



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**A utilização de sistemas de transferência em circuito fechado  
na preparação de medicamentos citotóxicos**

João Manuel da Ajuda Arrais Gonçalves

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:  
Professor Doutor Luis Braz

2020



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**A utilização de sistemas de transferência em circuito fechado  
na preparação de medicamentos citotóxicos**

João Manuel da Ajuda Arrais Gonçalves

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:  
Professor Doutor Luis Braz

2020

# **A utilização de sistemas de transferência em circuito fechado na preparação de medicamentos citotóxicos**

## **DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO**

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Universidade do Algarve, 14 de Dezembro de 2020

---

© 2020 João Manuel da Ajuda Arrais Gonçalves

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*

## Agradecimentos

Quero, primeiramente, agradecer, não só à minha mãe, como, também, à minha prima e tia, pelo apoio e suporte que me deram durante estes longos anos universitários. Foram fundamentais para estar onde estou hoje, pois sem elas não teria conseguido chegado a este ponto.

Gostaria de prestar o meu agradecimento aos colegas e professores que me acompanharam ao longo do curso. Em particular, ao professor Luís Braz não só por ter sugerido este tema, como, também, pelo auxílio e aconselhamento durante a realização desta dissertação.

## Resumo

Os sistemas de transferência em circuito fechado na preparação de medicamentos citotóxicos tornaram-se uma ferramenta essencial para os profissionais de saúde que executam estas tarefas. A natureza dos fármacos envolvidos obriga a cuidados redobrados e, como tal, o desenvolvimento destes dispositivos veio garantir uma maior segurança a um procedimento que cada vez se torna mais comum.

Na presente monografia, é ilustrado o método convencional de preparação de medicamentos citotóxicos e demonstrado como a exposição ocupacional a estes fármacos acarreta sérios riscos para a saúde dos operadores, bem como para todos os profissionais de saúde envolvidos neste processo.

Para além do mais, são também enumerados os diversos sistemas de transferência em circuito fechado existentes atualmente no mercado, a tecnologia associada a cada um deles, bem como os benefícios que a utilização de cada um destes dispositivos proporciona na melhoria da segurança, facilidade de preparação e diminuição das consequências para a saúde no que diz respeito à manipulação destes agentes de elevada toxicidade.

**Termos Chave:** exposição ocupacional, manipulação de citotóxicos, medicamentos antineoplásicos, medicamentos citotóxicos, preparação de citotóxicos, sistemas de transferência em circuito fechado.

## Abstract

Closed-circuit transfer systems for the preparation of cytotoxic drugs have become an essential tool for healthcare professionals who perform these tasks. The nature of the involved drugs requires extra care and, as such, the development of these devices has ensured greater safety for a procedure that is becoming more and more common.

In this work, the conventional method of preparing antineoplastic drugs is illustrated and demonstrated how occupational exposure to these drugs poses serious risks to the operator's health, and other health professionals, during this process.

In addition, there are also listed the various closed circuit transfer devices currently on the market, the technology associated with each, as well as the benefits that the use of each of these devices provides in improving safety, ease of preparation and reducing the consequences for health, regarding the handling of these highly toxic agents.

**Keywords:** antineoplastic drugs, closed circuit transfer devices, cytotoxic drugs, cytotoxic handling, cytotoxic preparation, occupational exposure.

# Índice

Agradecimentos .....	ii
Resumo .....	iii
Abstract.....	iv
Índice .....	v
Índice de Figuras .....	vii
Índice de Tabelas .....	ix
Lista de Siglas e Abreviaturas .....	xi
1- Introdução.....	1
2- Preparação de medicamentos citotóxicos.....	3
2.1- Metodologia convencional de preparação de medicamentos citotóxicos.....	3
2.2- Riscos inerentes à preparação de medicamentos citotóxicos.....	7
3- Sistemas de Transferência em Circuito Fechado.....	12
3.1 Definições e conceitos.....	12
3.2 Sistema BD PhaSeal™.....	13
3.2.1 Tecnologia.....	13
3.2.2 Estudos de Eficácia.....	17
3.3 Sistema Equashield® .....	20
3.3.1 Tecnologia.....	20
3.3.2 Estudos de Eficácia.....	25
3.4 Sistema Halo® .....	27
3.4.1 Tecnologia.....	27
3.4.2 Estudos de Eficácia.....	29
3.5 Sistema Tevadaptor® / OnGuard® .....	31
3.5.1 Tecnologia.....	31
3.5.2 Estudos de Eficácia.....	35
3.6 Sistema ChemoLock™ .....	39
3.6.2 Tecnologia.....	39

	3.6.3 Estudos de Eficácia.....	41
4-	Conclusão .....	47
5-	Referências bibliográficas .....	49

## Índice de Figuras

Figura 2.1 – Seringa Luer Lock (esquerda) e seringa Luer Slip (direita).....	4
Figura 2.2 – Componentes da agulha.....	4
Figura 2.3 – Dispositivo Chemo-spike.....	5
Figura 2.4 – Dispositivo Cyto-set.....	6
Figura 2.5 – Exemplos de conexões não estanques utilizando agulha (esquerda) e chemo-spike (direita).....	6
Figura 3.1 – Componentes do sistema BD PhaSeal™.....	13
Figura 3.2 – Dispositivos de acesso ao frasco de diferentes tamanhos.....	14
Figura 3.3 – Dispositivos de acesso ao frasco inseridos nos respectivos recipientes.....	14
Figura 3.4 – Injetor BD PhaSeal™ inserido numa seringa.....	15
Figura 3.5 – inserção do injetor BD PhaSeal™ no dispositivo de acesso ao frasco (esquerda) e no dispositivo de acesso à linha (direita).....	15
Figura 3.6 – Dispositivo de acesso à linha e bolsa BD PhaSeal™ (esquerda) e dispositivo de segurança seringa BD PhaSeal™ (direita).....	16
Figura 3.7 – Modo de utilização do sistema BD PhaSeal™.....	16
Figura 3.8 – Comparação entre uma seringa comercial (esquerda) e uma seringa EquaShield II® (direita).....	21
Figura 3.9 – Conector de seringa EquaShield II®.....	21
Figura 3.10 – Adaptadores de frasco EquaShield II®.....	22
Figura 3.11 – Transferência do frasco contendo o fármaco para a seringa.....	23
Figura 3.12 – Reconstituição do fármaco com transferência da seringa para o frasco...	23
Figura 3.13 – Injeção para o saco de infusão e administração usando o adaptador spike.....	24
Figura 3.14 – EquaShield II® (direita) e BD PhaSeal™ (esquerda).....	25
Figura 3.15 – Tevadaptor® / Onguard® (esquerda) e Chemoprotect® (direita).....	26
Figura 3.16 – Adaptadores de frasco Halo®.....	28
Figura 3.17 – Adaptador de seringa fechado Halo®.....	29
Figura 3.18 – Teste de fluorescência – Frasco para Seringa. Número de transferências de fluido quando o derrame foi identificado.....	30
Figura 3.19 – Teste de fluorescência – Seringa para Saco IV. Número de transferências de fluido quando o derrame foi identificado.....	31

Figura 3.20 – Adaptador de frasco Tevadaptor <sup>®</sup> / OnGuard <sup>®</sup> .....	32
Figura 3.21– Matriz de carvão ativado presente no adaptador de frasco Tevadaptor <sup>®</sup> / OnGuard <sup>®</sup> .....	32
Figura 3.22 – Adaptadores de seringa Tevadaptor <sup>®</sup> / OnGuard <sup>®</sup> .....	33
Figura 3.23 – Adaptador Luer Lock Tevadaptor <sup>®</sup> / OnGuard <sup>®</sup> .....	34
Figura 3.24 – Modo de utilização do sistema Tevadaptor <sup>®</sup> / OnGuard <sup>®</sup> .....	34
Figura 3.25 – Estabilidade físico-química, teste de pH.....	37
Figura 3.26 – Estabilidade físico-química, concentração do princípio ativo (%) comparativamente ao controlo (100%).....	37
Figura 3.27 – Componentes do sistema ChemoLock <sup>TM</sup> .....	39
Figura 3.28 – Metodologia de praração usando o sistema ChemoLock <sup>TM</sup> .....	40
Figura 3.29 – Comparação do tempo de preparação em segundos dos três sistemas.....	41
Figura 3.30 – Comparação do tempo de preparação em segundos entre o sistema PhaSeal <sup>TM</sup> e o controlo.....	42
Figura 3.31 – Comparação do tempo de preparação em segundos entre o sistema EquaShield <sup>®</sup> e o controlo.....	42
Figura 3.32 – Comparação do tempo de preparação em segundos entre o sistema ChemoLock e o controlo.....	43
Figura 3.33 – Valores médios do inquérito sobre a facilidade de uso dos sistemas.....	44

## Índice de Tabelas

Tabela 2.1: Efeitos reprodutivos adversos, perda de cabelo e ocorrência de úlceras orais reportados entre enfermeiras e farmacêuticas clínicas expostas a fármacos citotóxicos num centro oncológico em Alexandria 2016.....	8
Tabela 2.2: Contagem de células sanguíneas entre enfermeiras e farmacêuticas clínicas expostas a fármacos citotóxicos em centros oncológicos em Alexandria.....	9
Tabela 2.3: Resumo dos dados das compressas recolhidas por unidade e local.....	10
Tabela 2.4: Resumo das concentrações de fármacos citotóxicos encontrada nas almofadas e percentagem de casos positivos em cada localização.....	11
Tabela 3.1 - Quantidade total de CP nas amostras de urina (ng/24h) de quatro farmacêuticos.....	17
Tabela 3.2 - Concentração de CP nas compressas (ng/cm <sup>2</sup> ) na sala de preparação.....	18
Tabela 3.3 - Concentração total de CP (ng/dia) presente nas amostras de urina de 6 farmacêuticos.....	19
Tabela 3.4: Concentração total de CP (ng/ par de luvas) presente nas amostras de luvas.....	19
Tabela 3.5: Concentração de CP (ng/cm <sup>2</sup> ) nas amostras de compressas na sala de preparação.....	20
Tabela 3.6 - Níveis de contaminação total do êmbolo por CP.....	27
Tabela 3.7 – Contaminação por 5FU e CP usando os sistemas Halo <sup>®</sup> e BD PhaSeal <sup>™</sup> .....	29
Tabela 3.8 – Contaminação por CP em compressas usando os sistemas Halo <sup>®</sup> e BD PhaSeal <sup>™</sup> .....	30
Tabela 3.9 – Quantidade de doxorubicina (ng) em compressas, gaze e luvas durante a ligação do CSTD e administração do medicamento.....	35
Tabela 3.10 – Teste de esterilidade dos componentes Tevadaptor <sup>®</sup> durante 28 dias de uso simulado.....	36
Tabela 3.11 – Concentração de princípio ativo (%) relativamente ao controlo (100 %)......	38
Tabela 3.12 – Estabilidade físico-química, inspeção visual.....	38
Tabela 3.13 – Resumo dos ensaios usando o sistema ChemoLock <sup>™</sup> .....	45

Tabela 3.14 – Resultados do teste de derrame para os sistemas e o método convencional.....	46
--	----

## Lista de Siglas e Abreviaturas

5FU - 5-fluorouracilo

CP- Ciclofosfamida

FDA - *Food and Drug Administration*

GEM- Gencitabina

IF- Ifosfamida

IV - Intravenosa

NIOSH - *National Institute for Occupational Safety and Health*

STCF – Sistema de transferência em circuito fechado

## 1- Introdução

Fármacos citotóxicos, também denominados por citostáticos ou antineoplásicos, são um conjunto de fármacos que possuem o intuito de destruir células que crescem de uma maneira rápida e descontrolada, prevenindo assim a sua replicação ou crescimento. São moléculas não seletivas, ou seja, não diferenciam entre células malignas ou tecidos saudáveis, sendo portanto capazes de criar efeitos adversos extremamente sérios (1,2).

A manipulação de medicamentos citotóxicos consiste num conjunto de operações que compreendem desde a receção, armazenamento, transporte, preparação, administração, recolha e eliminação dos desperdícios e excretas. Todos estes passos constituem potenciais riscos para a saúde dos profissionais que os executam, inclusive, dos doentes aos quais os medicamentos são administrados, e, como tal, é necessário a adesão a um estrito conjunto de procedimentos de modo a evitar todos e quaisquer acidentes (3).

Em Portugal, o Conselho do Colégio de Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos elaborou o “Manual de preparação de citotóxicos” onde enumera todos os procedimentos e normas a adotar pelos profissionais de saúde, o material a ser usado, como proceder no caso da ocorrência de um derrame ou exposição acidental, incluindo todos os requisitos legais necessários para ser permitida a preparação de medicamentos citotóxicos, como por exemplo, as condições e o equipamento necessário presente nas instalações (4).

Estes fármacos citotóxicos são utilizados em doentes oncológicos no tratamento de neoplasias malignas quando a cirurgia ou a radioterapia não são possíveis ou quando mostraram serem vias de tratamento ineficazes. No entanto, podem ser usados como adjuvantes da cirurgia ou radioterapia como tratamento inicial. Uma outra hipótese é serem usados no tratamento paliativo dos sintomas ou de modo a prolongar a vida do doente o máximo possível (5).

Devido ao desenvolvimento demográfico (à medida que a população envelhece, muitas doenças que afetam predominantemente indivíduos mais velhos, como o cancro, tornam-se mais prevalentes) e às possibilidades terapêuticas cada vez mais expansivas, o número de preparações e administrações de medicamentos citotóxicos está continuamente a

crescer (6).

Tendo em conta a potencial capacidade mutagénica, teratogénica e carcinogénica destes compostos, apenas farmacêuticos, técnicos de farmácia, enfermeiros e assistentes operacionais devidamente treinados estão legalmente autorizados a manipular estas substâncias.

A criação de protocolos e normas veio trazer maior segurança e diminuir os riscos de exposição em certas etapas no processo de manipulação de medicamentos citotóxicos, como, por exemplo, na receção, transporte e armazenamento. No entanto, a preparação dos medicamentos continuava a ser uma área onde os riscos de exposição accidental e, conseqüente, contaminação por parte dos operadores permaneciam altos e bastante reais. (6,7). Como tal, empresas no ramo médico começaram a ter em consideração a preocupação demonstrada por estes profissionais e organismos internacionais de saúde, e procuraram desenvolver dispositivos que, no mínimo, diminuíssem drasticamente o risco de exposição accidental. Estes dispositivos foram denominados de sistemas de transferência em circuito fechado (STCF) e, procuravam oferecer a todos os envolvidos no manuseamento destes fármacos uma maior segurança na realização do seu trabalho.

