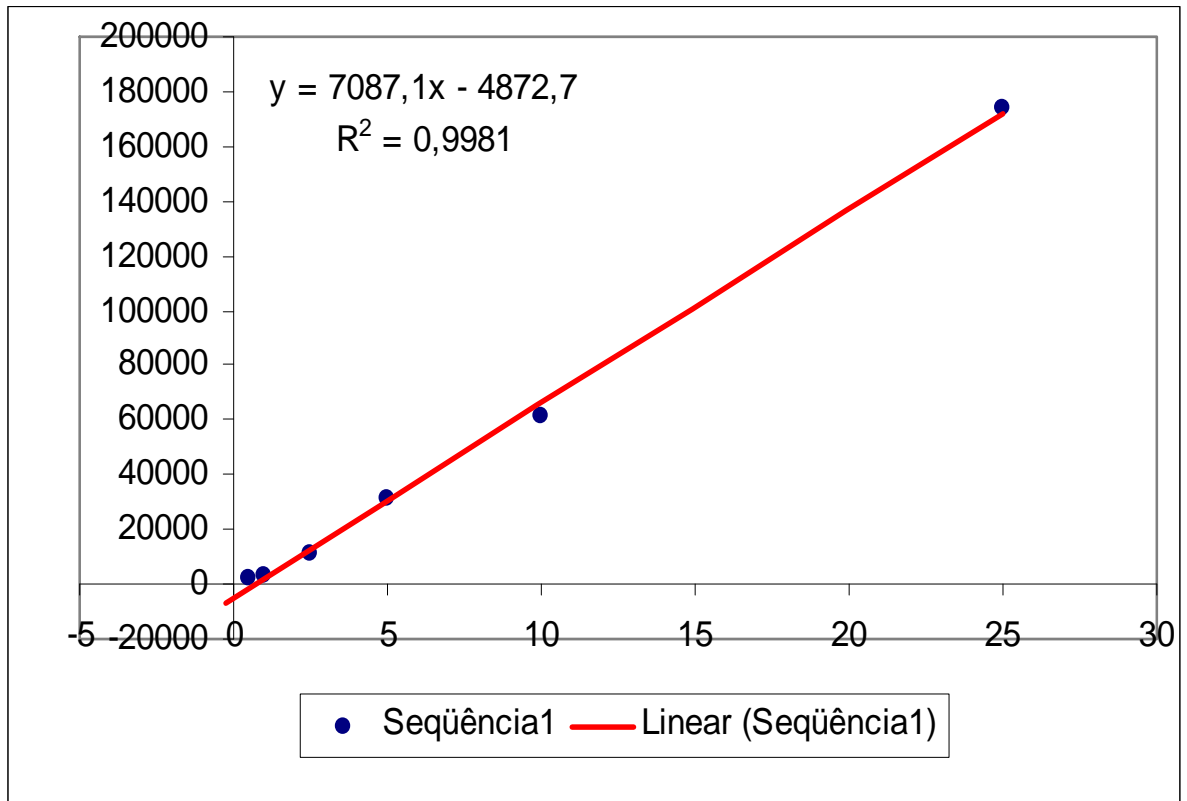
Table 3

5-FU (μg)	TR (%)
20 μg	85 %
10 μg	92 %
5 μg	95 %
2 μg	99 %
0.5 μg	106%

Table 4

Source	n	samples	Range of
		(>LOQ)	concentration
5-FU vials	23	7	0,67 - 90,6 µg
Storage vat	13	2	0,82 - 2,26 µg
5-FU in use vials	16	2	0,5 - 33 µg
Gloves (ext.side)	12	3	0,62 - 2,9 µg
Gloves (int. side)	08	0	-
Sterile field of BSC (100cm ²)	11	4	1 - 4,53 µg
Workbench of room (100cm ²)	13	1	8,2 - 22,6 µg
Total	96	19	

Figure 1



Legends:

Table 1. Accuracy Test

Table 2. Parameters

Table 3. Recovery of wipe test for 5-FU.

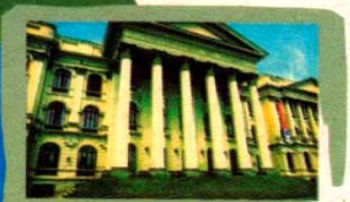
Table 4. Collected samples and results

Graph 1. 5-FU (*Sigma*) calibration curve – Theoretical concentration x AUFS –
Linearity tested between 0.5 and 25 µg/mL

6 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O método utilizado para monitorização ambiental de citotóxicos foi eficaz para a detecção de resíduos dos fármacos em estudo. Através da sua aplicação realizou-se quantificação do 5-FU, possibilitando verificar o nível de contaminação de superfícies em um determinado momento e indicando possíveis fontes de exposição. As informações obtidas sinalizam a necessidade de cuidados especiais, assim como a utilização de EPIs adequados não somente nas áreas restritas à manipulação, mas desde o recebimento desses fármacos nos estabelecimentos de saúde.

ANEXO 1. POSTER/PUBLICAÇÃO ANAIS DE CONGRESSO



V Congresso Brasileiro
de Farmacêuticos
em Oncologia
Curitiba 2010

Aprimorando conhecimentos em busca das melhores práticas.

