

Qualidade e segurança na manipulação hospitalar de soluções antineoplásicas de Fluorouracil

Quality assurance in hospital-based compounding of antineoplastic fluorouracil solutions

Mariana Domingues Bianchin^I
Marielly Nunes Souza^I
Alice Osório Paulino^I
Luiz Alberto Kanis^{II}
Patrik Oening Rodrigues^{II}
Irene Clemes Kùlkamp^{III}

^I Farmacêutico pesquisador. Universidade do Sul de Santa Catarina, Curso de Farmácia, CEP 88704-900, Tubarão, Santa Catarina, Brasil

^{II} Colaborador. Universidade do Sul de Santa Catarina, Curso de Farmácia, Grupo de pesquisa TECFARMA, CEP 88704-900, Tubarão, Santa Catarina, Brasil

^{III} Pesquisador orientador. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Departamento de produção de matérias-primas, CEP 90610-000, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

RESUMO - A quimioterapia adjuvante é frequentemente administrada na forma de soluções intravenosas de fármacos antineoplásicos, na forma de preparações individualizadas que requerem estrutura e cuidados especiais para garantir a qualidade e a segurança desde a preparação até a administração a cada paciente. Quaisquer alterações nos procedimentos de preparo podem interferir diretamente na estabilidade destas soluções, podendo prejudicar a terapia dos pacientes. O objetivo deste trabalho foi avaliar os cuidados e procedimentos adotados por hospitais do sul de Santa Catarina na manipulação de soluções de fluorouracil, fármaco amplamente utilizado em tratamentos de afecções neoplásicas. Paralelamente, conduziu-se a avaliação da estabilidade físico-química e microbiológica de soluções de fluorouracil em diferentes condições, para orientar a elaboração de protocolo com procedimentos recomendados para garantir a qualidade e segurança na manipulação de soluções de fluorouracil. Concluímos que os procedimentos adotados pelos diferentes locais podem ser melhorados. A perda no teor de fármaco foi menor do que 10% em 96 horas, com a menor variação detectada para as soluções armazenadas sob refrigeração. Tendo em vista variações observadas no pH e no teor de fluorouracil dentro das primeiras horas de análise, recomendamos a administração das soluções de fluorouracil aos pacientes imediatamente após o término da manipulação.

Palavras-chave: Quimioterapia adjuvante. Estabilidade de medicamentos. Fluorouracil.

ABSTRACT - *Adjuvant chemotherapies are habitually prepared as intravenous drug solutions containing antineoplastic agents. These therapies are individualized, requiring special care to ensure quality and safety from preparation until administration to each patient. Any changes in handling procedures can directly affect the stability of these solutions and be harmful to the patients. The aim of this work was to evaluate the care and procedures used by hospitals in southern Santa Catarina (Brazil) in handling solutions of fluorouracil, a widely used drug for the treatment of neoplastic diseases. The physical-chemical and microbiological stability of fluorouracil solutions were analyzed in different conditions in parallel, with the aim of guiding the elaboration of the preparation protocol with procedures recommended to ensure quality and safety. We concluded that the procedures adopted by different local hospitals could be improved. The loss of drug content was less than 10% in 96 hours, with minor variations detected for solutions stored under refrigeration. We observed variations in pH and fluorouracil content within the first few hours after preparation. Taking into account the high toxicity of degradation products, we recommend administration of fluorouracil solutions to patients immediately after preparation.*

Keywords: *Adjuvant Chemotherapy. Drug stability. Fluorouracil.*

INTRODUÇÃO

A quimioterapia adjuvante é frequentemente administrada na forma de soluções intravenosas de fármacos antineoplásicos, na forma de preparações individualizadas que requerem estrutura e cuidados especiais para garantir a qualidade e a segurança desde a preparação até a administração a cada paciente. Requisitos como esterilidade e dose correta são imprescindíveis no tratamento com agentes antineoplásicos. As condições de preparação e diluição destes medicamentos podem exercer influência sob a estabilidade físico-química e microbiológica, interferindo diretamente na segurança de seu uso (ALWOOD, 2006; ASHP, 2006).