O primeiro STCF a ser introduzido no mercado foi o PhaSeal<sup>TM</sup> em 1997 (8), tendo nos anos seguintes surgido outros, os quais procuraram introduzir inovações e aperfeiçoamentos que garantissem não só uma maior segurança, mas também outros benefícios, como é o caso da diminuição do tempo de preparação, redução da contaminação microbiológica dos produtos finais e diminuição dos desperdícios, levando, conseqüentemente, a uma diminuição dos custos associados.

## 2- Preparação de medicamentos citotóxicos

### 2.1 Metodologia convencional de manipulação de citotóxicos

Antes de proceder à preparação dos medicamentos citotóxicos, ou mesmo antes de entrar na sala assética, o operador tem que garantir que se encontra devidamente equipado e desinfetado para a tarefa que irá realizar.

Primeiramente, é necessário vestir a farda e colocar a proteção de calçado. De seguida, colocar a touca, máscara FFP3 e os óculos de proteção, assepticar as mãos e vestir a bata de baixa permeabilidade. Posteriormente, colocar as luvas de proteção (nitrilo) garantindo que cobre os punhos elásticos da bata, sendo que estas têm que ser desinfetadas com álcool a 70°. Por fim, calçar luvas de latex esterilizadas. Todo este procedimento tem como principal objetivo diminuir as consequências para a saúde do operador durante a preparação ou na eventualidade de ocorrer um acidente, como por exemplo um derrame (9).

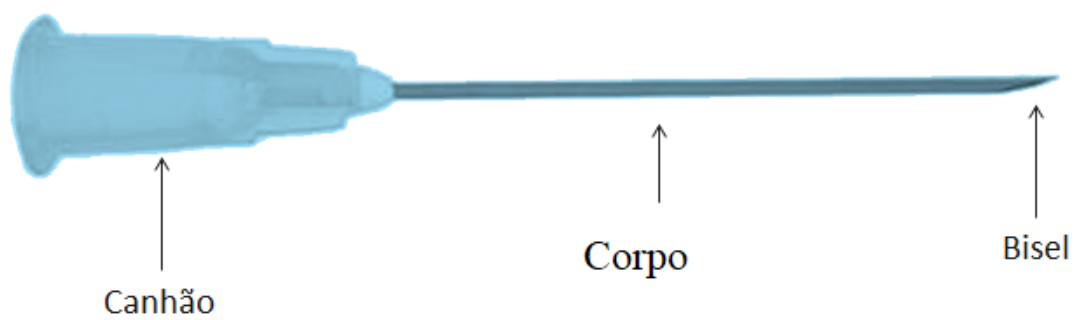
Após a entrada na área de trabalho é ainda necessário desinfetar a câmara de fluxo de ar laminar de acordo com as normas propostas e colocar dentro da mesma todo o material necessário para a preparação que se irá realizar. Todo o material terá que ser igualmente desinfetado, de modo a prevenir uma possível contaminação microbiana das preparações.

Na metodologia convencional, ou seja, sem o uso de sistemas de transferência em circuito fechado, são utilizados vários dispositivos de modo a retirar e transferir os medicamentos citotóxicos de um recipiente para outro, seringas luer-lock (**figura 2.1**), agulhas (**figura 2.2**), chemo-spikes (**figura 2.3**) e cyto-set (**figura 2.4**).

As agulhas são utilizadas aquando da manipulação de soluções viscosas. São sempre utilizadas seringas luer-lock, pois a terminação desta seringa oferece uma maior segurança quando comparado com as seringa luer-slip pois possui um mecanismo que permite “trancar” a agulha impedindo que esta se desloque para fora do corpo da seringa aquando da manipulação, como pode ocorrer ao usar as seringas luer-slip.



**Figura 2.1** – Seringa Luer Lock (esquerda) e seringa Luer Slip (direita) (10,11).



**Figura 2.2** – Componentes da agulha (adaptado de 12).

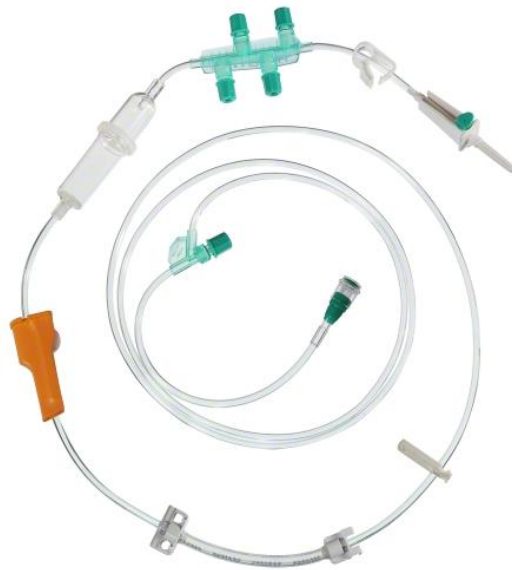
Os chemo-spikes (**figura 2.3**) são utilizados na manipulação de soluções não viscosas. Estes dispositivos apresentam um filtro de fluídos de 5  $\mu\text{m}$  e um filtro de ar de 0,2  $\mu\text{m}$  com o objetivo de evitar contaminação por partículas e microbiana e química, respetivamente. O filtro de ar consegue reter 99,999 % dos aerossóis que o medicamento em pó produz durante a reconstituição. Possui, também, um canal de ar integrado com permite balancear as pressões automaticamente.



*Figura 2.3 – Dispositivo Chemo-spike (13).*

Embora tanto as seringas luer-lock como os chemo-spikes, devido às suas características, ofereçam uma maior proteção aos operadores, o risco de derrames é ainda considerável, pois nenhum confere uma conexão realmente estanque e hermética entre o frasco contendo o medicamento citotóxico e a seringa (**fig. 2.5**). No caso do uso de agulha, ao contrário do chemo-spike, é necessário controlar as diferenças de pressão existentes dentro do frasco do medicamento e o interior da seringa, o que se não for feito corretamente pode contribuir para um potencial derrame. Assim, sempre que se utilizem agulhas, deve ser utilizada a técnica da pressão negativa, a qual garante que no final do procedimento, há pressão negativa dentro do recipiente. Desta forma, evita-se a saída do seu conteúdo para o exterior.

Os dispositivos cyto-set (**figura 2.4**), podem ser usados tanto na preparação de medicamentos citotóxicos como na sua administração.



*Figura 2.4 – Dispositivo Cyto-set (16).*



*Figura 2.5 – Exemplos de conexões não estanques utilizando agulha (esquerda) e chemo-spike (direita) (adaptado de 14,15).*

## 2.2 Riscos inerentes à preparação de medicamentos citotóxicos

A manipulação de medicamentos citotóxicos pode originar um vasto número de potenciais problemas de saúde para os profissionais, nos quais se inserem os operadores que preparam estes agentes e, inclusive, os enfermeiros que os administram. Além destes, os trabalhadores que transportam estes medicamentos, os técnicos de manutenção e os próprios doentes estão, igualmente, sujeitos a poderem ser acidentalmente expostos a medicamentos citotóxicos.

Existem diversas vias de exposição a fármacos citotóxicos reportadas. O contacto ou absorção pela pele ou membranas mucosas (17,18) é a principal via de contaminação, no entanto, a inalação de aerossóis, vapores, poeiras ou partículas presentes no ar (19,20,21), ingestão (comendo, bebendo, fumando em áreas contaminadas ou por falta de higiene) (19,22), picadas ou injeções por agulhas contaminadas (7) também podem ocorrer, mesmo nos centros e hospitais mais modernos e sofisticados.

A prolongada exposição a estes agentes citotóxicos pode originar diversas patologias, devido à elevada toxicidade destes compostos. Estas patologias podem incidir sobre o sistema reprodutivo, podendo levar a abortos espontâneos, infertilidade ou até malformações congénitas. Pode afetar determinados órgãos como o fígado, pulmões e rins, originar alopecia ou o surgimento de infeções pelo comprometimento do sistema imunitário. A maior probabilidade de desenvolvimento de diversos tipos cancro, como a leucemia, é um dos principais riscos associados à manipulação destes fármacos (23, 24). Estas conclusões são suportadas por estudos realizados em diversos hospitais onde se procedeu à comparação dos resultados de análises clínicas, e outros métodos, entre profissionais de saúde expostos a estes agentes e a profissionais não expostos (24, 25).

Um desses estudos, realizado por Elshaer *et al.*, ocorreu em 2016 em diversos centros oncológicos na cidade de Alexandria, no Egipto. Foram feitos exames ao sangue a um conjunto de 109 enfermeiras e farmacêuticas clínicas, das quais 55 pertenciam ao grupo exposto a agentes citotóxicos e as restantes 54 ao grupo não exposto. Através da análise dos resultados obtidos (**tabela 2.1**), verifica-se que os casos reportados de fertilidade comprometida foram significativamente mais elevadas (31%) no grupo exposto

comparativamente ao grupo não exposto. Não existiram variâncias significativas em ambos os grupos no que diz respeito a abortos espontâneos ou de gestações prematuras. Não existiram, também, diferenças, na manifestação da gravidade de perda de cabelo. A ocorrência de úlceras orais ocasionais e frequentes foi mais elevada no grupo exposto que reportou uma percentagem de 23,6 e 12,7%, respetivamente, quando comparado com o grupo não exposto (7,4 e 0%) (24).

**Tabela 2.1:** Efeitos reprodutivos adversos, perda de cabelo e ocorrência de úlceras orais reportados entre enfermeiros e farmacêuticos clínicos expostos a fármacos citotóxicos num centro oncológico em Alexandria (adaptado de 24).

<b>Manifestações Clínicas</b>	<b>Grupo Não-exposto [n (%)]</b>	<b>Grupo Exposto [n (%)]</b>
<b>Fertilidade Impedida</b>	n=26 <sup>a</sup>	n=29 <sup>a</sup>
Não	25 (96.2)	20 (69)
Sim	1 (3.8)	9 (31)
<b>Abortos Espontâneos</b>		
Nenhuns	15 (57.7)	23 (79.3)
< 3 vezes	10 (38.5)	5 (17.2)
≥ 3 vezes	1 (3.8)	1 (3.4)
<b>Gestações Prematuras</b>		
Nenhumas	25 (96.2)	25 (86.2)
Uma vez	1 (3.8)	2 (6.9)
Duas vezes	0 (0)	2 (6.9)
<b>Severidade da perda de cabelo</b>		
Mínima (-)	n=54 24 (44.4)	n=55 15 (27.3)
Moderada (+)	15 (27.8)	16 (29.1)
Severa (++)	15 (27.8)	24 (43.6)
<b>Ocorrência de úlceras orais</b>		
Nenhuma (-)	n=54 50 (92.6)	n=55 35 (63.6)
Ocasional (+)	4 (7.4)	13 (23.6)
Frequente (+)	0 (0)	7 (12.7)

<sup>a</sup> Número de profissionais casadas

Na **tabela 2.2**, que diz respeito à contagem de células sanguíneas, pode-se verificar que a contagem de leucócitos foi significativamente mais baixa no grupo exposto em

comparação ao grupo não exposto. Não existiram diferenças na contagem de eritrócitos ou plaquetas entre os grupos, nem na presença de anormalidades nas células (24).

**Tabela 2.2:** Contagem de células sanguíneas entre enfermeiros e farmacêuticos clínicos expostos a fármacos citotóxicos num centro oncológico em Alexandria (adaptado de 24).

<b>Contagem de células sanguíneas</b>	<b>Grupo não exposto (n=54)</b>	<b>Grupo exposto (n=55)</b>
Contagem de eritrócitos ( $10^6/\mu\text{l}$ )		
Mínimo-Máximo	4.00-5.54	3.66-5.62
Média +/- DP	4.61 +/- 0.31	4.64 +/- 0.42
Contagem de leucócitos (por $\mu\text{l}$ )		
Mínimo-Máximo	4300-13 000	2800-12 900
Média +/- DP	7307 +/- 2001.40	6518 +/- 2064.79
Contagem de plaquetas (por $\mu\text{l}$ )		
Mínimo-Máximo	109 000-429 000	177 000-485 000
Média +/- DP	2946.11 +/- 59 145.6	286 333.33 +/- 61017.78
Anormalidades na contagem de células sanguíneas		
Eritrócitos		
Normal	45 (83.3)	47 (85.5)
Anormal (baixo)	0 (0)	1 (1.8)
Anormal (alto)	9 (16.7)	7 (12.7)
Leucócitos		
Normal	50 (92.6)	50(96.4)
Anormal (baixo)	0 (0)	4 (7.3)
Anormal (alto)	4 (7.4)	1 (1.8)
Plaquetas		
Normal	53 (98.1)	53 (96.4)
Anormal (baixo)	1 (1.9)	0 (0)
Anormal (alto)	0 (0)	2 (3.6)

Um segundo estudo realizado em quatro unidades de saúde em Itália teve como objetivo medir a presença de certos agentes citotóxicos nas superfícies de diferentes enfermarias oncológicas, bem como nos próprios farmacêuticos e enfermeiros (25).

De modo a determinar a concentração de ciclofosfamida (CP), ifosfamida (IF) e gencitabina (GEM) nas superfícies, recorreu-se ao uso de compressas que foram passadas pelas diferentes superfícies das quatro unidades oncológicas. De um modo geral,

verificou-se que as superfícies nas farmácias demonstraram um maior grau de contaminação em comparação com as áreas reservadas aos pacientes. Além do mais, a CP apresentou valores de contração mais elevados comparativamente aos outros dois fármacos estudados (**tabela 2.3**) (25).

**Tabela 2.3:** Resumo dos dados das compressas recolhidas por unidade e local (adaptado de 25).

<b>Unidade</b>	<b>Local</b>	<b>Nº de amostras</b>	<b>CP (ng/dm<sup>2</sup>) Média</b>	<b>IF (ng/dm<sup>2</sup>) Média</b>	<b>GEM (ng/dm<sup>2</sup>) Média</b>
A	Farmácia	14	1741.8	198.7	38.0
	Área de pacientes	2	57.8	222.6	35.8
B	Farmácia	13	264.4	103.2	20.7
	Área de Paciente	4	229.9	69.9	35.7
C	Farmácia na enfermaria 1C	14	258.7	63.9	10.1
	Farmácia na enfermaria 2C	14	329.3	21.2	7.3
	Farmácia na enfermaria 3C	14	1229.6	727.4	38.5
	Farmácias combinadas	40 <sup>a</sup>	621.0	282.2	19.1
	Áreas de pacientes combinadas	9	426.0	43.4	13.6
	Farmácia na enfermaria 1D	12	130.0	41.0	9.8
D	Farmácia na enfermaria 2D	14	1362.9	31.0	13.4
	Farmácia na enfermaria 3D	14	9.7	6.4	4.1
	Farmácias combinadas	42	500.8	26.2	9.2
	Áreas de pacientes combinadas	18	68.5	20.9	6.8

<sup>a</sup> - Duas amostras perdidas

CP - Ciclofosfamida, IF – Ifosfamida, GEM - Gencitabina

A exposição aos fármacos anteriormente referidos foi medida utilizando 3 pequenas almofadas que foram colocadas em cada um dos braços e peito de farmacêuticos e enfermeiros de modo a determinar o potencial risco de exposição.