**ANAIIS DO
CONGRESSO**

POSTERS PARA APRESENTAÇÃO ORAL

82

GESTÃO ESTRATÉGICA DA QUIMIOTERAPIA EM UMA OPERADORA DE PLANOS DE SAÚDE EM FORTALEZA-CE: A COLABORAÇÃO DO FARMACÊUTICO ONCOLÓGISTA

Autores: Henry Pablo Lopes Campos e Reis; Maria Lina de Mágalhães Nascimento; Danielle de Paula Magalhães; Joel Bezerra Vieira; Julio Cesar Pascoal Silva; Saulo Rodrigo Lucas Ribeiro

Introdução: O avanço da terapia oncológica tem repercutido em um incremento nos custos na assistência à saúde (Brust, 2008). Os quimioterápicos representaram o maior custo dentre o grupo de medicamentos na Unimed Fortaleza. Neste sentido, urge a adoção de estratégias que minimizem este alto impacto financeiro, nas quais o farmacêutico pode colaborar decisivamente.

Objetivos: Descrever a atuação do farmacêutico na gestão da quimioterapia de alto custo em uma operadora de planos de saúde em Fortaleza-Ce.

Metodologia: 1) Inserção do farmacêutico na equipe multidisciplinar de Auditoria Oncológica da Operadora (2008); 2) Recategorização pelo farmacêutico das classes dos medicamentos na Tabela de Produtos para corrigir anomalias na categorização dos mesmos; 3) Análise mensal da representatividade financeira da tríade: quimioterápico-protocolo-hospital no custo com medicamentos utilizando a curva ABC de gestão financeira; 4) Adoção das medidas de custo-minimização; 5) Análise dos impactos usando planilhas em Excell®.

Resultados: A análise da Tabela de Produtos mostrou que 154 dos 311 quimioterápicos e análogos estavam categorizados de forma equivocada, gerando uma menor acurácia no momento da análise dos custos. A Curva ABC, mostrou que 31,09% (37) antineoplásicos pertenciam à classe A. Com a ação farmacoeconômica, implantou-se a partir de Out/2008 o pagamento por miligramagem ao invés do frasco inteiro dos medicamentos (Pemetrexede, Bevacizumabe, Doxorubicina, Irinotecano, Oxaliplatina, Cetuximab, Ifosfemida, Rituximab, Bortezomibe, Paclitaxel). Esta medida gerou uma expressiva economia (R\$ 2.530.914,11) no período de outubro/2008 a dezembro/2009 sem nenhum prejuízo da qualidade prestada. Outra estratégia para minimização de custos foi a mudança da administração de Ácido Zoledrônico, Alfapecinterferona, Fulvestranto, Goserelina, Filgrastina e Interferon para o home care próprio, repercutindo em uma redução de R\$ 569.072,95.

Conclusão: A atuação estratégica do farmacêutico na gestão da quimioterapia de alto custo na Unimed Fortaleza apresenta-se como importante ferramenta na racionalização de custos associado a uma assistência multidisciplinar e de qualidade.

95

A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA NA PROFILAXIA CIRÚRGICA DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS DO HOSPITAL A.C.CAMARGO

Autores: Adriana Baptista da Cruz Löffel; Daniela Pissato Menfre; Cristiane Araújo Freitas Moraes; Adriana Concuruto; Ivan Avelino França e Lima; Eliana Guadalupe Morganti do Lago; Edna Akemi Kato Tanaka

Introdução: Os antimicrobianos são capazes de eliminar e/ou suprimir o crescimento de microorganismos, podendo ser utilizados com finalidades profilática ou terapêutica nos tratamentos sistêmicos e a facilidade na sua utilização pode contribuir para o uso inadequado e aumento na formação de cepas multibacterianas. Tendo em vista que este trabalho se remete a pacientes oncológicos, considerados críticos do ponto de vista imunológico, o cumprimento dos protocolos de profilaxia cirúrgica de antimicrobianos é de extrema relevância.

Objetivos: Garantir o uso racional dos antimicrobianos através do cumprimento dos protocolos de profilaxia cirúrgica em pacientes oncológicos e demonstrar a importância da atuação multidisciplinar na análise técnica das prescrições médicas.

Metodologia: Foram analisadas prescrições de pacientes que realizaram cirurgia e antimicrobiano profilático, de acordo com os protocolos padronizados pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, no período de março a junho de 2009. Dentre os 8 protocolos adotados nesta Instituição, o de maior incidência nesse período foi o de cefazolina e o foco passou a ser esse antimicrobiano. No período seguinte, de julho a setembro 2009, de acordo com o protocolo instituído de 2g(150mg/kg) de cefazolina EV na indução e 1g (25mg/kg) 8/8h até 24h para cirurgias consideradas potencialmente contaminadas, foram analisadas 100% das prescrições médicas.

Resultados: Observou-se que num total de 1846 prescrições médicas com uso de cefazolina avaliadas no período de julho (523), agosto (518) e setembro (708) de 2009 obtivemos 26%, 62% e 88% de utilização correta do protocolo, respectivamente. O aumento dos índices é devido ao trabalho em conjunto da atuação do Farmacêutico Clínico, promovendo o uso racional do antimicrobiano.

Conclusão: Observa-se que a interdisciplinaridade é essencial para alcançar bons resultados e garantir a segurança terapêutica. Os dados demonstrados asseguram que é possível adotar o critério de antimicrobianos para análise técnica de prescrição médica e promover o tratamento efetivo e uso racional desses medicamentos.