Alterações na estabilidade de um fármaco podem gerar produtos de degradação tóxicos que podem causar efeito nocivo aos pacientes, prejudicando a segurança do tratamento, especialmente quando as infusões não são administradas imediatamente após o preparo. Por exemplo, foi observado aumento na cardiotoxicidade em pacientes que receberam altas doses de fluorouracil (5-FU), que pode ter sido causada pela presença de pequenas quantidades de produtos de degradação como o fluoromalonaldeído e fluoroacetaldeído, resultado do armazenamento em meio básico para solubilização o fármaco (BEITZ *et al.*, 1999; KATTIGE, 2006; VIGNERON, 2006; ASTIER, 2007).

Condições ideais para manipulação de quimioterápicos estão disponíveis na legislação sanitária e em Manuais de Boas Práticas e *Guidelines* (ANVISA, 2004a; ALMEIDA, 2004; ASHP, 2006). Entretanto algumas alterações nos procedimentos de preparo e administração adotadas em centros de quimioterapia podem interferir na estabilidade físico-química e microbiológica dos fármacos, e consequentemente na eficácia e segurança do tratamento.

É de grande relevância ter dados confiáveis e documentados sobre a estabilidade dos fármacos antineoplásicos em diferentes veículos, temperaturas, recipientes de armazenamento e pH. No entanto, a literatura carece de atualizações completas e críticas revisadas com informações adequadas da estabilidade de quimioterápicos (ASTIER, 2007).

A função do farmacêutico hospitalar é informar e advertir sobre o uso de diluições intravenosas. Porém para produzir, validar e executar estudos sobre a estabilidade físico-química dessas preparações é necessário tempo, recursos e a disponibilidade de um profissional competente e habilitado. Também devem ser considerados os gastos associados com esse tipo de estudo, e a necessidade de equipamentos e materiais específicos para os ensaios físico-químicos e microbiológicos. Deste modo, a produção e a disseminação de dados de estabilidade têm aplicabilidade prática nos serviços farmacêuticos hospitalares. É importante ainda salientar que o conhecimento sobre a estabilidade de fármacos e o compromisso com a segurança do paciente são peculiares da profissão farmacêutica (VIGNERON, 2006).

Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os cuidados e procedimentos adotados por instituições hospitalares do sul de Santa Catarina na manipulação de soluções de 5-FU, fármaco amplamente utilizado em tratamentos de afecções neoplásicas, como carcinoma de colo-retal, estômago, pâncreas, mama, cabeça, tumores primários do fígado, útero, ovário e bexiga (ALMEIDA, 2004; BEITZ *et al.*, 1999; COE *et al.*, 1996). Paralelamente, conduziu-se a avaliação da estabilidade físico-química e microbiológica de soluções de 5-FU em diferentes condições de armazenamento, para orientar a elaboração de protocolo com procedimentos e cuidados para garantir a qualidade e segurança na manipulação de soluções antineoplásicas em ambiente hospitalar.

MATERIAL E MÉTODOS

Materiais

Utilizou-se padrão primário USP de 5-FU (lote IOG371), ampolas de 5-FU do laboratório Libbs® com concentração 50 mg/10mL dos lotes 8B3650 e 8B9710. Foram utilizados água Mili-Q®, soro fisiológico e glicosado (Baxter®), meios de cultura ágar batata, ágar selective (Merck®), caseína de soja e caldo de tioglicolato.

Levantamento de dados

Foram coletados dados relacionados à manipulação de preparações antineoplásicas de 5-FU em três unidades hospitalares da Região Sul de Santa Catarina, através de formulário contendo questões sobre as condições de armazenamento, manipulação e administração baseadas nas exigências da legislação sanitária e nas recomendações de Manuais de Boas Práticas e *Guidelines* (ANVISA, 2004a; ALMEIDA, 2004; ASHP, 2006). Para determinação de temperatura e umidade ambiente foi utilizado termohigrômetro digital (certificado de calibração J10104/09- JSM Equipamentos).