Verificou-se que mesmo com todas as normas de segurança e técnica apropriada, foi possível detetar quantidades assinaláveis dos diferentes fármacos tanto nos farmacêuticos, na farmácia, como nos enfermeiros na administração dos medicamentos na área reservada aos doentes. (**tabela 2.4**) (25).

**Tabela 2.4:** Resumo das concentrações de fármacos citotóxicos encontrada nas almofadas e percentagem de casos positivos em cada localização (adaptado de 25).

	<b>CP (ng/dm<sup>2</sup>) Média (DP)</b>	<b>IF (ng/dm<sup>2</sup>) Média (DP)</b>	<b>GEM (ng/dm<sup>2</sup>) Média (DP)</b>
Farmácia (11 indivíduos) Positividade 37%			
Braço Direito	52.9 (102.6)	18.0 (36.3)	454.2 (1015.7)
Braço Esquerdo	109.2 (197.7)	198.7 (598.5)	47.1 (77.8)
Peito	162 (485.0)	43.9 (105.2)	15.1 (22.2)
Área de Paciente (25 indivíduos) Positividade 23%			
Braço Direito	205.5 (794.7)	41,1 (131.1)	15.1 (22.2)
Braço Esquerdo	773.5 (2600.6)	19.8 (50.7)	15.5 (44.4)
Peito	46.7 (139.0)	5.9 (10.4)	11.5 (32.1)

CP - Ciclofosfamida, IF – Ifosfamida, GEM - Gencitabina

Com estes dois estudos, é possível concluir que a exposição ocupacional a estes fármacos citotóxicos pode ter consequências extremamente graves para a saúde dos profissionais que os manuseiam. Para além do mais, prova que é fundamental existir a implementação de um controlo de exposição rigoroso e extensivo (24).

No entanto, mesmo com a adesão às normas recomendadas no que diz respeito à proteção destes profissionais, a exposição a estes fármacos continua a ser uma realidade. A monitorização de parâmetros biológicos assume um papel fundamental como indicador para uma possível exposição interna (25).

## 3- Sistemas de Transferência em Circuito Fechado

### 3.1 Definições e conceitos

Com o intuito de responder à preocupação cada vez maior dos profissionais de saúde relativamente à exposição ocupacional a agentes citotóxicos e respetivos potenciais efeitos adversos para a sua saúde, existiu a necessidade de se investigar possíveis métodos para reduzir esse risco. Como tal, começaram a ser desenvolvidos sistemas de transferência em circuito fechado.

O *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) define estes sistemas como “dispositivos de transferência de fármacos que mecanicamente impedem a transferência de contaminantes ambientais para o sistema e a libertação de concentrações perigosas de fármacos ou vapores para fora do sistema” (22).

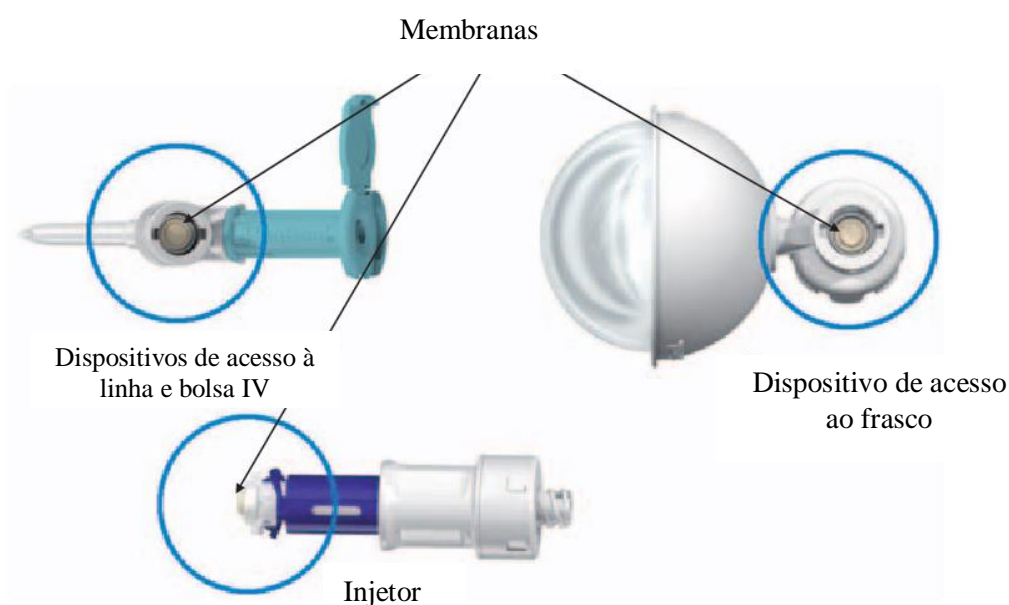
Os sistemas de transferência em circuito fechado podem ser classificados em 3 grandes grupos. O primeiro diz respeito aos sistemas de contenção completa com diafragma, na qual se inserem sistemas como o BD PhaSeal™, Halo®, VialShield®, SmartSite® e ChemoLock™. O segundo é classificado tendo em conta os sistemas baseados em compartimentos, como é exemplo o sistema Equashield II®. Por fim, o terceiro grupo baseia-se na tecnologia de limpeza do ar presente nos sistemas como o Tevadaptor®./ OnGuard®. No entanto, podem, ainda, ser subclassificados com base na interface mecânica que o sistema em si possui. Tanto o BD PhaSeal™, como o Equashield II®, usam mecanismos membrana a membrana com agulha. Já o ChemoLock™ é um exemplo clássico de um mecanismo sem agulha, em que em sua substituição existe um canal comum de fluido/vapor (23).

O principal objetivo deste tipo de dispositivos consiste na redução, ou porventura, eliminação da exposição aos medicamentos citotóxicos aquando da preparação e administração, conferindo uma maior segurança e proteção, principalmente aos profissionais, visando também benefícios na redução do tempo de preparação, redução da contaminação microbiana das preparações e redução dos custos associados.

## 3.2 Sistema BD PhaSeal™

### 3.2.1 Tecnologia

O sistema BD PhaSeal™, o primeiro destes sistemas desenvolvido em 1997 e comercializado pela BD Medical, é composto por três componentes que em conjunto formam uma conexão à prova de derrames. É um sistema hermético e estanque que utiliza uma tecnologia membrana a membrana (**figura 3.1**).



*Figura 3.1 – Componentes do sistema BD PhaSeal™ (26).*

Tanto o dispositivo de acesso ao frasco de medicamento, como o injetor, veem substituir as agulhas e chemo-spikes do método convencional de preparação, proporcionado assim conexões realmente estanques e herméticas.

#### **Dispositivo de acesso ao frasco de medicamento BD PhaSeal™ (figura 3.2 e 3.3)**

- Encontra-se fixado permanentemente ao recipiente contendo o fármaco;
- Funciona como um dispositivo de equalização de pressão, utilizando uma câmara de expansão selada que estabelece e mantém a pressão neutra quando o ar ou o diluente é injetado ou aspirado pelo frasco.

- Existem disponíveis no mercado dispositivos com diferentes capacidades de equalização (20, 50 e 60 ml de ar) e compatíveis com diferentes tipos de frascos.



*Figura 3.2 – Dispositivos de acesso ao frasco de diferentes tamanhos (26).*



*Figura 3.3 – Dispositivos de acesso ao frasco inseridos nos respectivos recipientes (26).*

### **Injetor BD PhaSeal™ (figura 3.4 e 3.5)**

- Conecta uma seringa ao dispositivo de acesso ao frasco de medicamento BD PhaSeal™ ou uma seringa aos dispositivos de acesso à linha BD PhaSeal™ Intravenosa (IV);

- Forma conexões à prova de derrames durante a preparação e administração de medicamentos citotóxicos.



**Figura 3.4** – Injetor BD PhaSeal™ inserido numa seringa (26).



**Figura 3.5** – inserção do injetor BD PhaSeal™ no dispositivo de acesso ao frasco (esquerda) e no dispositivo de acesso à linha (direita) (26).

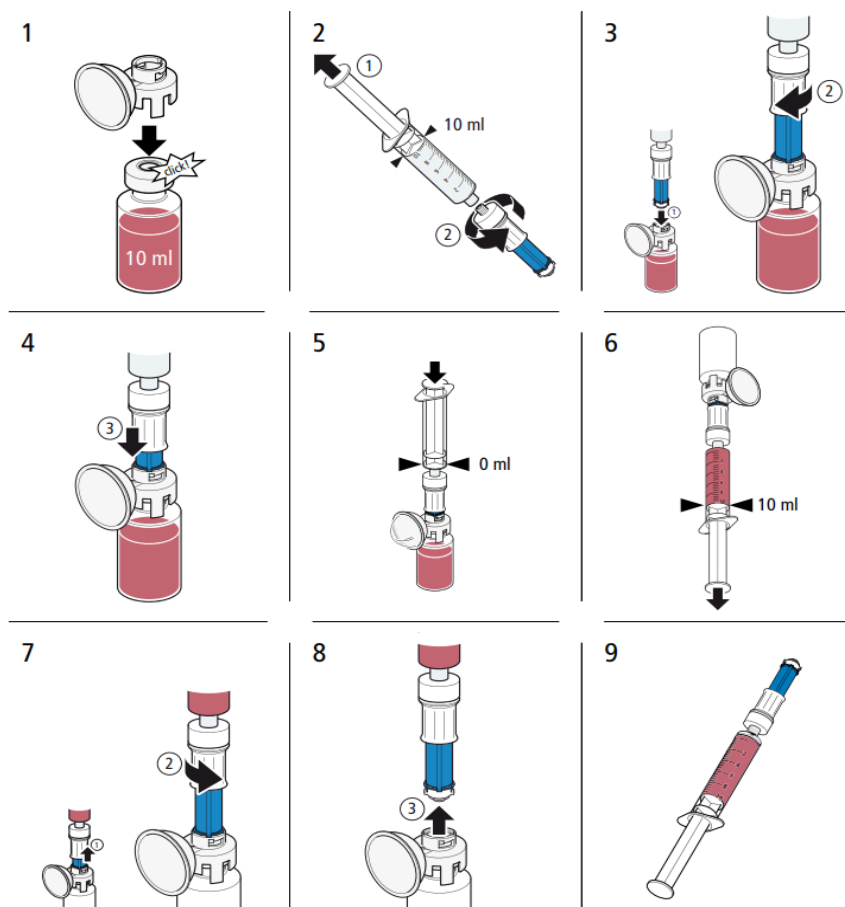
### **Dispositivos de acesso à linha e bolsa BD PhaSeal™ IV (figura 3.6)**

- Conectam a bolsa IV à linha IV, e o dispositivo de segurança seringa BD PhaSeal™-conjunto seringa à bolsa IV;
- Formam, igualmente, uma conexão hermética e à prova de derrames de modo a ser possível transferir e administrar o medicamento citotóxico num sistema fechado (26).



**Figura 3.6** – Dispositivo de acesso à linha e bolsa BD PhaSeal™ (esquerda) e dispositivo de segurança seringa BD PhaSeal™ (direita) (26).

O modo de utilização do dispositivo de acesso ao frasco de medicamento e do injetor encontra-se exemplificado na **figura 3.7**.



**Figura 3.7** – Modo de utilização do sistema BD PhaSeal™.

### 3.2.2 Estudos de eficácia

Dos sistemas de circuito fechado presentes atualmente no mercado, o BD PhaSeal™ é o que possui um maior número estudos no que diz respeito à sua eficácia na redução da exposição ocupacional aos fármacos citotóxicos.

Exemplo disso é o estudo realizado num hospital no Japão por Miyake *et al.*, onde foi comparada a quantidade de CP presente nas salas de preparação e em amostras de urina de quatro farmacêuticos. Foram realizados dois testes distintos, o primeiro antes da introdução do PhaSeal™ e o segundo depois da introdução do dispositivo no processo de preparação dos medicamentos citotóxicos.

Verificou-se que as quantidades do fármaco antineoplásico nas amostras de urina recolhidas são consideravelmente mais reduzidas, e por vezes até não detetáveis, no teste realizado após o uso do PhaSeal™ (**tabela 3.1**) (27).

**Tabela 3.1** - Quantidade total de CP nas amostras de urina (ng/24h) de quatro farmacêuticos (adaptado de 27).

Farmacêutico	Quantidade de CP preparada (mg/dia)	Número de amostras	Número de amostras positivas	Taxa de deteção (%)	CP (ng/24 h)
Primeiro teste (antes do PhaSeal™)					
1	2900	10	7	70.0	34.9
2	2810	9	6	66.7	27.0
3	3530	8	6	75.0	56.5
4	4860	7	7	100.0	71.3
Média	3525	8.5	6.5	77.9	47.4
Segundo teste (depois do PhaSeal™)					
1	3000	8	0	0.0	Nd
2	4600	7	0	0.0	Nd
3	3700	8	1	12.5	6.4
4	4480	8	1	12.5	7.8
Média	3945	7.8	0.5	6.3	3.6

Nd – Não detetado, CP - Ciclofosfamida

Para além da presença do fármaco no organismo dos farmacêuticos, foi analisada a contaminação nas respetivas salas onde os medicamentos são preparados, através do uso de compressas em seis distintas superfícies (superfície da área de trabalho, no filtro de ar da câmara de fluxo laminar, no chão em frente da câmara, no chão de entrada da sala de preparação e na área de escritório). Pela análise dos resultados concluiu-se que, no segundo teste, após a introdução do BD PhaSeal™, a única superfície em que foi detetado o fármaco foi no chão da entrada para a sala de preparação, comparando com a deteção na área de trabalho, no filtro de ar, no chão em frente da câmara e no chão de entrada, antes da introdução do referido sistema (**tabela 3.2**) (27).