180

MÉTODO DE DETECÇÃO DE RESÍDUOS DE FLUOROURACILA EM AMBIENTE DE MANIPULAÇÃO DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS

Autores: Ricardo Soares Giuda; Carmen Pilla; Helena Corleta; Edison Capp

Introdução: A presença de resíduos de fármacos citotóxicos no ambiente de manipulação tem sido demonstrada em diversas publicações. A identificação de potenciais fontes de contaminação é importante para adequar as medidas de proteção. Como existe uma variedade de fármacos utilizados diariamente na rotina de manipulação, um dos primeiros passos seria a definição dos analitos mais importantes, sendo priorizadas as drogas mais tóxicas (grupo I de acordo com a IARC) e as drogas manipuladas com maior frequência (ex. fluorouracila).

Objetivos: O objetivo deste trabalho é estabelecer um método analítico específico para monitorização ambiental de fármacos citotóxicos (no caso Fluorouracila) utilizando técnicas de HPLC, a fim de avaliar a presença de resíduos de fármacos no ambiente de manipulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Metodologia: Foi utilizada a técnica de wipe test, com a coleta de material nas áreas de manipulação do HCPA, através de círculos de papel-filtro umedecidos em água e armazenados em tubos de ensaio com tampa. Este material então é encaminhado ao laboratório de pesquisa, para posterior extração e análise através de HPLC. Utilizou-se equipamento Shimadzu, operando no modo isocrático, equipado com uma coluna Lichrospher RP-18 e utilizando-se como fase móvel Acetato de sódio 0,05M pH 4. A leitura é realizada no comprimento de onda de 260nm.

Resultados: O resultado das análises demonstrou até o momento a viabilidade do método, permitindo o estabelecimento de limites de detecção adequados, a realização de curvas-padrão e níveis aceitáveis de recuperação do analito.

Conclusão: A técnica de wipe test e análise através de HPLC demonstraram ser um método adequado e com reprodutibilidade na análise da contaminação do ambiente de manipulação por resíduos de Fluorouracila, além de permitir uma avaliação da efetividade das medidas de descontaminação e limpeza do ambiente, fornecendo o nível de contaminação em um determinado momento.

187

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DOS EXTRATOS DE FOLHAS E BULBOS DO ALLIUM TUBEROSUM

Autores: Rodrigo Luis Taminato; Mônica de Oliveira Santos; Carla Rosane Mendanha da Cunha; Marcelo do Nascimento Gomes; Vera Lúcia Garcia Rehder

Introdução: Na medicina popular, o gênero *Allium* inclui mais de 600 espécies encontradas em regiões da Europa, América do Norte, África e Ásia. A maioria possui aroma e odor característicos, sendo utilizadas como hipocolesterolêmico, antigripal e antimicrobiano. Estudos das propriedades de *Allium* spp. como antifúngico são conduzidos. Dentre as espécies de *Allium* spp., o *A. tuberosum* Rottl. ex Spreng (Liliaceae) (Nirá) pertence a mesma família do alho, cebola e alho-poró. É utilizado como erva medicinal para muitas disfunções.

Objetivos: Avaliar a atividade antiproliferativa dos extratos de folhas e bulbos do *Allium tuberosum*.

Metodologia: Os óleos essenciais das folhas e bulbos de *A. tuberosum* obtidos por hidrodestilação em sistema do tipo Clevenger, reextraídos com éter, éster e diclorometano e avaliados. As fases aquosas ou hidrolatos foram extraídas com diclorometano, obtendo-se o OB (óleo essencial dos bulbos) - 810 mg (0,12%) e o OF (óleo essencial das folhas) - 750 mg (0,15%). O extrato diclorometânico obtido dos bulbos - EB, obtido em sistema Ultra-Turrax, apresentou rendimento 3,28% (497 mg). O ensaio de atividade antiproliferativa "in vitro", utilizou-se 8 linhagens de células tumorais humanas: melanoma (UACC.62), mama (MCF-7), mama resistente (NCI.ADR), pulmão (NCI460), ovário (OVCAR), próstata (PC03), cólon (HT29) e renal (786). Foram plaqueados 100 microlitros de células em meio RPMI-1640 /SFB/gentamicina, nas suas respectivas densidades de inoculação em placas de 96 compartimentos; foram incubadas por 24 horas a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂ e 100% de umidade. Após 24h, foram adicionadas as amostras nas concentrações de 250, 25, 2,5 e 0,25µg/mL, diluídas em RPMI-1640 /SFB/gentamicina.

Resultados: Comparado com o controle doxirubicina, os extratos obtidos dos bulbos com éter e folhas com éster tiveram uma excelente atividade antiproliferativa em linhagens de células tumorais renais (786).

Conclusão: Extratos do bulbo com éter e folhas com éster demonstraram ter atividade antiproliferativa significativa em células tumorais renais (786).



3º Prêmio DENDRIX de Incentivo à Pesquisa Farmacêutica

Aprimorando conhecimentos em busca das melhores práticas.

Certificamos que **Ricardo Soares Gioda** foi classificado como **melhor trabalho do 3º Prêmio DENDRIX de Incentivo à Pesquisa Farmacêutica** pela apresentação do trabalho **Método de detecção de resíduos de fluorouracila em ambiente de manipulação de fármacos citotóxicos**
Curitiba, 16 a 18 de abril de 2010.