Validação da técnica de determinação de teor de 5-FU

A determinação do teor de 5-FU foi feita por cromatográfico líquido de alta eficiência Shimadzu® Modelo A10 com metodologia baseada na Farmacopéia Americana (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1999), tendo água Mili-Q® como fase móvel, coluna 5C18 – MS II Waters® 4,6 x 150 mm, fluxo 1 mL/min, detector UV 254 nm, temperatura 40 °C e tempo de retenção em torno de 3,5 minutos.

O método foi validado segundo os parâmetros de linearidade, repetibilidade, intervalo, exatidão e especificidade (ANVISA, 2003). A linearidade do método foi verificada a partir da análise de uma curva do padrão primário com concentrações no intervalo de 5,6 a 8,4 µg/mL. A repetibilidade foi avaliada pela determinação de seis soluções na concentração de trabalho (7 µg/mL). A exatidão foi avaliada pelo método de adição de padrão, e a especificidade através da comparação do teor de soluções do padrão primário e de ampolas de 5-FU diluídas em água e em soro fisiológico.

Determinação da estabilidade físico-química e microbiológica das soluções de 5-FU

Para determinação da estabilidade de 5-FU, foram preparadas diluições a partir de ampola comercial de 5-FU em soro fisiológico, na concentração de 7 µg/mL sob condições assépticas, tomando os cuidados necessários para a manipulação de fármacos antineoplásicos. Estas soluções foram armazenadas em geladeira (5°C), ambiente (25°C) e

estufa (40°C). Nos tempos 0, 6, 12, 24, 48, 72 e 96 horas foram retiradas alíquotas das soluções armazenadas para determinação do teor em triplicata. Também foram retiradas alíquotas para avaliação de pH e condutividade em determinação única.

A estabilidade microbiológica foi avaliada pela tomada de alíquotas em triplicata nos tempos 0, 6, 12, 24 e 48 horas das soluções de 5-FU preparadas assepticamente e armazenadas em geladeira, ambiente e estufa e inoculadas em placas contendo meios de cultura pela metodologia de esgotamento. Foi utilizado meio de cultura caseína de soja, caldo de tioglicolato, ágar batata e ágar selective para determinação do crescimento de bactérias aeróbias, anaeróbias, fungos não patogênicos e patogênicos. Posteriormente à inoculação, as placas foram levadas à estufa e acompanhadas segundo tempo e temperatura requerido para cada meio para verificação de crescimento microbiológico (FARMACOPÉIA PORTUGUESA, 2002).

A partir das observações do presente trabalho, sugeriu-se um protocolo de manipulação de soluções de 5-FU que foi entregue às instituições participantes no término do estudo, junto com os resultados da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Levantamento de dados

Os dados coletados nos ambientes de armazenamento, paramentação, manipulação e administração evidenciaram que nenhuma das instituições adota totalmente os requisitos técnicos e legais, conforme detalhado a seguir.

Ambiente de armazenamento

Os ambientes de armazenamento de antineoplásicos, com exceção de um hospital, não possuem controle de temperatura e umidade, bem como estantes de armazenamento com proteção. As geladeiras, diferentemente do ambiente de armazenamento possuem controle de temperatura em todos os hospitais visitados, e com exceção de um, são exclusivas para acondicionamento de antineoplásicos.

A limpeza do ambiente é feita diariamente em dois dos hospitais visitados e semanalmente em um destes, onde a frequência de manipulações é bem menor. Em todos os hospitais a assepsia dos materiais utiliza álcool 70%. Em alguns hospitais a assepsia dos materiais ocorre dentro do ambiente de manipulação, contrariando a recomendação da literatura de que todos os materiais utilizados durante a manipulação sejam limpos e desinfetados antes da entrada na sala de terapia antineoplásica (ANVISA, 2004a; ALMEIDA, 2004).