**Tabela 3.2** - Concentração de CP nas compressas (ng/cm<sup>2</sup>) na sala de preparação (adaptado de 27).

Amostra	Lugar	Área (cm <sup>2</sup> )	Primeiro Teste			Segundo Teste		
			ng/mL (NaOH)	ng/cm <sup>2</sup>	ng	ng/mL (NaOH)	ng/cm <sup>2</sup>	ng
1	Área de Trabalho	3900	0.28	45	0.012	nd	-	-
2	Filtro da câmara de fluxo laminar	1463	0.54	86	0.059	nd	-	-
3	Chão em frente	4900	0.17	27	0.006	nd	-	-
4	Mesa	2442	nd	-	-	nd	-	-
5	Área de escritório	3060	nd	-	-	nd	-	-
6	Chão da entrada	4900	0.15	24	0.005	0.24	38	0.008

nd – não detetado, CP – Ciclofosfamida, NaOH – Hidróxido de sódio

Um segundo estudo similar realizado por Yoshida *et al.*, igualmente num hospital japonês, obteve resultados extremamente idênticos ao estudo citado anteriormente (28).

Tanto nas amostras de urina (**tabela 3.3**), como nas luvas dos operadores (**tabela 3.4**) e nas superfícies da sala de preparação (**tabela 3.5**), o uso do sistema BD PhaSeal™ veio reduzir drasticamente as quantidades de CP presentes nestas três situações comparativamente ao método convencional (28).

**Tabela 3.3** - Concentração total de CP (ng/dia) presente nas amostras de urina de 6 farmacêuticos (adaptado de 28).

Farmacêutico	Método convencional					Sistema de transferência fechado				
	Dias de amostragem	Média	Mediana	Extensão	Taxa de detecção (%)	Dias de amostragem	Média	Mediana	Extensão	Taxa de detecção (%)
A	3	20	11	Nd-49	66	4	5.5	5.0	2.0-10	100
B	2	170	170	37-300	100	3	15	1.0	Nd-43	66
C	2	26	26	Nd-52	50	1	Nd	Nd	-	0
D	2	12	12	Nd-24	50	2	2.0	2.0	Nd-4.0	50
E	2	8.5	8.5	Nd-17	50	3	3.0	2.0	1.0-6.0	100
F	2	Nd	Nd	-	0	1	4.0	4.0	-	100
Média e mediana dos 6 farmacêuticos		39	12				4.9	2.0		

nd – não detetado, CP - Ciclofosfamida

**Tabela 3.4:** Concentração total de CP (ng/ par de luvas) presente nas amostras de luvas (adaptado de 28).

Método convencional					Sistema de transferência fechado				
n	Média	Mediana	Extensão	Taxa de detecção (%)	n	Média	Mediana	Extensão	Taxa de detecção (%)
22	310	28	ND-3200	68	27	51	nd	ND-740	22

nd- não detetado, CP - Ciclofosfamida

No estudo realizado por Ho *et al.*, alíquotas de 5-fluorouracilo foram transferidas para meios de cultura triptico de caldo de soja em sacos intravenosos por duas semanas. Foram usadas 12 alíquotas e 96 sacos, os quais foram monitorizados para o crescimento microbiano através do desenvolvimento de turbidez.

Após 336 horas de incubação não se verificou contaminação de nenhuma das 12 alíquotas (29).

**Tabela 3.5:** Concentração de CP (ng/cm<sup>2</sup>) nas amostras de compressas na sala de preparação (adaptado de 28).

Local	Tempo de amostragem	Método Convencional					Sistema de transferência em circuito fechado				
		n	Média	Mediana	Extensão	Taxa de detecção (%)	n	Média	Mediana	Extensão	Taxa de detecção (%)
Superfície de trabalho da câmara	Antes	20	0.94	0.082	0.01-8.0	100	20	0.25	0.0001	Nd-4.3	50
Superfície de trabalho da câmara	Depois	21	1.2	0.093	0.0095-16	100	26	0.27	Nd	Nd-4.4	46
Lado frontal do filtro de ar	Depois	20	1.4	0.20	0.036-8.4	100	20	0.36	0.031	0.028-2.7	100
Bandejas	Depois	21	1.6	0.11	0.021-27	100	25	0.13	0.034	Nd-2.4	60
Mesa de trabalho	Depois	20	1.2	0.93	0.08-4.0	100	20	0.050	0.020	0.0073-0.23	100
Chão	Depois	25	0.17	0.085	0.015-1.1	100	25	0.034	0.026	0.0091-0.099	100
<b>Total</b>		127	1.0	0.16	0.0095-27	100	136	0.18	0.013	Nd-4.4	75

nd – não detetado, CP - Ciclofosfamida

### 3.3 Sistema Equashield II®

#### 3.3.1 Tecnologia

O Equashield II® é atualmente comercializado pela empresa Equashield Medical. É um STCF de segunda geração, na qual a sua mais óbvia inovação diz respeito à unidade de seringa.

#### Unidade de seringa

- Seringa totalmente encapsulada impede a contaminação do êmbolo (**figura 3.8**).

- Equipada com um sistema integrado de equalização de pressão e com uma câmara-de-ar estéril;
- Impossibilidade do êmbolo ser totalmente retirado do corpo da seringa, devido a este se encontrar completamente selado, sendo, portanto, completamente estanque;
- Pode ser utilizado para além da sua capacidade nominal;
- Inexistência de contacto do êmbolo com o corpo da seringa, devido à sua menor superfície de área.
- Conector encontra-se permanentemente ligado à seringa, permitindo poupar tempo durante a preparação, pois não existe a necessidade de inserir o conector na seringa (**figura 3.9**) (30).



**Figura 3.8** – Comparação entre uma seringa comercial (esquerda) e uma seringa EquaShield II<sup>®</sup> (direita) (31).



**Figura 3.9** – Conector de seringa EquaShield II<sup>®</sup> (31).

Tal como o sistema anterior, os adaptadores de frasco veem substituir a necessidade de usar outros tipos de equipamentos que possam levar a eventuais derrames.

### **Adaptadores de frasco (figura 3.10)**

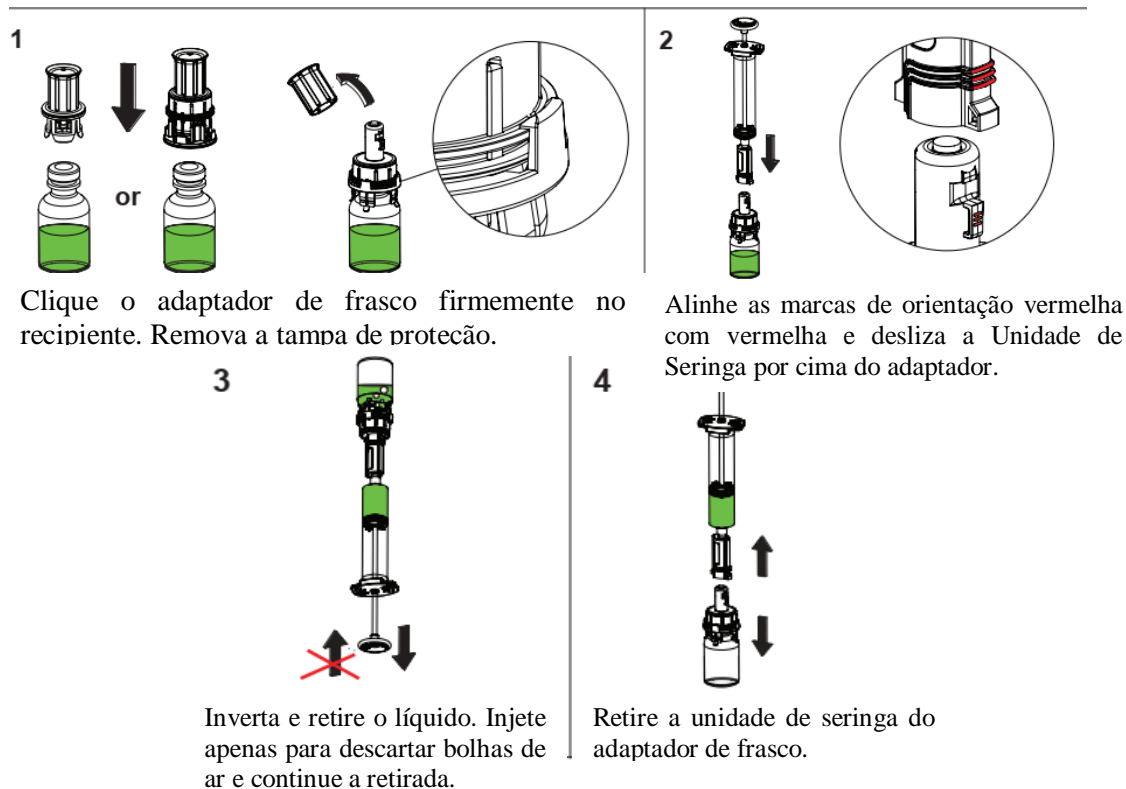
- Possuem um mecanismo que garante a penetração centrada do recipiente contendo o fármaco.
- Membrana elastómera que serve dois propósitos: como barreira microbiana prevenindo a entrada de microrganismos até 7 dias e permanece livre de fármacos residuais durante 10 conexões repetidas (30).



*Figura 3.10 – Adaptadores de frasco EquaShield II® (31).*

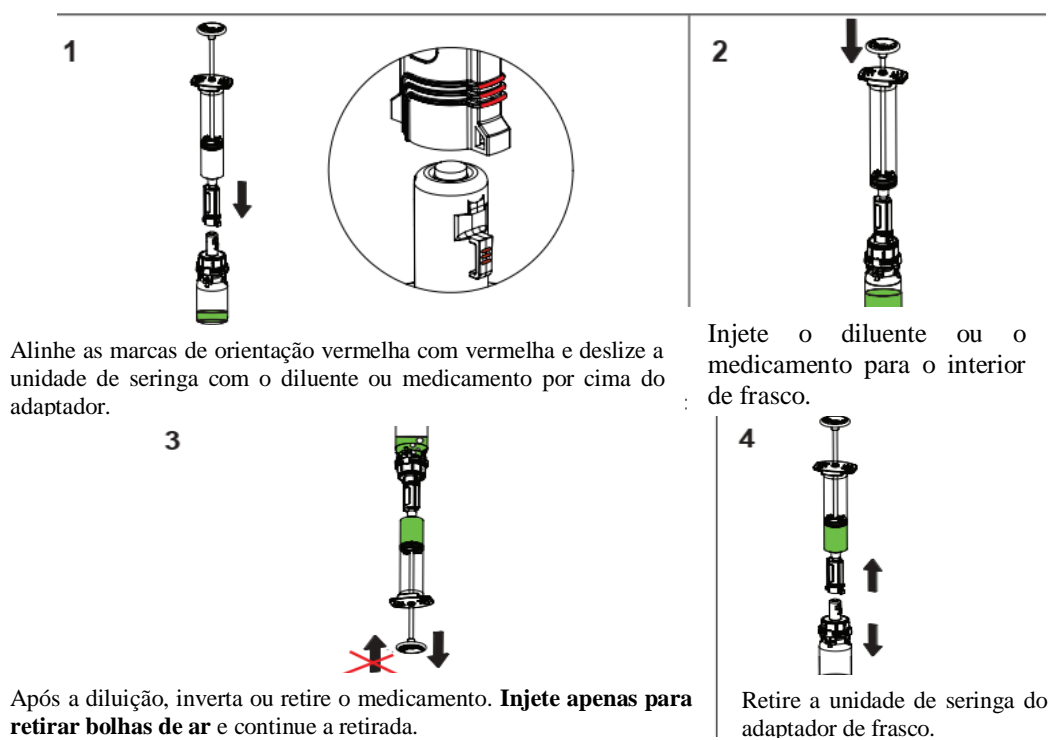
A metodologia de uso encontra-se descrita nas **figuras 3.11, 3.12 e 3.13**

A **figura 3.11** representa o processo de transferência do medicamento contido no recipiente para a seringa. Primeiramente é demonstrado o processo de colocação do adaptador de frasco no recipiente e de seguida a inserção da seringa no adaptador. Por fim, o método de extração do medicamento para a seringa e a sua remoção do adaptador.



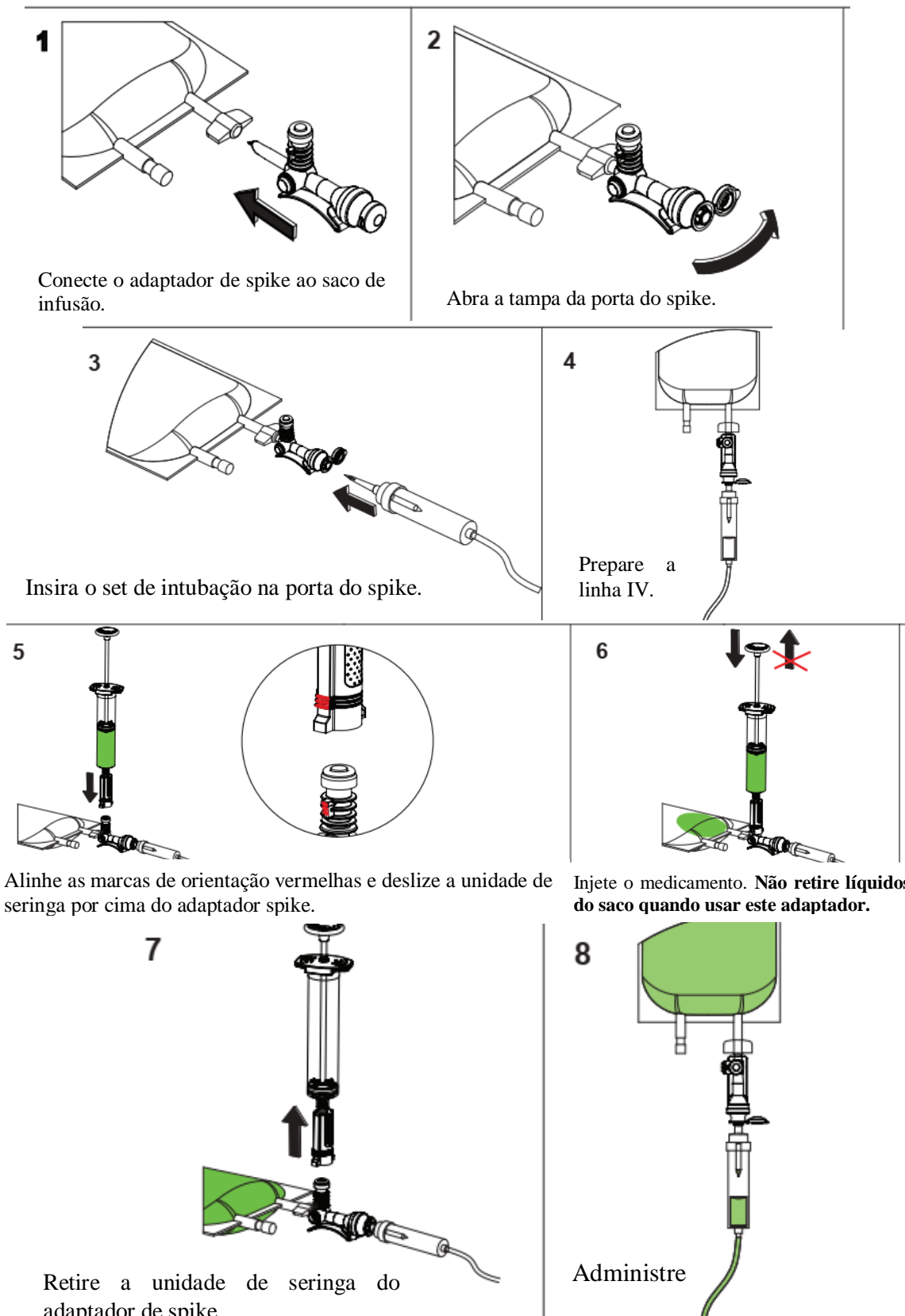
*Figura 3.11 – Transferência do frasco contendo o medicamento para a seringa (31).*

Na **figura 3.12** é possível verificar a metodologia de reconstituição do medicamento pela transferência do conteúdo da seringa para o frasco. O processo é semelhante ao método anterior.