William Rotea Junior

30ª SEMANA CIENTÍFICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

GALACTOSEMIA CLÁSSICA: EXPERIÊNCIA DE 22 ANOS DE DIAGNÓSTICO

ANDRESSA GOMES; GIORGIA MARASCA; FERNANDA BENDER; FERNANDA MEDEIROS; RÉGIS GUIDOBONO; KRISTIANE MICHELIN-TIRELLI; JUREMA DE MARI; MARLI CAMELIER; MARCELLE CARNIEL; ROBERTO GIUGLIANI; MAIRA BURIN

INTRODUÇÃO: A galactosemia é um erro inato do metabolismo dos glicídeos. A galactosemia clássica é a forma mais frequente, sendo um quadro com alta mortalidade e morbidade causada pela deficiência da galactose-1-fosfato-uridil-transferase (GALT). **OBJETIVO:** Revisar e relatar os dados clínicos, bioquímicos e procedência dos pacientes diagnosticados com Galactosemia Clássica no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do SGM/HCPA. **MATERIAIS E METODOS:** Levantamento de dados referentes aos pacientes que tiveram o diagnóstico de galactosemia clássica no período de 1988 a 2010. Foram analisadas informações quanto ao sexo, idade de diagnóstico, procedência do paciente, dados clínicos e bioquímicos. **RESULTADOS E CONCLUSÕES:** Dos 78 pacientes diagnosticados, 39 são do sexo masculino e 37 do sexo feminino. Destes, 28 pacientes são procedentes do Rio Grande do Sul. A idade do diagnóstico variou de 1 mês a 14 anos. Os sinais clínicos mais frequentes eram: vômitos, icterícia, hepatomegalia e baixo ganho ponderal. Os valores da atividade da GALT variaram de 0 a 15 mmol/h/g Hb (valor de referência: 37 a 66). A alta atividade residual da GALT observada em alguns pacientes pode ser justificada pela ocorrência de formas variantes. Tivemos 3 pacientes com um resultado falso negativo na primeira análise da GALT, posteriormente confirmados como positivos, o que decorreu de transfusões de sangue prévias ao primeiro exame. Esta experiência indica a importância da pesquisa de galactosemia em crianças agudamente enfermas, e a necessidade do laboratório receber informações clínicas relevantes (como a realização prévia de transfusão de sangue). A inclusão desta condição no programa de triagem neonatal permitiria um tratamento precoce que poderia ser decisivo para salvar a vida do paciente.

ESTUDO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO OSELTAMIVIR EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE GRIPE A

MARISA BOFF COSTA; PAULO D. PICON, RAFAEL V. PICON, LUCIA FENDT, MAURÍCIO SUKSTERIS, INDARA C. SACCILOTTO, MARIA DE LOURDES Q. GONÇALVES, SIMONE DALLA POZZA MAHMUD, RICARDO KUCHENBECKER E FRANCISCO PAZ

A epidemia de influenza A (H1N1) expandiu-se rapidamente do México para o mundo inteiro, sendo declarada pandemia pela OMS, dois meses após o aparecimento dos primeiros casos. O único tratamento específico conhecido, respaldado por evidências recentes, é o uso de inibidores da neuraminidase, tais como, zanamivir e oseltamivir, dos quais apenas o último está disponível no Brasil. Para enfrentamento da pandemia, o Ministério da Saúde determinou a produção de cápsulas junto ao laboratório farmacêutico público Far-Manguinhos e aos Estados a produção da solução. A falta de estudos conclusivos sobre a segurança do oseltamivir, assim como a ausência de experiência clínica com ambas as formulações produzidas no Brasil justificam a necessidade de mais investigações. **OBJETIVO:** Caracterizar a ocorrência de eventos adversos ao oseltamivir em solução (19,7mg/mL) ou em cápsulas (75mg) produzidos pela Indústria Farmacêutica Nacional. **METODOS:** Foram incluídos indivíduos de todas as idades com diagnóstico provável ou confirmado de gripe A atendidos no HCPA que receberam prescrição médica de Fosfato de oseltamivir. A coleta de dados foi baseada em entrevista inicial e para o acompanhamento dos sintomas o sujeito de pesquisa preencheu um diário ou respondeu ao questionário por telefone durante cinco dias. **RESULTADO:** Quando comparados o escore basal ao do final do tratamento, ambos os grupos apresentaram importante redução do escore total de sintomas. A análise do diário do paciente, nos dias subsequentes à inclusão, demonstrou que o escore dos sintomas apresentou diminuição gradativa à medida que os dias passaram. Ao avaliarmos os eventos adversos, segundo a forma farmacêutica (Solução ou Cápsula), foi possível constatar que o escore de eventos adversos não apresentou diferença significativa entre os grupos em nenhum momento do tratamento ($p=0,88$). **CONCLUSÃO:** A remissão dos sintomas gripais ocorreu de forma homogênea nas amostras estudadas e não foi diferente nos adultos ou crianças.