Em todas as visitas realizadas o armazenamento dos antineoplásicos manteve-se padrão, com variações somente na temperatura (18,8 a 24,4 °C) e umidade relativa (55 a 64 %).

Ambiente de paramentação

Em dois dos hospitais visitados, o ambiente de paramentação servia como local de vestimenta dos equipamentos de proteção individual (EPI's) e antissepsia, e em outro hospital este ambiente servia apenas para antissepsia. O ambiente de paramentação deve apresentar duas áreas separadas por um banco corrido ou porta, onde na primeira área são deixados os acompanhamentos de uso pessoal e a segunda área destinada à antissepsia das mãos com água e sabão neutro, bem como a equipa dos EPI's (ALMEIDA, 2004). Entretanto, a separação dessas áreas somente foi observada em dois dos hospitais visitados, que utilizavam um banco

corrido ou uma separação física, sendo em um hospital a equipa dos EPI's feita dentro do ambiente de manipulação. Em todos os hospitais a antissepsia era feita com água, sabão neutro e álcool 70 %.

Ambiente de manipulação

Este ambiente deve possuir paredes laváveis e bordas arredondadas (ALMEIDA, 2004). Foram observadas paredes laváveis em todos os hospitais visitados, porém, apenas em um destes as bordas eram arredondadas.

Em todos os hospitais havia mais de uma divisória de vidro, ar condicionado e capela de fluxo laminar vertical classe II tipo B2. As divisórias de vidro devem estar presentes, fazendo-se necessário também a presença de uma área de transferência, para que os materiais a serem manipulados e

Quadro 1. Protocolo de sugestões para manipulação de Antineoplásicos.

Ambiente de armazenamento	Ambiente de paramentação	Ambiente de manipulação	Manipulação
Controlar temperatura e umidade	Separar áreas por barreira física	Paredes laváveis com bordas arredondadas	Manipulação de quimioterápicos pelo farmacêutico
Utilizar geladeira exclusiva para armazenamento de antineoplásicos	Retirar adornos pessoais nesta área	Possuir divisória de vidro	Manter a capela ligada por 30 minutos antes e após cada manipulação
Utilizar estantes com proteção para armazenamento de antineoplásicos	Destinar área à antissepsia das mãos com água e sabão neutro, bem como à equipa dos EPI's	Manter ar condicionado ligado por 24 h	Trocar luvas a cada 30/60 minutos de manipulação ou imediatamente quando danificadas
Limpar o ambiente diariamente	Utilizar avental longo ou macacão de uso restrito, baixa liberação de partículas, baixa permeabilidade, frente fechada, mangas longas, punho elástico	Utilizar capela de fluxo laminar vertical classe II tipo B2	Rotular com: nome do paciente, leito e registro hospitalar, composição quali-quantitativa dos componentes, volume total, data e hora, cuidados na administração, prazo de validade, condições de temperatura para conservação e transporte, identificação do responsável pela manipulação
Fazer assepsia dos materiais a serem utilizados	Usar luvas cirúrgicas de punho longo sem talco e estéreis	Possuir área para transferência de materiais e preparações manipuladas	Registrar todas as preparações manipuladas contendo informações correspondentes ao paciente, médico, manipulação e medicamento
Armazenar medicamentos segundo exigências descritas na bula e monografias do fármaco	Usar gorro cirúrgico, pró-pés e máscara	Fazer assepsia das superfícies de trabalho, inclusive as internas da capela antes e após cada sessão de manipulação	Transportar as preparações em bolsa térmica preferencialmente pelo Farmacêutico, ou profissional capacitado em biossegurança
Utilizar as preparações de 5-FU imediatamente após o preparo, e no caso de impossibilidade, armazenar em geladeira pelo menor período possível		Limpar diariamente a parte externa da capela e do ambiente com detergente, solução de hipoclorito de sódio, e pelo menos um neutralizador	Descartar resíduos por incineração ou aterro

as soluções já preparadas sejam conduzidas ao seu destino correto (ALMEIDA, 2004). Em todos os hospitais visitados verificou-se a presença desta área de transferência, entretanto um destes hospitais não a utilizava.