*Figura 3.12 – Reconstituição do medicamento com transferência da seringa para o frasco (31).*

Por fim, a **figura 3.13** mostra a injeção do medicamento reconstituído para o interior da bolsa IV e sua posterior administração.

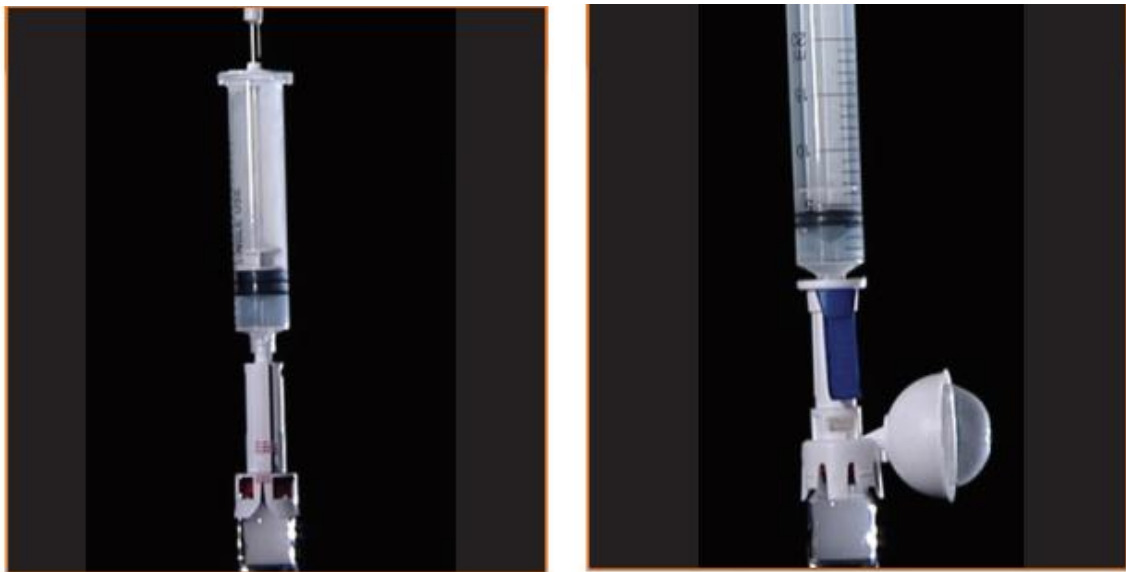


**Figura 3.13** – Injeção para o saco de infusão e administração usando o adaptador spike (31).

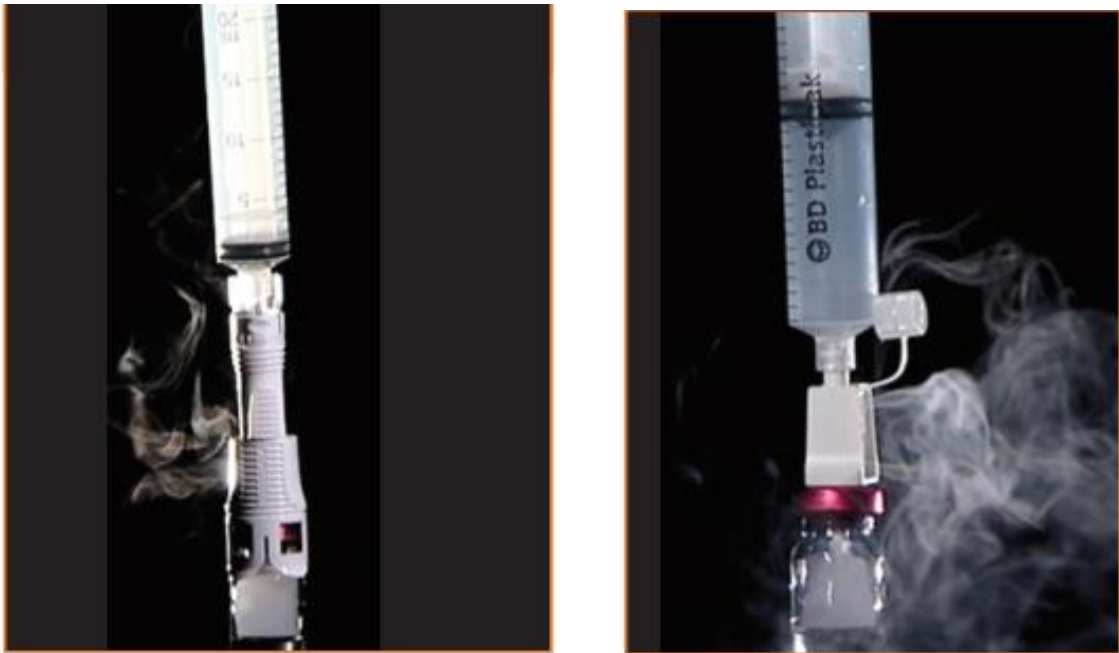
### 3.3.2 Estudos de Eficácia

Bar-Ilan *et al.*, procuraram avaliar a eficácia na contenção de vapores em diversos sistemas de transferência em circuito fechado disponíveis no mercado (Chemoprotect® spike pela Codan. Tevadaptor®/Onguard® pela Teva Medical/B. Braun Medical, PhaSeal™ pela Carmel Pharma e Equashield®) usando frascos contendo tetracloreto de titânio como substituto do medicamento. Esta substância atua como um simulador de vapor, gerando um fumo claramente visível quando reage com a humidade atmosférica (32).

Apenas os sistemas Equashield II® e Phaseal™ (**figura 3.14**) preveniram a libertação do composto para o ambiente, enquanto os restantes falharam no teste (**figura 3.15**) (32).



**Figura 3.14** – Equashield II® (esquerda) e BD PhaSeal™ (direita) (32).



*Figura 3.15 – Tevadaptor® / Onguard® (esquerda) e Chemoprotect® (direita) (32).*

Tanto o Equashield II e o BD PhaSeal são capazes de formar conexões totalmente estanques e herméticas entre a seringa e o frasco do medicamento, diminuindo, assim, o risco de derrames e exposição dos operadores.

Uma das vias de contaminação durante a preparação de medicamentos citotóxicos relaciona-se com o êmbolo da seringa. Kimeyer *et al.*, realizaram um estudo no qual procuraram avaliar a eficácia do sistema Equashield® em eliminar esta via de contaminação (30).

Foi realizado um teste usando CP de modo a verificar a presença da substância no êmbolo do sistema em comparação com seringas comerciais. Verificou-se que o uso do sistema Equashield® reduz drasticamente os níveis de contaminação do êmbolo (**tabela 3.6**), eliminando, assim, uma potencial via de contaminação (30).

**Tabela 3.6** - Níveis de contaminação total do êmbolo por CP (adaptado de 30).

	<b>Normal (ng)</b>	<b>Equashield®(ng)</b>
Seringa 1 (2M)	273	Nd
Seringa 2 (4M)	30	Nd
Seringa 3 (8M)	11,022	Nd
Seringa 4 (2M)	Nd	Nd
Seringa 5 (4M)	3,960	2442
Seringa 6 (8M)	172,260	24
Seringa 7 (2M)	557,700	Nd
Seringa 8 (4M)	138,270	Nd
Seringa 9 (8M)	105,930	Nd
Seringa 10 (2M)	18,051	38
Seringa 11 (4M)	170,940	Nd
Seringa 12 (8M)	82,170	23
Média	105 051.00	210.58
Mediana	50 111.00	Nd

Nd – não detetado, CP – Ciclofosfamida, M – n° de manipulações

### 3.4 Sistema Halo®

#### 3.4.1 Tecnologia

Desenvolvido e comercializado pela Corvida Medical®, este sistema foi desenhado tendo como objetivo facilitar ao máximo as tarefas dos profissionais de saúde.

#### **Adaptador de frasco fechado (figura 3.16)**

Os adaptadores de frascos fechados Halo® destinam-se à preparação fechada de medicamentos. O sistema é compatível com frascos comerciais de 13 mm, 20 mm e 28 mm.

- Conexão de encaixe fácil com força mínima;
- Conexão forte e segura ao frasco;
- Nenhum equipamento adicional é necessário para conectar;
- Mínimos pontos de toque para menor risco de contaminação;
- Selo elevado fácil de limpar;
- Até 168 horas de prevenção de contaminação microbiana;
- Sem filtros, válvulas ou aberturas (33).



*Figura 3.16 – Adaptadores de frasco Halo® (33).*

### **Adaptador de seringa fechado (figura 3.17)**

Através do uso do adaptador, deixa de ser necessário a utilização de agulhas e chemo-spikes permitindo uma mais segura e eficiente preparação.

- Impede a remoção inadvertida da seringa;
- Capacidade de ver a graduação da seringa durante a administração;
- Conexão de movimento único ao adaptador de frasco, adaptador de bolsa e adaptador de linha;
- Funciona com conexões Luer-lock padrão;
- *Design* da agulha impede acidentes (33).



**Figura 3.17** – Adaptador de seringa fechado Halo® (33).

### 3.4.2 Estudos de eficácia

Tyler *et al.*, através de um estudo realizado em 13 farmácias de centros oncológicos nos Estados Unidos procuraram determinar a eficácia deste dispositivo em reduzir a contaminação de superfícies durante a manipulação e administração de medicamentos citotóxicos (34).

Através da análise dos resultados obtidos (**tabelas 3.7 e 3.8**) concluiu-se que este sistema, comparativamente ao sistema BD PhaSeal™, apresenta menores níveis de contaminação com 5-fluorouracilo (5FU) e CP (35,36).

**Tabela 3.7** – Contaminação por 5FU e CP usando os sistemas Halo® e BD PhaSeal™ (adaptado de 35).

	Halo®						PhaSeal™			
	CFL, Chão		CFL, esquerda		CFL, direita		CFL, Chão		CFL, Superfície	
	5FU <sup>a</sup>	CP	5FU	CP	5FU	CP	5FU	CP	5FU	CP
<b>Mediana</b>	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.3	0.01	0.3	0.02
<b>Mínimo</b>	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.6	<0.01	<0.4	<0.01
<b>Máximo</b>	0.004	<0.002	0.003	2.600	0.003	0.386	22.3	16.33	15.2	5.41

CFL - Câmara de Fluxo Laminar

<sup>a</sup> Valores para 5FU (5-fluorouracilo) e CP (ciclofosfamida) estão apresentados em ng/cm<sup>2</sup>

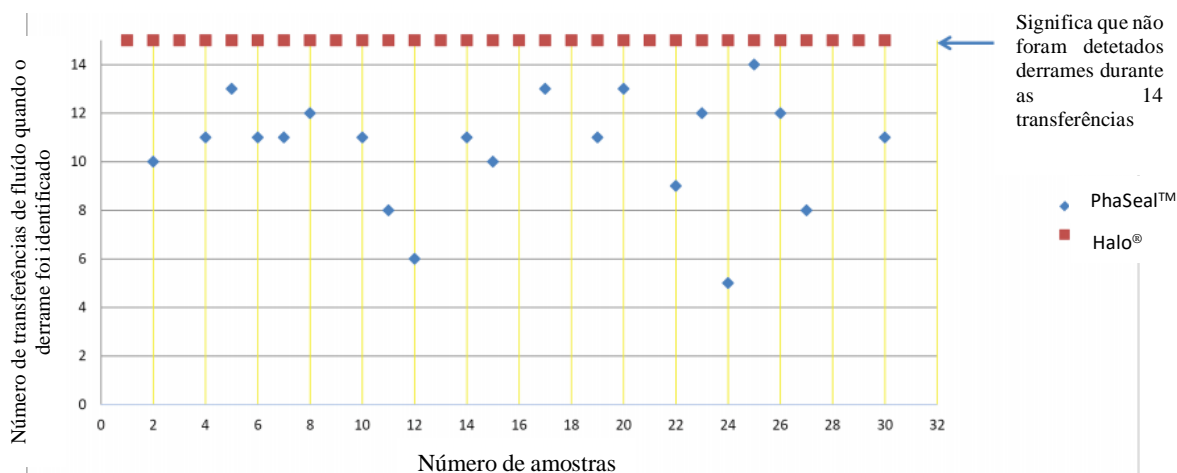
**Tabela 3.8** – Contaminação por CP em compressas usando os sistemas Halo® e BD PhaSeal™ (adaptado de 36).