REDUÇÃO DE CUSTOS E ESTOQUE ATRAVÉS DA IMPLANTAÇÃO DO PROCESSO DE DOSE UNITÁRIA

CAMILA PEREIRA MENEZES; LENISE PETTER FRANCESCONI, VALÉRIA GOMES DA ROSA, SHIRLEY FROSI

INTRODUÇÃO: A dispensação através da dose unitária de soluções orais permite além da segurança associada à oferta na dose adequada, o débito real em conta do que foi administrado e a melhoria geral da assistência. Além disso, a unitarização de líquidos orais permite a checagem final apropriada, reduzindo os riscos de erro na administração dos medicamentos. Com isso, elimina-se o desperdício, evitando a quantidade excessiva de medicamentos nas unidades de internação e diminui vencimentos. Além dessas melhorias para o paciente e para enfermagem, o processo de dose unitária auxilia no processo de gerenciamento de estoque de soluções orais, possibilitando a compra de apresentações com volume maior com conseqüente diminuição de custos e estoque. **OBJETIVOS:** reduzir os custos e estoque de soluções orais através da substituição das apresentações padronizadas na farmácia central de um hospital privado de grande porte de Porto Alegre. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma pesquisa das apresentações disponíveis no mercado das soluções orais fracionadas através das ferramentas da internet e livros da área da farmácia. O valor das diferentes apresentações foi pesquisado no Brasil e, através do consumo nos últimos três meses, foi realizada uma estimativa de redução de custos anual. **RESULTADOS E CONCLUSÕES:** a implantação do sistema de distribuição por dose unitária de soluções orais na instituição apresentou impactos positivos importantes, com redução total de 25% no custo com a aquisição de soluções orais com volume maior, quando comparadas com as apresentações padronizadas na instituição. A dose unitária em hospitais traz economia tanto para o paciente quanto para o hospital, otimiza recursos e diminui gastos com medicamentos, possibilitando um melhor gerenciamento de estoque.

MONITORIZAÇÃO DE RESÍDUOS DE FLUORURACILA EM AMBIENTE DE MANIPULAÇÃO DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS

RICARDO SOARES GIODA; CARMEN PILLA; HELENA VON EYE CORLETA; EDISON CAPP

Introdução: A presença de resíduos de fármacos citotóxicos no ambiente de manipulação tem sido demonstrada em diversas publicações. A identificação de potenciais fontes de exposição é importante para que sejam adequadas as medidas de proteção. **Objetivo:** Estabelecer um método específico para detecção ambiental de fármacos citotóxicos utilizando técnicas de HPLC e monitorizar a presença de resíduos de fluoruracila (5-FU) em superfícies no ambiente de manipulação destes fármacos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Material e**

30ª SEMANA CIENTÍFICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Métodos: Foi utilizada a técnica de wipe test com a coleta de material nas áreas de manipulação HCPA, através de círculos de papel-filtro umedecidos em água e colocados em tubos de ensaio com tampa. Estes foram encaminhados ao laboratório de pesquisa do Serviço de Patologia Clínica, para posterior extração e análise da solução obtida através de HPLC. Utilizou-se equipamento Shimadzu, operando no modo isocrático, equipado com coluna Lichrospher RP-18 e fase móvel Acetato de sódio 0,05 M pH4. A leitura foi realizada no comprimento de onda de 260 nm. Foram recolhidas amostras de superfícies como capela de segurança biológica, frascos de medicamento, luvas e áreas de armazenamento (n=96). **Resultados:** O método até o momento mostrou-se viável, permitindo o estabelecimento de limites de detecção adequados (0,5 mcg), a realização de curvas-padrão e níveis aceitáveis de recuperação do analito. **Conclusão:** A técnica de wipe test e análise através de HPLC demonstraram ser um método adequado e com reprodutibilidade na análise do ambiente por resíduos de 5-FU, permitindo a identificação de potenciais rotas de exposição e também avaliar a efetividade das medidas de descontaminação e limpeza, além de fornecer os níveis de resíduos em um determinado momento.

IMPLANTAÇÃO DE DOSE UNITÁRIA DE SOLUÇÕES ORAIS EM HOSPITAL PRIVADO DE PORTO ALEGRE

LENISE PETTER FRANCESCONI; CAMILA PEREIRA MENEZES, VALÉRIA GOMES DA ROSA, SHIRLEY FROSI

INTRODUÇÃO: Dose unitária é a distribuição ordenada dos medicamentos na apresentação, via de administração, aprazamento e dose específica prescrita para o paciente. Nesse processo podem ser avaliados diversos aspectos, tais como: erros de medicação, interações medicamentosas, reações adversas, acondicionamento dos fármacos, além de proporcionar à instituição um processo que seja financeiramente viável e oferecer recursos ao farmacêutico para melhor integrar-se à equipe de saúde. **OBJETIVOS:** implantar o processo de dose unitária de soluções orais em um hospital privado de grande porte, objetivando aumentar a segurança para o paciente; reduzir erros de dispensação; racionalizar a distribuição e administração de medicamentos, reduzir custos com medicamentos e manter um controle de estoque mais eficaz e eficiente. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Adequar a área de produção segundo a RDC 67/2007, capacitar os colaboradores e realizar adaptações no sistema operacional adequando-o para o processo. Para a produção são necessários relatórios de prescrição, dosadores orais, etiquetas de identificação e alerta, embalagens diferenciadas e relatórios de produção. O acompanhamento do processo se dá através de indicadores de desempenho com validação farmacêutica prévia da prescrição médica e avaliação de doses devolvidas. **RESULTADOS E CONCLUSÕES:** a implantação da dose unitária de soluções orais apresentou inúmeras vantagens: garantia da validação farmacêutica prévia à dispensação, minimização dos índices de desperdício, redução da oferta de doses unitárias de soluções orais nas unidades de internação e redução de custos para o tratamento, que são parâmetros indispensáveis no contexto da farmácia hospitalar no que diz respeito ao uso racional de medicamentos e garantia de segurança para o paciente.