Apesar da presença do ar condicionado em todas as unidades hospitalares visitadas, em apenas uma este permanece ligado 24 horas e em apenas duas há controle de temperatura e umidade. As variações de temperatura foram de 15,7 °C a 23,8 °C e umidade de 44 % a 74 %. A efetivação da manutenção periódica do ar condicionado não foi averiguada.

A limpeza do ambiente é feita diariamente em dois hospitais e quinzenalmente em um. Em todos os hospitais é feita a limpeza interna diária da capela com álcool 70 %. A limpeza externa ocorre semanalmente em dois hospitais e quinzenalmente em um, todos utilizando detergente. A parte externa da capela e o chão em frente à capela devem ser limpas diariamente com detergente, solução de hipoclorito de sódio, e pelo menos um neutralizador. As superfícies de trabalho, inclusive as internas da cabine de segurança biológica, devem ser limpas e desinfetadas antes e depois de cada sessão de manipulação (ANVISA, 2004; ASHP, 2006).

Manipulação

A manipulação é feita pelo farmacêutico em capela classe II tipo B2 em todos os hospitais. A legislação sanitária recomenda ligar a capela 30 minutos antes de cada manipulação e manter ligada após o término da manipulação por mais 30 minutos (ANVISA, 2004a). Entretanto, é também citado na literatura o tempo de 15 minutos (ALMEIDA, 2004). Em dois dos hospitais visitados, a capela é ligada 15 minutos antes do início do trabalho e desligada 15 minutos após a conclusão. Apenas um hospital utiliza o tempo de 30 minutos.

A paramentação do manipulador foi constituída de um avental longo ou macacão de uso restrito com baixa liberação de partículas, baixa permeabilidade, frente fechada, de mangas longas e punho elástico, em conformidade com a legislação sanitária e a literatura científica (ANVISA, 2004a; ALMEIDA, 2004). Os EPI's utilizados variam muito de um hospital para outro. O macacão de Tyvec® com capuz é utilizado por dois hospitais, pois o terceiro utiliza dois jalecos sobrepostos. O gorro cirúrgico é utilizado por todas as unidades hospitalares verificadas e os óculos panorâmicos e o pro-pé por apenas duas. A máscara difere entre os três hospitais visitados variando desde o uso de apenas uma

Tabela 1. Estabilidade físico-química das soluções de 5-FU.

Tempo (horas)	Local de armazenamento	Teor Médio (%) ± dp	pH	Condutividade (µs)
0	Ambiente	100 ± 0,06	8,4	2,0
	Estufa	100 ± 0,06	8,4	2,0
	Geladeira	100 ± 0,24	8,4	2,0
6	Ambiente	92 ± 0,04	7,4	1,9
	Estufa	92 ± 0,09	7,3	1,9
	Geladeira	97 ± 1,08	6,9	1,9
12	Ambiente	92 ± 0,07	7,2	1,9
	Estufa	90 ± 0,11	7,1	1,8
	Geladeira	97 ± 0,80	6,9	1,8
24	Ambiente	92 ± 0,67	7,1	1,9
	Estufa	90 ± 1,54	7,1	1,8
	Geladeira	96 ± 1,62	7,1	2,0
48	Ambiente	90 ± 0,01	7,4	1,9
	Estufa	91 ± 0,11	7,7	1,7
	Geladeira	96 ± 3,32	7,3	1,9
72	Ambiente	95 ± 0,12	7,3	2,0
	Estufa	92 ± 0,14	7,4	2,0
	Geladeira	97 ± 0,52	7,2	2,0
96	Ambiente	94 ± 0,23	7,4	2,1
	Estufa	96 ± 0,22	7,6	2,0
	Geladeira	99 ± 1,26	7,3	1,9

máscara de carvão ativado ou de máscara descartável sobreposta pela de carvão ativado e ainda máscara descartável sobreposta pela de carvão ativado com filtro P3.