	Halo®			PhaSeal™	
	CFL, Chão	CFL, Esquerda	CFL, Direita	CFL, Chão	CFL, Superfície
	CP <sup>a</sup>	CP	CP	CP	CP
<b>Mediana</b>	<0.002	<0.002	<0.002	0.08	0.02
<b>Mínimo</b>	<0.002	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01
<b>Máximo</b>	<0.002	2.600	0.386	4.13	38.59

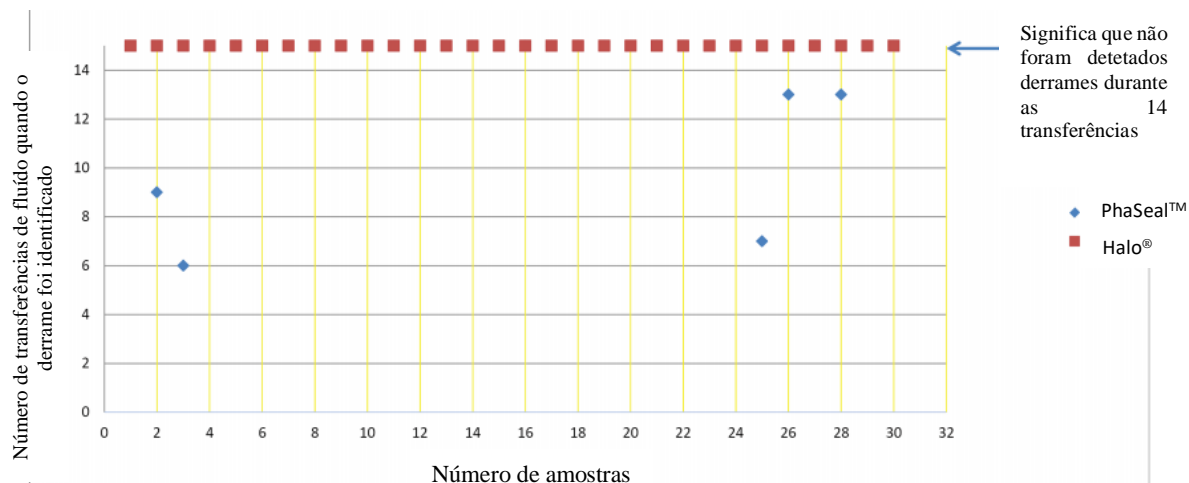
CFL = Câmara de Fluxo Laminar

<sup>a</sup> Valores para CP (ciclofosfamida) estão apresentados em ng/cm<sup>2</sup>

Um segundo estudo avaliou a efetividade do sistema, novamente comparando-o ao sistema BD PhaSeal™, em conter fluidos durante as transferências do frasco para a seringa e, por fim, para o saco IV. Em ambas as situações (**figuras 3.18 e 3.19**) não foram detetados quaisquer derrames durante os 14 ensaios realizados usando o sistema Halo®. O mesmo já não ocorreu com o sistema BD PhaSeal™ onde, de facto, existiram derrames em ambos os testes (37).



**Figura 3.18** – Teste de fluorescência – Frasco para Seringa. Número de transferências de fluido quando o derrame foi identificado (37).



**Figura 3.19** – Teste de fluorescência – Seringa para Saco Intravenoso. Número de transferências de fluido quando o derrame foi identificado (37).

### 3.5 Sistema Tevadaptor® / OnGuard®

#### 3.5.1 Tecnologia

Tevadaptor® / OnGuard® é um único sistema de transferência em circuito fechado que foi testado com recurso a alguns dos fármacos mais vulgarmente usados em quimioterapia, tais como 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, carboplatina, doxorubicina HCL, etoposido e paclitaxel (38).

De igual modo aos sistemas anteriores, os adaptadores de frasco, seringa e luer-lock, eliminam a necessidade de agulhas e chemo-spikes.

#### **Adaptador de Frasco Tevadaptor® / OnGuard® (figura 3.20)**

- Sistema TOXI-GUARD® - Matriz de ligação a fármacos de carvão ativado inserido no adaptador de frasco e uma membrana de 0,2 micron para contenção e esterilidade (**figura 3.21**);
- Conecta-se permanentemente ao frasco ou ampola permitindo a manipulação do fármaco num sistema fechado;
- Permite a fácil reconstituição e extração do fármaco desejado;

- Conecta-se a frascos ou ampolas de 13, 20, 28 e 32mm;
- Adequado para a extração de qualquer volume;
- Reduz o potencial de lesões por esforço repetitivo
- O *design* do *spike* é altamente eficiente na maximização do volume de fármaco extraído do frasco ou ampola, reduzindo o volume residual e, assim, o desperdício (39).



**Figura 3.20** – Adaptador de frasco Tevadaptor® / OnGuard® (38).



**Figura 3.21** – Matriz de carvão ativado presente no adaptador de frasco Tevadaptor® / OnGuard® (38).

### **Adaptador de Seringa Tevadaptor® / OnGuard® (figura 3.22)**

- Adapta-se a todos os tamanhos comerciais de seringas Luer Lock;

- Conecta-se a todos os pontos de conexão Tevadaptor®: adaptador de frasco e adaptador Luer Lock;
- Agulha de calibre 16 facilita a retirada de líquidos viscosos;
- Permite a transferência do fármaco do frasco ou ampola para a bolsa IV ou seringa para administração ao doente;
- *Design* intuitivo e “clique” audível que garantem o bloqueio do sistema fechado (40).



**Figura 3.22** – Adaptadores de seringa Tevadaptor® / OnGuard® (40).

### **Adaptador Luer Lock Tevadaptor® / OnGuard® (figura 3.23)**

- Transforma uma conexão normal Luer Lock (aberta) numa conexão Tevadaptor® (de sistema fechado);
- Permite a administração direta a partir de uma seringa para a linha IV, cateter ou qualquer outro ponto de acesso do doente;
- Permite um acesso cómodo e simples, em múltiplas administrações;
- O tamanho reduzido permite um acesso confortável ao ponto de acesso do doente;
- O septo (reutilizável) pode ser picado e limpo até 10 vezes (40).



**Figura 3.23** – Adaptador Luer Lock Tevadaptor® / OnGuard® (40).

O modo de utilização encontra-se exemplificado na **figura 3.24**, na qual é descrita a metodologia de preparação de uma bolsa IV contendo um medicamento citotóxico. Primeiramente é exemplificada a retirada do medicamento do frasco para a seringa e de seguida a sua adição à bolsa.



**1** Feche a braçadeira. Insira o set de Conexão na porta do spike do saco. Prepare a tubagem do set e feche a braçadeira.



**2** Conecte a seringa Luer Lock ao adaptador de seringa.



**3** Conecte o adaptador de frasco ao recipiente. Clique audível indica uma conexão segura.



**4** Remova a tampa do adaptador de seringa. Conecte o adaptador de seringa ao adaptador de frasco



**SE NECESSÁRIO:** Reconstitua o medicamento de acordo com as instruções do fabricante. Mantenha o frasco por baixo da seringa quando injetar o diluente.



Inverta o frasco. Retire entre ¼ e ½ do volume de líquido necessário. Se necessário use o volume da seringa todo e depois retire as bolhas de ar apenas da seringa. **NÃO INJECTE FLUÍDO PARA O FRASCO INVERTIDO.** Complete a retirada da dose para a seringa.



**7** Desconecte o adaptador de frasco do adaptador de seringa pressionando gentilmente as "asas" do adaptador de seringa.

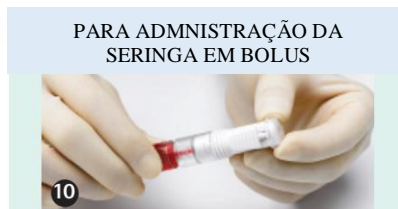
**PARA ADMINISTRAÇÃO DA SERINGA EM BOLUS PROCEDA PARA O PASSO 10**



**8** Conecte a seringa ao set de conexão. Clique audível garante uma conexão segura. Injete o medicamento para o saco de administração.



**9** Desconecte a seringa do saco de venar pressionado gentilmente as "asas" do adaptador de seringa.



**10** Tape a seringa e prepare para transporte de acordo com o protocolo institucional

**Figura 3.24** – Modo de utilização do sistema Tevadaptor® / OnGuard®.

### 3.5.2 Estudos de eficácia

Marler-Hausen *et al.*, comparam o nível de contaminação de doxorrubicina, com e sem o uso do sistema Tevadaptor® / OnGuard®, tanto durante o processo de ligação dos componentes, como no de administração do medicamento. Foram comparados os níveis de contaminação nas luvas, compressas e gaze utilizadas. A **tabela 3.9** mostra os resultados obtidos, onde se pode constatar que a realização das tarefas usando o sistema reduz, de facto, a contaminação com o fármaco citotóxico (41).

**Tabela 3.9** – Quantidade de doxorrubicina (ng) em compressas, gaze e luvas durante a ligação do STCF e administração do medicamento (adaptado de 41).

Atividade	Ligação do STCF		Administração							
	Luvas	Compressas	Luvas		Gaze		Compressas		Total	
Tipo de amostra	Luvas	Compressas	Luvas	Gaze	Compressas	Total	Luvas	Gaze	Compressas	Total
Sistema de injeção: seringa	STCF	STCF	Atua l	STCF	Atual	STCF	Atual	STCF	Atual	STCF
1	<1	<1	<1	<1	165	<1	<1	<1	165	<1
2	<1	<1	<1	<1	4070	<1	<1	<1	4070	<1
3	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
4	<1	<1	<1	<1	108 300	<1	124	<1	108 424	<1
5	<1	<1	92	<1	6766	<1	<1	<1	6858	<1
6	<1	<1	<1	<1	4471	<1	8	<1	4479	<1
7	<1	<1	127	<1	28837	<1	40	<1	29004	<1
8	<1	<1	<1	<1	38	<1	148	<1	186	<1
9	<1	<1	15	<1	1938	<1	<1	<1	1953	<1
10	<1	<1	53	116	694	<1	<1	<1	747	116
Nº de amostras positivas	0	0	4	1	9	0	4	0	9	1

STCF – Sistema de transferência em circuito fechado

Um segundo estudo realizado por Wilkinson *et al.*, teve como objetivo verificar se o sistema Tevadaptor® / OnGuard® realmente oferece dois dos requisitos essenciais: manutenção da esterilidade e integridade físico-química dos fármacos citotóxicos. Foram utilizados paclitaxel, cisplatina e metotrexato, e avaliados ambos os parâmetros durante um intervalo de 28 dias (42).

No que toca à esterilidade das amostras, não existiu qualquer crescimento microbiano em qualquer das seringas ou frascos contendo as amostras (**tabela 3.10**) (42).

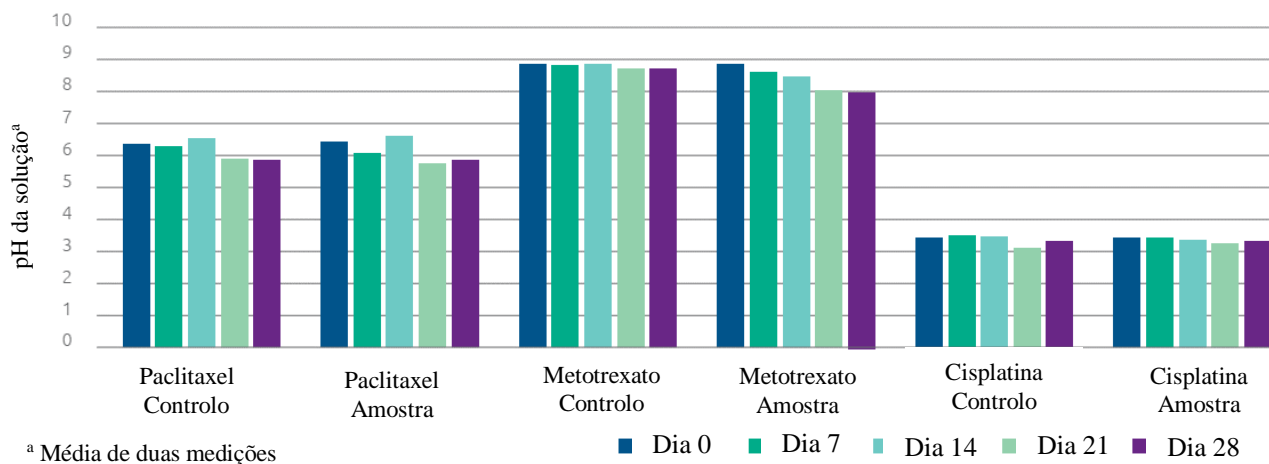
**Tabela 3.10** – Teste de esterilidade dos componentes Tevadaptor<sup>®</sup> durante 28 dias de uso simulado (adaptado de 42).

<b>Tempo de amostragem</b>	<b>Tipo de recipiente testado após a retirada da amostra</b>	<b>Resultados em condições controladas (após 14 dias de incubação a 30-35 °C)</b>	<b>Resultados em condições não controladas (7 dias a 20-25 °C e 7 dias a 30-35 °C)</b>
<b>Zero</b>	Seringa 5mL	Nenhum crescimento observado	Nenhum crescimento observado
<b>7 dias</b>	Seringa 5mL	Nenhum crescimento observado	Nenhum crescimento observado
<b>14 dias</b>	Seringa 5mL	Nenhum crescimento observado	Nenhum crescimento observado
<b>21 dias</b>	Seringa 5mL	Nenhum crescimento observado	Nenhum crescimento observado
<b>28 dias</b>	Seringa 5mL	Nenhum crescimento observado	Nenhum crescimento observado
<b>Controlo Positivo</b>		Crescimento observado	Crescimento observado

De modo a verificar a integridade físico-química dos compostos, procedeu-se à medição do pH, da concentração dos fármacos através de HPLC e uma inspeção visual para deteção de partículas e verificação da cor e limpidez das amostras.

No teste de variação do pH, os valores medidos tinham que se encontrar dentro de +/- 0,5 unidades de pH comparativamente ao valor obtido no controlo.

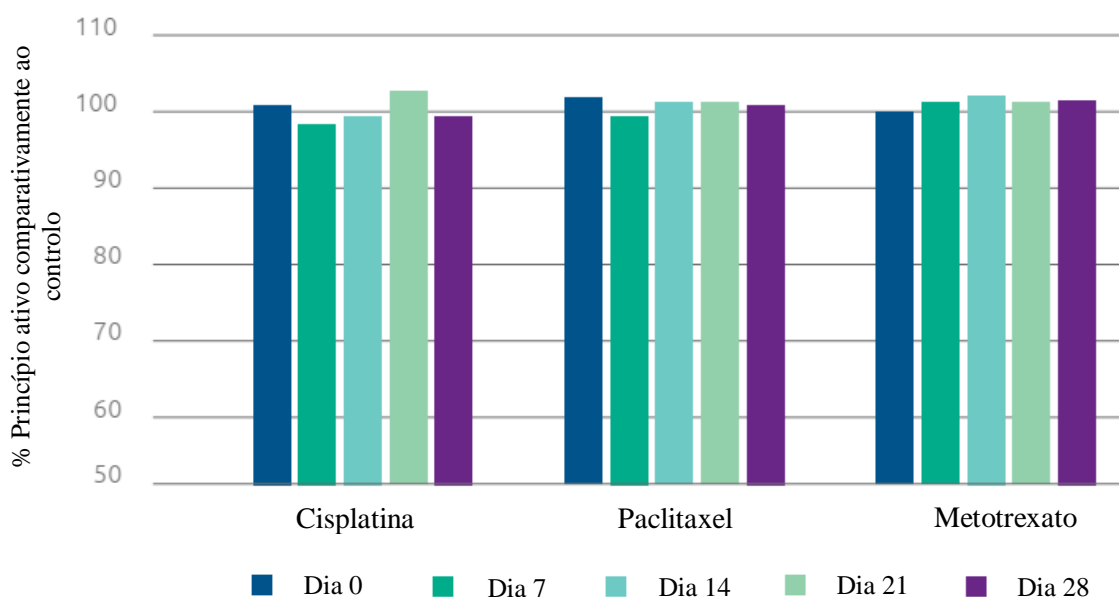
Pela análise dos resultados obtidos (**figura 3.25**), concluiu-se que apenas para o metotrexato tal não ocorreu (dias 21 e 28) (42).