SUSCETIBILIDADE DE TROFOZOÍTOS DE CEPAS E ISOLADOS DE ACANTHAMOEBA FRENTE A SOLUÇÕES MULTIUSO PARA LENTES DE CONTATO

ANA PAULA COSTA DE AGUIAR; CAROLINE DE OLIVEIRA SILVEIRA, MARILISE BRITTES ROTT

Acanthamoeba é uma ameba de vida livre (AVL) cosmopolita de ampla distribuição no meio ambiente. São potencialmente patogênicas, conhecidas como patógenos oportunistas ou amebas anfizoicas (habilidade de viver dentro e fora de um hospedeiro). A ceratite causada por este protozoário tem demonstrado um crescimento significativo, principalmente nos usuários de lentes de contato. O objetivo do trabalho foi investigar a suscetibilidade de trofozoitos de cepas ATCC (*Acanthamoeba polyphaga*, T4 e Neff) e um isolado ambiental de *Acanthamoeba* (PT5) frente a duas soluções multiuso para conservação e limpeza de lentes de contato, amplamente utilizadas, nos intervalos de tempo de 4h e 24h usando o soro fisiológico como controle negativo. Os resultados mostraram que os trofozoitos de todas as cepas padrão foram resistentes, sobrevivendo à exposição às soluções nos intervalos testados, enquanto os trofozoitos do isolado ambiental apresentaram suscetibilidade. É de grande importância testes de eficácia de soluções de limpeza contra *Acanthamoeba*, visto que este protozoário pode ser responsável por grave doença visual e perda de visão.

ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS DOS GENES *GSTM1*, *GSTT1* E *GSTP1* EM AMOSTRA DE PACIENTES COM CARCINOMA COLORRETAL DO RIO GRANDE DO SUL

POLIANA LEOPOLDINO ANSOLIN; DANIEL C. DAMIN E CLÁUDIO O. P. ALEXANDRE

Introdução: As glutatona S-Transferases *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* são enzimas da segunda fase de biotransformação que atuam na destoxificação de uma ampla variedade de agentes exógenos incluindo os carcinógenos. Os genes *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* são polimórficos em humanos e suas variantes têm sido associadas, em algumas populações, ao aumento dos riscos de neoplasia, entre elas o carcinoma colorretal. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo investigar a relação entre a presença dos polimorfismos dos genes *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* e o desenvolvimento de carcinoma colorretal em uma amostra de pacientes do Rio Grande do Sul. **Material e Métodos:** Neste estudo caso-controle, analisamos os polimorfismos nos genes *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* por PCR multiplex e RFLP, em biópsias de carcinoma colorretal (CCR) obtidas de pacientes do Rio Grande do Sul. A amostra foi constituída por 50 biópsias de pacientes com carcinoma colorretal, obtidas no período de 2003 a 2005 junto ao Serviço de Coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Resultados:** Não houve associação entre a presença do polimorfismo nos genes *GSTM1* (0/0), *GSTT1* (0/0) e *GSTP1* (Ile/Val; Val/Val) e o aumento no desenvolvimento de Câncer colorretal (OR=1,94 IC: 0,86-4,3), (OR=1,0 IC=0,40-2,4) e (OR=0,69 IC: 0,3-1,6; OR=0,58 IC: 0,16-2,0) respectivamente. **Conclusões:** Nossos resultados não confirmam a ocorrência de associação específica entre os polimorfismos *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* analisados de modo independente como em conjunto, com o desenvolvimento do carcinoma colorretal numa amostra da população do Rio Grande do Sul.

30ª Semana

Científica

do Hospital de Clínicas
de Porto Alegre

Três décadas comprometidas com ensino e pesquisa

04 a 08 de outubro de 2010

Certificado

Certificamos que o trabalho " Monitorização de resíduos de Fluoruracila em ambiente de manipulação de fármacos citotóxicos", dos autores - Ricardo Soares Gioda; Carmen Pilla; Helena von Eye Corleta; Edison Capp, recebeu Menção Honrosa de melhor pôster da 30ª Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no dia 04/10/2010.



Prof^ª. Nádine Clausell
Coordenadora do GPPG



Prof^ª. Gisele Gus Manfro
Coordenadora da Semana Científica

Porto Alegre, 08 de outubro de 2010.

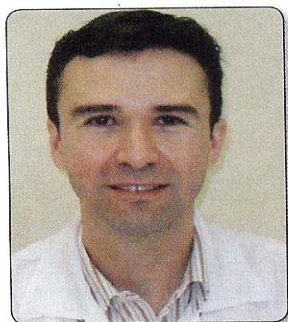


Prof. Amâncio Vieira de Macedo Neto
Presidente do Hospital de Clínicas

ANEXO 2. ARTIGO PUBLICADO

FARMÁCIA EM ONCOLOGIA

MÉTODO DE DETECÇÃO DE RESÍDUOS DE FLUOROURACILA EM AMBIENTE DE MANIPULAÇÃO DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS

Ricardo Gioda¹, Carmen Pilla, Helena Corleta e Edison Capp

Ricardo Gioda

RESUMO

A presença de resíduos de fármacos no ambiente de manipulação tem sido demonstrada em diversas publicações. Neste estudo buscou-se estabelecer um método analítico que viabilize a monitorização de citotóxicos (Fluorouracila) no ambiente, utilizando para este fim a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – HPLC, com amostragem através da técnica de wipe test. Os resultados obtidos demonstraram a viabilidade do método, permitindo estabelecer em níveis adequados a presença de resíduos do fármaco no ambiente em um determinado momento.