A legislação sanitária define que as luvas devem ser do tipo cirúrgica, de látex, punho longo, sem talco e estêreis trocadas a cada hora ou sempre que sua integridade estiver comprometida (ANVISA, 2004a). Já o guia da American Society of Health-System Pharmacists, 2006 recomenda que as luvas sejam trocadas a cada 30 minutos durante a manipulação ou imediatamente quando danificadas ou contaminadas. Verificou-se em dois hospitais visitados a associação dos tipos descartável e cirúrgica e o uso de duas luvas do tipo cirúrgicas sobrepostas em um hospital. No entanto, a periodicidade da troca de luvas não foi verificada em nenhuma das unidades hospitalares visitadas, o que pode representar um risco ao manipulador, bem como contaminação dos produtos manipulados.

A rotulagem dos produtos ocorre logo após o processo de manipulação e se caracteriza de forma distinta nos hospitais visitados. Basicamente apresenta nome do paciente, medicamento, concentração ou dose e data da manipulação, dependendo do hospital são adicionadas mais algumas informações como lote e laboratório do medicamento. Segundo a legislação sanitária e a legislação profissional farmacêutica (ANVISA, 2004a; CRF, 1996) o rótulo deve ter a presença das seguintes informações: nome do paciente, número do leito e registro hospitalar (se for o caso), composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes, volume total, data e hora da manipulação, cuidados na administração, prazo de validade, condições de temperatura para conservação e transporte, e identificação do responsável pela manipulação, com o registro do conselho profissional. Observou-se que no quesito rotulagem, as unidades hospitalares visitadas não apresentaram todas as informações necessárias, o que pode representar uma fonte de dúvidas em relação à preparação manipulada.

Após manipulado e rotulado, o medicamento é transportado em bolsa térmica em dois hospitais; e em recipiente plástico envolto com tecido estéril em um hospital. Entretanto, conforme prevê a legislação sanitária (ANVISA, 2004a), o transporte deve ser feito em recipientes isotérmicos exclusivos, protegido de intempéries e da incidência direta da luz solar. Sendo assim, a bolsa térmica é o recipiente mais adequado.

Em apenas um hospital o medicamento é encaminhado à sala de administração pelo farmacêutico, nos outros dois hospitais é levado por um auxiliar. O transporte do manipulado não é previsto na legislação como um atributo do profissional farmacêutico. Entretanto, o profissional que o fizer deve ser devidamente capacitado especificamente em biosegurança para casos de acidentes e emergências (ANVISA, 2004a).

Segundo a legislação profissional farmacêutica (CRF, 1996) no exercício da atividade de quimioterapia nos estabelecimentos de saúde, cabe ao farmacêutico selecionar, adquirir, armazenar e padronizar os componentes necessários ao preparo dos antineoplásicos; preencher adequadamente o rótulo de cada unidade de antineoplásico preparado, assinar e carimbar; registrar cada solução de antineoplásico preparado em livro de registro exclusivo. Apesar da manipulação em todos os hospitais ser executada pelo farmacêutico, na maioria dos hospitais, devido à grande demanda de manipulações diárias, as outras atribuições que envolvem a manipulação, como preenchimento do rótulo e registro em livro são muitas vezes delegadas a um auxiliar.

O descarte de resíduos é terceirizado em todas as unidades e feito por incineração ou aterro, seguindo os preceitos da legislação sanitária que regulamenta o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde (ANVISA, 2004b).

Sala de administração

As salas de administração não apresentam controle de temperatura e apesar de possuírem ar condicionado, este não permanece ligado durante todo o período de funcionamento das mesmas, tendo sido observadas variações de temperatura de 20,3°C a 28,4°C, e umidade de 52% a 68%.

Validação da técnica de determinação de teor de 5-FU

O método mostrou-se preciso (repetibilidade) com coeficiente de variação de 1,67 %, e exato com percentual de recuperação de 98,17 % \pm 5,15 na presença de água; e 103,17 % \pm 0,99 na presença de soro fisiológico. O método mostrou-se linear dentro do intervalo de 5,6 a 8,4 $\mu\text{g/mL}$ apresentando coeficiente de determinação de 0,9996 e sendo específico para 5-FU na presença dos diferentes diluentes analisados.