**Figura 3.25** – Estabilidade físico-química, teste de pH (42).

Para a medição da concentração do princípio ativo, a área do pico principal tinha que se encontrar dentro de +/- 10 % comparativamente ao valor do controlo (valor de referência 100 %).

Os resultados obtidos (**figura 3.26, tabela 3.11**) permitiram concluir que se verifica que para todos os fármacos, nos cinco dias em que foram testados, os valores estiverem sempre dentro do intervalo, demonstrando não existir qualquer alteração da concentração de substância ativa (42).



**Figura 3.26** – Estabilidade físico-química, concentração do princípio ativo (%) comparativamente ao controlo (100%) (42).

**Tabela 3.11** – Concentração de princípio ativo (%) relativamente ao controlo (100 %) (adaptado de 42).

<b>Ponto de Amostragem</b>	<b>Cisplatina (%)</b>	<b>Paclitaxel (%)</b>	<b>Metotrexato (%)</b>
Dia 0	100.96	102.97	99.92
Dia 7	97.82	99.00	101.11
Dia 14	99.19	101.28	102.48
Dia 21	103.59	101.14	100.95
Dia 28	98.87	100.39	101.39

Por fim, para o teste de ausência de partículas, cor e limpidez da solução, pela análise dos resultados obtidos (**tabela 3.12**), conclui-se que todas as amostras se mantiveram límpidas, incolores e sem partículas observáveis (42).

**Tabela 3.12** – Estabilidade físico-química, inspeção visual (adaptado de 42).

<b>Fármaco</b>	<b>Resultados da Inspeção Visual</b>		
	<b>Clareza</b>	<b>Cor</b>	<b>Partículas</b>
Cisplatina	Clara	Solução incolor	Nenhuma partícula observada
Paclitaxel	Clara	Solução incolor	Nenhuma partícula observada
Metotrexato	Clara	Solução incolor	Nenhuma partícula observada

## 3.6 Sistema ChemoLock™

### 3.6.1 Tecnologia

O ChemoLock™ foi o primeiro sistema sem agulha a receber a aprovação por parte da *Food and Drug Administration* (FDA) para utilização em farmácia na preparação e, também, administração aos pacientes (**figura 3.27**).

- Sistema sem agulha previne possíveis picadas acidentais das seringas contendo fármacos citotóxicos;
- Clique audível, garantido que a conexão é segura eliminando possíveis desconexões acidentais durante todo o processo de preparação;
- Sistema pode ser acedido e selado com um simples movimento;
- Reduz o risco de lesões por esforços repetidos (43).



*Figura 3.27 – Componentes do sistema ChemoLock<sup>tm</sup> (43).*

Na **figura 3.28** é demonstrada a utilização dos componentes do sistema ChemoLock<sup>TM</sup> na preparação de uma seringa contendo um medicamento citotóxico. Nos primeiros três passos, é exemplificada a montagem de cada um dos componentes. De seguida, caso seja necessário, a metodologia de reconstituição do medicamento usando este sistema. Por fim, os últimos dois passos representam a aspiração do medicamento contido no frasco e a desconexão do sistema da seringa (44).

1.



-Alinhe o spike com o centro do recipiente.  
-Empurre o spike firmemente no recipiente até se conectar ao mesmo.

2.



- Remova o ar da seringa.  
-Conecte o injetor na extremidade da seringa rodando-o até obter um clique.

3.



- Conecte o injetor ao spike inserido no recipiente contendo o medicamento.

#### 4. Reconstituição (opcional)



-Se necessário reconstitua de acordo com as instruções do fabricante.



-Coloque o recipiente na vertical numa superfície lisa.  
-Conecte e devagar insira o diluente no recipiente.



-Nunca insira fluido ou ar para o recipiente quando invertido

5.



-Inverta de modo a retirar o líquido.  
Imediatamente, remova as bolhas de ar.  
-Retire o medicamento do recipiente.

6.



-Para desconectar, pressione os “clipes” do injetor e o sistema desconecta-se automaticamente.

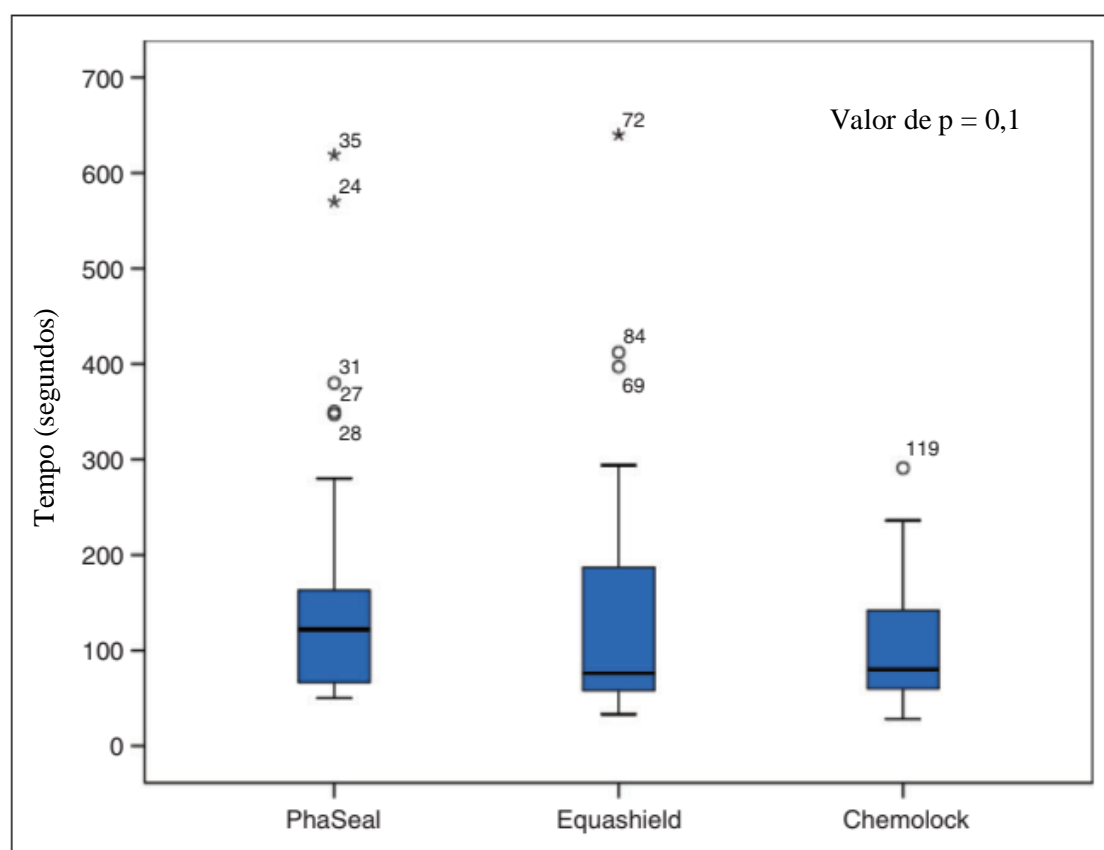
**Figura 3.28** – Metodologia de preparação usando o sistema ChemoLock™ (44).

### 3.6.2 Estudos de eficácia

Nugat *et al.*, procederam à comparação de três STCF, incluído ChemoLock™, com o método tradicional de preparação de medicamentos citotóxicos de modo a avaliarem a facilidade com que os profissionais de saúde desempenhavam as suas tarefas.

No total foram realizadas 136 preparações, sendo que 45 destas foram efetuadas com PhaSeal™, 46 com Equashield II® e as restantes 45 com ChemoLock™ (23).

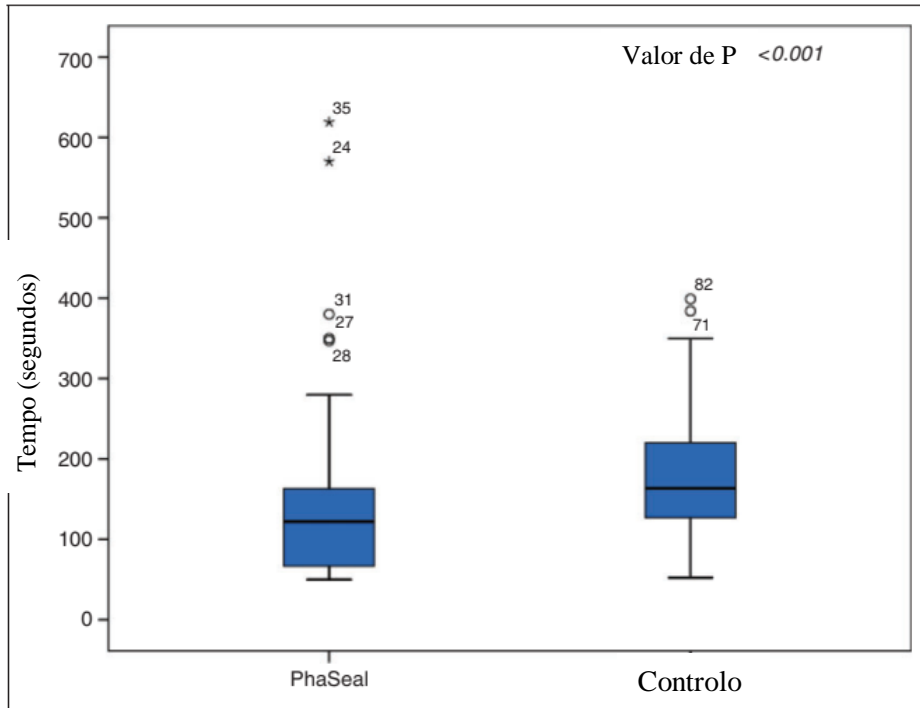
Comparando os diferentes tempos de preparação (segundos) entre os dispositivos, não se observaram diferenças estatisticamente significativas (**figura 3.29**) (23).



° – Outliers, \* – Outliers severos

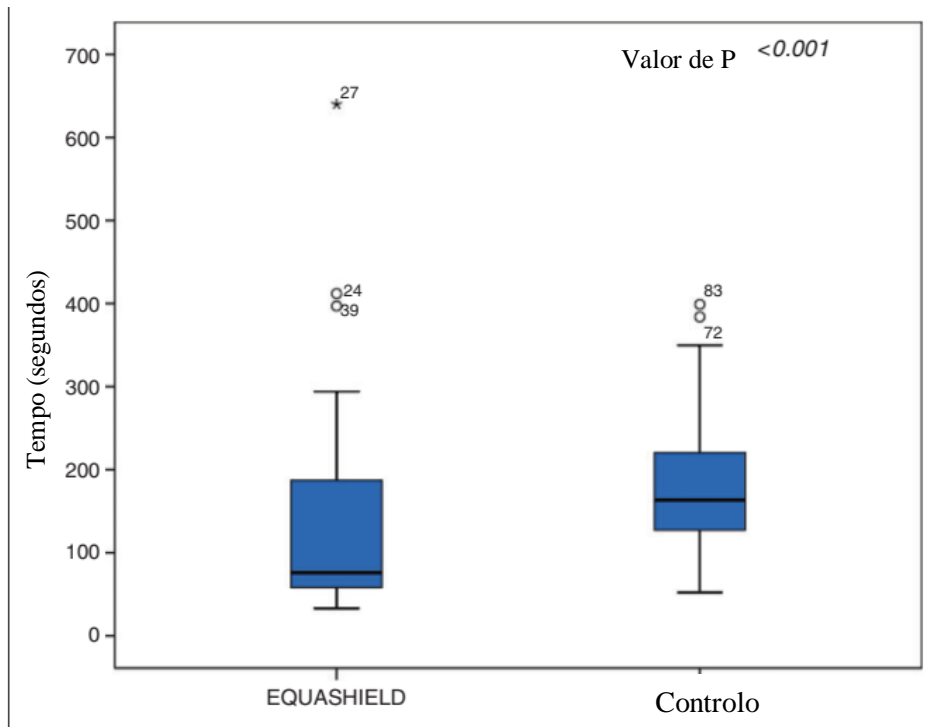
**Figura 3.29** – Comparação do tempo de preparação em segundos dos três sistemas (23).

No entanto, quando comparados com o controlo, ou seja, o método tradicional usando seringas, os resultados foram diferentes. Em todos os três casos, o tempo de preparação foi visivelmente reduzido pela utilização de STCF (**figuras 3.30, 3.31 e 3.32**).