INTRODUÇÃO

No universo da saúde do trabalhador deve ser considerado todo fator nocivo que proporciona condições desfavoráveis à saúde¹.

Mesmo com a utilização de medidas de proteção adequadas é improvável esperar que a exposição aos fármacos citotóxicos seja completamente eliminada. A educação e o treinamento dos trabalhadores, bem como o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) são os principais aspectos na diminuição dos riscos de exposição². A principal rota de exposição a citotóxicos é o contato dérmico e pode ocorrer em situações como derramamentos, respingos, quebra de frascos e ampolas e contato com superfícies contaminadas.

A presença de resíduos de fármacos em superfícies tem sido mostrada em diversas publicações. Locais como o interior da câmara de fluxo, bancadas, pisos, são fontes potenciais de contaminação. Em adição a essas fontes potenciais de contaminação, estudos demonstraram que a superfície externa dos frascos que contém os medicamentos está frequentemente contaminada pelos seus resíduos⁴.

Estudos foram realizados com trabalhadores que administravam e/ou manipulavam anti-neoplásicos, utilizando-se a monitorização biológica para demonstrar os riscos de exposição ocupacional relacionados ao manuseio destes agentes. Com base nos resultados obtidos concluiu-se que há uma correlação positiva entre tempo de exposição aos citostáticos e frequência de troca de cromátides-irmãs, um indicador de exposição a substâncias mutagênicas⁵.

¹- Farmacêutico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Especialista em Farmácia Hospitalar (IAHCS/PUC) e aluno do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS.

A identificação de potenciais fontes de contaminação torna-se importante ao possibilitar uma proteção adequada a fontes de risco conhecidas. Entre os métodos de avaliação da exposição está o emprego do wipe test, que possibilita coletar amostras de superfícies e em objetos, nos locais de preparo e administração de fármacos⁷.

Atualmente diversos métodos analíticos têm sido validados com capacidade para avaliar possíveis contaminações do ambiente de trabalho, além de permitirem a monitorização da exposição biológica do trabalhador. Esses métodos são importantes na identificação de potenciais rotas de exposição e também como uma avaliação das medidas de descontaminação e limpeza, dos equipamentos de proteção individuais (luvas, aventais) e coletivos (capela de segurança biológica) fornecendo o nível de contaminação em um determinado momento¹⁴.

Como existe uma variedade de fármacos utilizados diariamente na rotina de manipulação, um dos primeiros passos a serem tomados é a definição dos analitos mais importantes, sendo priorizadas as drogas mais tóxicas (Grupo I/IIARC)¹¹ e as drogas manipuladas com maior frequência, caso da Fluorouracila⁷.

A Fluorouracila é um agente antineoplásico da classe dos antimetabólitos, utilizado isoladamente ou em combinação com outros fármacos em esquemas terapêuticos para o tratamento do carcinoma de mama, cólon, cabeça e pescoço e outros tipos de tumores. É considerado um medicamento perigoso, necessitando a utilização de precauções para manipulação e descarte¹⁵.

O objetivo deste trabalho é estabelecer um método analítico específico com capacidade para monitorização ambiental de 5-FU no local de manipulação de fármacos citotóxicos.

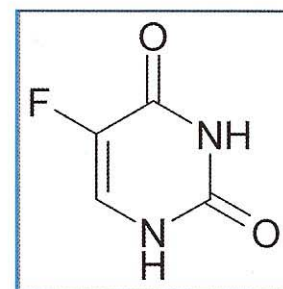


Figura A. Estrutura química da Fluorouracila (5-FU)

MÉTODO

As amostras utilizadas para o desenvolvimento do procedimento seguiram a técnica de Wipe Test: círculos de papel filtro foram umedecidos em água deionizada (100µL) e/ou solução padrão de diferentes concentrações de 5-FU (Sigma® PA) e armazenados em tubo de ensaio fechado, em temperatura ambiente por até 48 h, na Unidade de Bioquímica e Imunoensaios do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS, local de realização das análises.

A seguir era realizada a extração adicionando-se 2 mL de água deionizada aos tubos de ensaio contendo as amostras e agitação por 30 minutos em agitador horizontal. A solução obtida era injetada em equipamento de HPLC da marca Shimadzu com detector UV/VIS, em sistema isocrático, injeção manual, coluna Lichrospher RP-18 Endocapada 100A (250 mmx4,6 mm),

fase móvel Acetato de sódio 0,05 M pH 4,0. A leitura foi realizada em 195 nm.