Determinação da estabilidade físico-química e microbiológica das soluções de 5-FU

Os valores referentes ao teor de 5-FU analisados nos diferentes tempos e temperaturas de armazenamento podem ser observados na tabela 1.

Observa-se que houve uma maior perda de teor nas primeiras 6 horas em todas as temperaturas. Após este período de tempo, o teor manteve-se estável até aproximadamente 72 horas, período a partir do qual se observa um discreto aumento na concentração do fármaco que pode ser explicado pela evaporação do veículo após maior tempo de armazenagem. Semelhantemente, ROOS *et al.* (1992) relatam a evaporação semanal de cerca de 0,8 \pm 1 mL em soluções.

As soluções mantidas na geladeira tiveram menor perda de teor e menores variações no teor de 5-FU. As variações foram de 90 \pm 0,01 % a 100 \pm 0,06 % à temperatura ambiente e de 90 \pm 0,11 % a 100 \pm 0,06 % em estufa. Por outro

lado, na geladeira, esta variação foi de $96 \pm 1,62\%$ a $100 \pm 0,24\%$. Tal resultado pode estar relacionado com a variação de temperatura, uma vez que o aumento desta normalmente eleva de forma significativa a velocidade de hidrólise de fármacos em solução, causa comum de decomposição de fármacos em solução (FLORENCE & ATTWOOD, 2003).

Por sua vez, um dos parâmetros que também afeta a velocidade de hidrólise de formulações líquidas é o pH, que também sofreu uma queda nas primeiras seis horas. As alterações ocorridas nos valores de pH foram muito semelhantes nas diferentes temperaturas nas quais as amostras foram mantidas. As variações de pH de cada temperatura, verificadas a partir da medida inicial, correspondem a 17,5 % na geladeira e 15% em temperatura ambiente e estufa. Estas variações foram observadas nas primeiras 6 horas e assim permaneceram sem oscilações significativas durante as 96 horas de análise.

Quanto à condutividade, as amostras armazenadas em temperatura ambiente, estufa e geladeira mostraram-se diferentes, apresentando variações de 85 a 105% do valor inicial. Analisando os resultados da condutividade (Tabela 1) é perceptível que a amostra mantida em estufa foi a que apresentou maior variação (15%), enquanto que as amostras mantidas em ambiente e geladeira foram as que apresentaram variação de condutividade menor (10%).

Com base nos resultados obtidos, considera-se que as soluções de 5-FU mantiveram estabilidade físico-química durante as 96 horas de acompanhamento, uma vez que não houve perda maior do que 10% no teor. Entretanto, considerando o fato de os produtos de degradação do 5-FU serem tóxicos, segundo MARTEL *et al.* (1996), pode-se sugerir a administração do medicamento imediatamente após o seu preparo, já que ocorrem alterações no teor e no pH já nas primeiras 6 horas após sua manipulação.

Observou-se que em até 48 horas após a manipulação das preparações de 5-FU, a estabilidade microbiológica foi mantida não havendo crescimento de microorganismos aeróbios e anaeróbios, fungos filamentosos e fungos

patógenos nos meios de cultura caldo de tioglicolato, caseína de soja, ágar batata e ágar selective, independente da temperatura em que foram armazenadas as soluções.

A partir dos resultados encontrados e do recomendado na literatura científica, sugere-se que os protocolos de manipulação de soluções de 5-FU em instituições hospitalares sigam os procedimentos sumarizados no quadro 1.

CONCLUSÃO

Observou-se que a preparação de diluições antineoplásicas pelas instituições hospitalares segue parcialmente as recomendações da legislação sanitária, e dos Manuais de Boas Práticas e *Guidelines* (ANVISA, 2004a; ALMEIDA, 2004; ASHP, 2006), de forma que os processos e técnicas podem ainda serem aperfeiçoados. Sugere-se a revisão constante dos protocolos de manipulação e o treinamento de manipuladores, segundo os cuidados recomendados no presente trabalho, para garantir qualidade e segurança na preparação das diluições antineoplásicas.