RESULTADOS

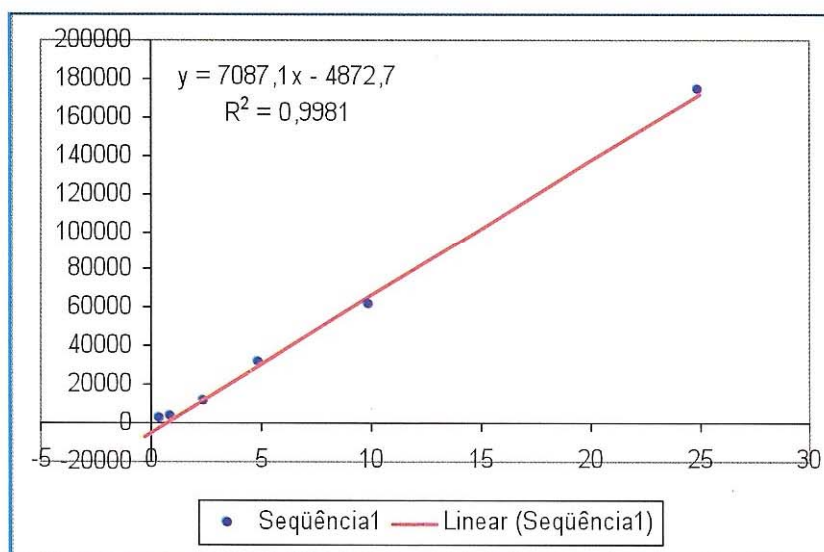


Figura 1. Curva de calibração do 5-FU. Linearidade obtida através de seis pontos (0,5 a 25 µg/ml)

O Limite de Quantificação (LOQ) obtido para o analito foi de 0,5 μg e a recuperação do 5-FU através da técnica de wipe test com posterior extração encontra-se na tabela 1 ao lado:

CONCLUSÃO

O método mostrou sensibilidade adequada para a quantificação de Fluorouracila. Seu emprego pode ser possível na análise de amostras recolhidas no ambiente de manipulação de citotóxicos, possibilitando fornecer níveis

Tabela 1.	
RECUPERAÇÃO	
5-FU (μg)	TR (%)
20	85
10	92
5	95
2,5	99
0,5	106

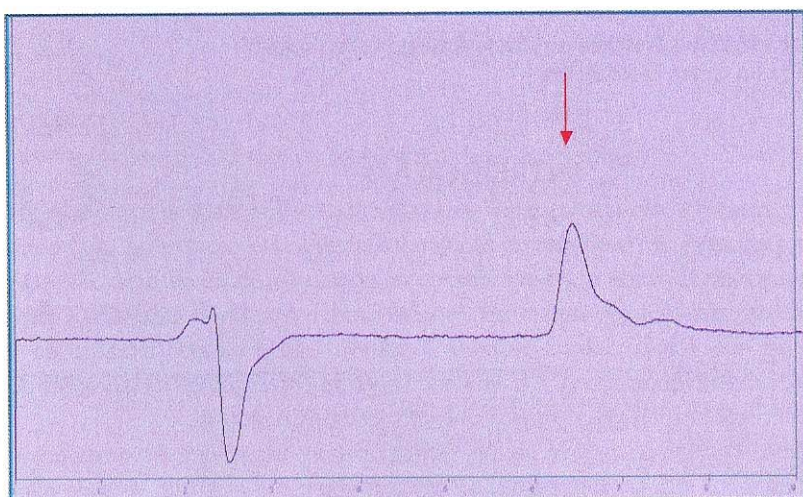



Figura 2. Pico de uma concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$ de 5-FU em cromatograma (Unid. de Absorbância x tempo). Tempo de retenção da amostra: 6,4 min.

de contaminação por resíduos de fármacos no ambiente em um determinado momento, bem como permitir uma avaliação das medidas de descontaminação e limpeza utilizadas. 

Agradecimento:

Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS - FIPE/HCPA.

Endereço para correspondência:

Ricardo Gioda

E-mail: rgioda@hcpa.ufrgs.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mendes R. Patologia do trabalho. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu 642 p., 1995.
- Turci R.; Minoia A. C. et al. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicol Letters* v.134: p. 57-64, 2002.
- Martins I.; Della Rosa H.V. Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos. *Rev. Bras. Med. Trab.* vol.2 : p.118-125, Abr-jun 2004.
- Connor T.H.; Sessink P.J. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new cleaning techniques: results of three studies. *Am Journal Health-Syst Pharm* v. 62: p.475-784, Mar 2005.
- McDiarmid M.A. et al. Baseline and phosphoramide mustard-induced sister-chromatid exchanges in pharmacists handling anti-cancer drugs. *Mut Res* v.279:199-204, 1992.
- Sessink P.J.M et al. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann of Occupational Hygiene* v. 49, n. 7 p 619-628, 2005.
- Turci R. et al. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *Journal of Chromatography B* v.789 p.169-209, 2003.
- Alcântara A.; Martins I. Liquid chromatographic method for simultaneous determination of five antineoplastic drugs. *Lat. Am. J. Pharm.* v. 28 (4) p. 525-530, 2009.
- Larson R.; Khazaeli M.; Dillon H. Development of an HPLC method for simultaneous analysis of five antineoplastic agents. *App. Occup. Envir. Hygiene* v. 18 (2) p. 109-119, 2003.
- Hedmer M.; Jönsson B.G. et al. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* v. 81 p. 899-911, 2008.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: pharmaceutical drugs. Lyon, FR, 2001.
- Dranitsaris G. 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. *Journal of Oncology Pharm Pract.* v. 11, n.2, p.69-78, 2005.
- Favier B. et al. Contamination of syringe plungers during the sampling of cyclophosphamide solutions. *J oncol Pharm Practice* v. 11.p. 1-5, 2005.
- Turci R. Minoia C. Validation protocol and analytical quality in biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. *Toxicology letters* v. 162 p. 256-262, 2006.
- Solimando D. Drug Information Handbook for Oncology. 7ª edição. Editora Lexi-Comp, 2008.
- Ündeger Ü.; Basaran N.; Kars A.; Guç D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by alkaline COMET assay. *Mutat Res* v.439: 277-85, 1999.