As soluções de 5-FU apresentaram boa estabilidade microbiológica. No entanto, baseando-se na observação de alterações no teor e pH dentro das primeiras horas após o preparo, e, considerando a alta toxicidade dos produtos de degradação, recomenda-se a administração do medicamento imediatamente após o preparo.

Este trabalho pode fornecer subsídios para iniciar a padronização de técnicas de manipulação de outros medicamentos antineoplásicos, juntamente com outros profissionais em unidades oncológicas podendo representar um ponto de partida para pesquisas clínicas com preparações padronizadas.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos à FAPESC e a UNISUL pelo apoio financeiro e bolsa de pesquisa concedida e às instituições participantes da pesquisa.

REFERÊNCIAS

- ALWOOD, M.C. Stability of vancomycin in plastic syringes. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science*, 12 (6): 117, 2006.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. *Diário Oficial da União*, 29 de maio de 2003.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 220, de 21 de setembro de 2004. Aprova o Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica. *Diário Oficial da União*, 21 de set. 2004a.

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 306, de 7 de dezembro de 2004. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. *Diário Oficial da União*, 10 dez. 2004b.
- ALMEIDA, J.R.C. *Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade*. São Paulo: Atheneu, 2004, 358p.
- AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. *ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs*. *Am J Health-Syst Pharm* 1172-1193, 2006.
- ASTIER, A. *The stability of anticancer drugs*. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science*, 13 (2): 90 - 91, 2007.
- BEITZ, C.; BERTSCH, T.; HANNAK, D.; SCHRAMEL, W. et al. *Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions - comparison of polyethylene with other container materials*. *Int J Pharm*, 185: 113 - 121, 1999.
- COE, R.A.; EARL, R.A.; JOHNSON, T.C. & LEE, J.W. *Determination of 5-fluorouracil in human plasma by a simple and sensitive reversed-phase HPLC method*. *J Pharm Biomed Anal*, 14: 1733 - 1741, 1996.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 288, de 21 de março de 1996. Dispõe sobre a competência legal para o exercício da manipulação de drogas antineoplásicas pela farmacêutico. *Diário Oficial da União*, 21 mar. 1996.
- DINE, T.; KAHLFI, F.; DUBAN, M. et al. *Effects of PVC bags sterilization process on the 5-Fluorouracil stability*. *Biomaterials*, 20: 655-661, 1998.
- FARMACOPÉIA PORTUGUESA VII.. 7.ed., Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, Lisboa, 2002, CD-ROM.
- FLORENCE, A.T. & ATTWOOD, D. *Princípios físico-químicos em farmácia*. São Paulo: EDUSP, 2003. 732 p.
- KATTIGE, A. *Long-term physical and chemical stability of a generic paclitaxel infusion under simulated storage and clinical-use condition*. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science*, 12: 129-134, 2006.
- MARTEL, P.; PETIT, J.; PINGUET, F. et al. *Long-term stability of 5-fluorouracil stored in PVC bags and in ambulatory pump reservoirs*. *J Pharm Biomed Anal*, 14: 395-399, 1996.
- ROOS, P.J.; GLERUM, J.H. & MEILINK, J.W. *Stability of morphine hydrochloride in a portable pump reservoir*. *Pharm Weekbl Sci*, 14: 23-26, 1992.
- THE UNITED STATES PHARMACOPEIA 24, National Formulary 19, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, 1999.
- VIGNERON, J. *Supporting patient safety through evidence of drug stability*. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science*, 12: 87, 2006.

Recebido em 22/03/2010
Revisado em 22/06/2010, 20/07/2010 e 08/09/2010
Aceito em 27/07/2010

Correspondência:
Irene Clemes Kulkamp
irene@ufrgs.br