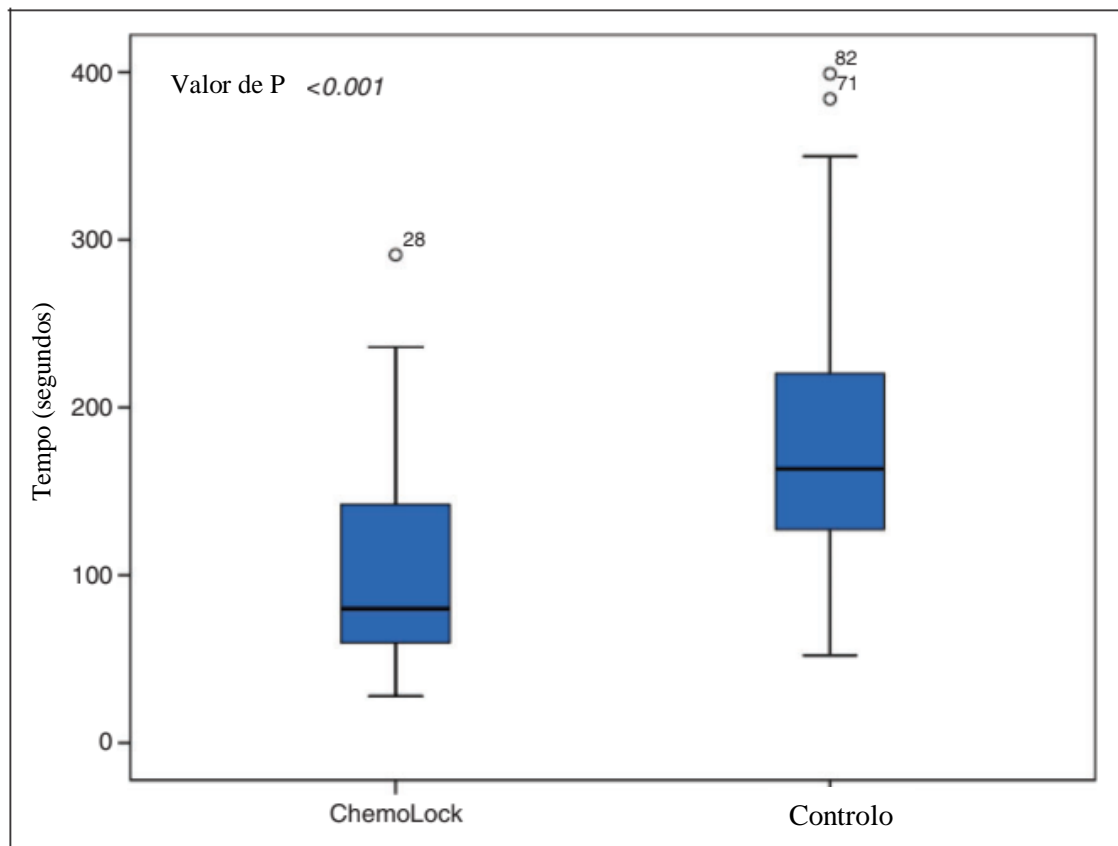
○ – Outliers, \* - Outliers severos

**Figura 3.30** – Comparação do tempo de preparação em segundos entre o sistema PhaSeal™ e o controlo (23).



○ – Outliers, \* - Outliers severos

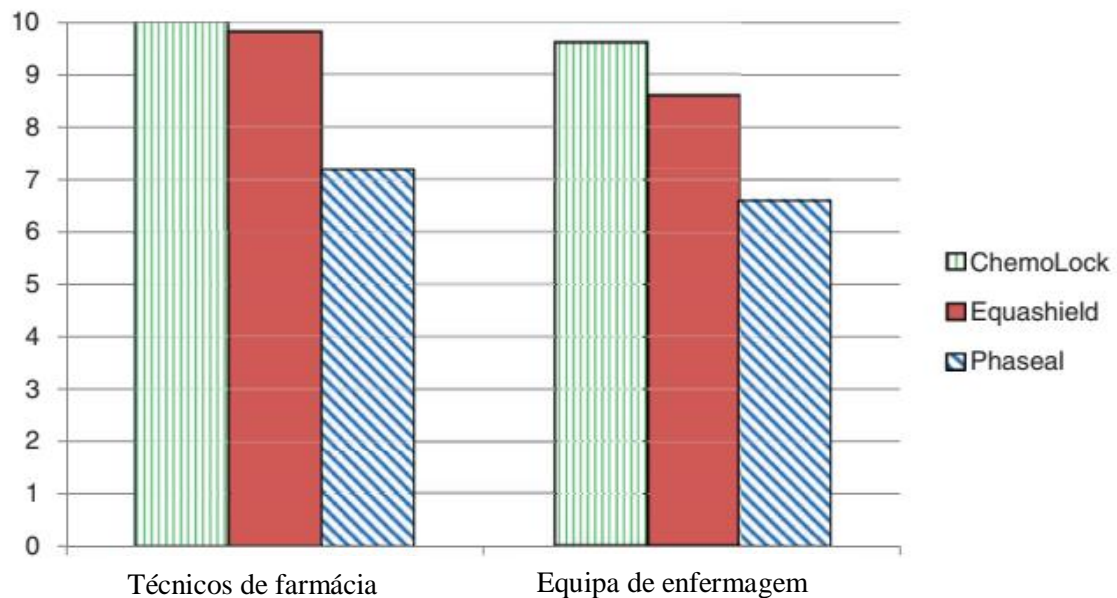
**Figura 3.31** – Comparação do tempo de preparação em segundos entre o sistema EquaShield® e o controlo (23).



◦ – Outliers

**Figura 3.32** – Comparação do tempo de preparação em segundos entre o sistema ChemoLock e o controlo (23).

Foi efetuado um inquérito sobre a facilidade de utilização dos diferentes sistemas e observou-se que tanto os técnicos de farmácia, como a equipa de enfermagem preferiu o uso do ChemoLock™, em comparação com os outros dois dispositivos (**figura 3.33**) (23).



**Figura 3.33** – Valores médios do inquérito sobre a facilidade de uso dos sistemas (23).

Num hospital do Nebraska, EUA, Koraleski *et al.*, estudaram o potencial de contenção durante o processo de transferência de fármaco usando CP como marcador (45).

A análise dos resultados obtidos (**tabela 3.13**) permitiu verificar que o sistema tem, realmente, capacidade impedir o derrame de fármaco para fora do sistema, pois em apenas numa região da sala de trabalho foi possível detetar a presença de CP contrariamente ao que ocorreu antes do uso do STCF (45).

*Tabela 3.13 – Resumo dos ensaios usando o sistema ChemoLock™ (adaptado de 45).*

<b>Superfície</b>	<b>Área cm<sup>2</sup></b>	<b>CP (ng)</b>	<b>CP. conc. (ng/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Comentários</b>
Bancada de Trabalho, esquerda	400	Nd	<0.00500	Descontaminação
Bancada de Trabalho, direita	400	3.33	0.00833	
Grelha	400	Nd	<0.00500	
Filtro de ar	400	Nd	<0.00500	
Bancada de Trabalho, esquerda	400	Nd	<0.00500	Chemolock™, Teste 1
Bancada de Trabalho, direita	400	Nd	<0.00500	
Grelha	400	Nd	<0.00500	
Filtro de ar	400	Nd	<0.00500	
Bancada de Trabalho, esquerda	400	Nd	<0.00500	Chemolock™, Teste 2
Bancada de Trabalho, direita	400	Nd	<0.00500	
Grelha	400	Nd	<0.00500	
Filtro de ar	400	Nd	<0.00500	
Bancada de Trabalho, esquerda	400	Nd	<0.00500	Chemolock™, Teste 3
Bancada de Trabalho, direita	400	Nd	<0.00500	
Grelha	400	Nd	<0.00500	
Filtro de ar	400	nd	<0.00500	

Nd- Não detetado, CP - Ciclofosfamida

Pfeifer *et al.*, realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a capacidade de contenção de líquido de dois STCF (PhaSeal™ e ChemoLock™) em comparação com o método convencional de transferência de fármacos a diferentes valores de pH (46).

Neste teste, as extremidades das conexões de ambos os sistemas e da seringa com agulha foram testadas com papel indicador de pH. Foram realizados 20 testes a cada pH (4, 7 e 10) para cada método. Cada seringa e conector foi usado em 10 preparações consecutivas. Concluiu-se que o sistema ChemoLock™ não apresentou qualquer mudança de cor do papel indicador de pH, o que significa que não ocorreu saída de líquido do sistema. O ChemoLock™ teve a capacidade de reter soluções ácidas, básicas e neutras o que é uma melhoria drástica comparativamente ao método convencional (**tabela 3.14**) (46).

**Tabela 3.14** – Resultados do teste de derrame para os sistemas e o método convencional (adaptado de 46).

	PhaSeal™			ChemoLock™			Agulha e Seringa		
	pH 4.0	pH 7.0	pH 10.0	pH 4.0	pH 7.0	pH 10.0	pH 4.0	pH 7.0	pH 10.0
Nº de mudanças de cor	1	1	0	0	0	0	22	17	13
Nº de manipulações	20	20	20	20	20	20	20	20	20
% de Testes de Litmus com derrames	1.7% (2 de 120)			0% (0 de 120)			43% (52 de 120)		

## 4. Conclusão

O manuseamento e administração de medicamentos citotóxicos é uma área essencial em qualquer hospital ou centro oncológico, pois possibilita o tratamento de doentes com condições e estados de saúde graves.

Como foi referido nesta monografia, existem sérios riscos para a saúde de todos os profissionais envolvidos nos diversos processos de manipulação de medicamentos citotóxicos, com especial realce na preparação. Embora a criação de normas e métodos de conduta em conjunto com equipamento de proteção individual ajude a diminuir estes riscos associados, continuava a existir preocupação e a evidência de que era necessário melhorar, nomeadamente, no que diz respeito ao equipamento utilizado aquando da preparação destes fármacos potencialmente perigosos para a saúde dos operadores.

Dado esse facto, a introdução, por parte de diversas empresas do ramo médico ao longo de vários anos, de sistemas de transferência em circuito fechado veio garantir, não só aos operadores ou enfermeiros, mas também aos próprios doentes aos quais são administrados estes medicamentos, uma maior segurança e eficiência no desempenho das suas funções. Estes sistemas não só diminuíram o risco de exposição ocupacional acidental comparativamente ao método convencional usando seringas e agulhas, mas também veio trazer benefícios no que diz respeito à diminuição do tempo de preparação como, também, uma diminuição do risco de contaminação microbiana e manutenção das propriedades físico-químicas dos fármacos preparados. Tudo isto proporciona também ao doente um melhor tratamento, e como tal, melhores hipóteses de sucesso.

Desde o aparecimento do primeiro destes sistemas em 1997 (PhaSeal™), seguiram-se vários outros. Estudos comparativos demonstraram que alguns destes novos dispositivos concedem uma maior segurança e, conseqüentemente, um menor risco de exposição ocupacional acidental, através da eliminação de algumas vias de contaminação. Por exemplo, o sistema ChemoLock™ veio responder ao problema de possíveis picadas acidentais com agulhas contaminadas com medicamento neoplásicos, já o EquaShield II® eliminou a possibilidade de existir contaminação do êmbolo graças ao desenho completamente estanque da sua seringa.

Devido ao diagnóstico de cada vez mais frequente de neoplasias a nível global, os STCF continuarão a ter um papel de extremo relevo na preparação dos medicamentos citotóxicos utilizados nos respetivos tratamentos. Como tal, é necessário que continue a

existir uma aposta séria neste ramo, de modo a que se continuem a desenvolver sistemas cada vez mais seguros e que protejam ainda mais, não só os profissionais de saúde, como também os doentes aos quais estes medicamentos são administrados.

## 5. Referências bibliográficas

- 1- Meier K, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, Patel RA, Schwartz R, Tames MJ, Terkola R, Vadnais, B, Wright D, Goodin S. (2011). Safe handling of oral chemotherapeutic agents: a European perspective. *European Journal of Oncology Pharmacy*, 2011/2; 5:4-10.
- 2- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). (2014). NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014. *U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2014-138*. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>
- 3- Viegas, S., De Oliveira, A. C., Carolino, E., & Pádua, M. (2018). Occupational exposure to cytotoxic drugs: The importance of surface cleaning to prevent or minimise exposure. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 69(3), 238–249. <https://doi.org/10.2478/aiht-2018-69-3137>
- 4- Gouveia, A.; Silva, A.; Bernardo, D.; Fernandes, J.M.; Martins, M.A.; Cunha, M.A.; Borges, S.I.; Sernache, S. A. (2013). Manual de preparação citotóxicos. In *Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar*. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- 5- Osswald W, editor. *Prontuário Terapêutico 10ª ed*. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP /Ministério de Saúde. 2016
- 6- Parliament, E. (2016). Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs. *European Policy Recommendations*.
- 7- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). (2009). Personal Protective Equipment for Health Care Workers Who Work with Hazardous Drugs DHHS (NIOSH) Publication No. 2009-106 (2008). Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2009-106/pdfs/2009-106.pdf>
- 8- Power LA. (2013). Closed-system transfer devices for safe handling of injectable hazardous drugs. *Pharmacy Practice News*. Disponível em: [http://www.pharmacypracticenews.com/download/cstd\\_ppn0613\\_wm.pdf](http://www.pharmacypracticenews.com/download/cstd_ppn0613_wm.pdf)
- 9- Easty, A. C., Coakley, N., Cheng, R., Cividino, M., Savage, P., Tozer, R., & White, R. E. (2015). Safe handling of cytotoxics: Guideline recommendations. *Current Oncology*, 22(1), e27–e37. <https://doi.org/10.3747/co.21.2151>
- 10- Seringa luer lock sem agulha. Disponível em: [https://www.gameiros.pt/2742-large\\_default/seringa-3-corpos-luer-lock-sem-agulha-20ml-cx-50.jpg](https://www.gameiros.pt/2742-large_default/seringa-3-corpos-luer-lock-sem-agulha-20ml-cx-50.jpg). Acesso em: 16 de Setembro 2020

- 11- Seringa Luer slip sem agulha. Disponível em: <https://produtos.smartbr.com/000000000073314/1280/seringa-10ml-sr--1.jpg>. Acesso em: 16 de Setembro 2020
- 12- Seringas e Agulhas: Graduação e Calibres. Disponível em: <https://enfermagemflorence.com.br/seringas-e-agulhas/> Acesso em: 16 de Setembro 2020
- 13- Chemo-spikes: spikes para retirada e injeção para frascos multidoses. Disponível em: <https://gha.health/wp-content/uploads/2020/02/hires1-1993.jpg> Acesso em: 16 de Setembro 2020
- 14- Perfuração do frasco ampola. Disponível em: <https://sa.sol-m.com/wp-content/uploads/sites/2/2017/04/sol-m-noticia-frasco-ampola-capa.jpg>. Acesso em: 16 de Setembro 2020
- 15- Chemo spike inserido no frasco ampola. Disponível em: [https://images.ciamedical.com/image/data/product\\_images/1198805-320x320.jpg](https://images.ciamedical.com/image/data/product_images/1198805-320x320.jpg) Acesso em: 16 de Setembro 2020
- 16- Exemplo de cyto-set. Disponível em: <https://www.bbraun.com/content/dam/catalog/bbraun/bbraunProductCatalog/S/AE M2015/en-01/b4/cyto-set-infusomatspace.jpeg>. Acesso em: 16 de Setembro 2020
- 17- Connor TH. 2006. Hazardous Anticancer Drugs in Health Care. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1076: 615–623. <https://doi.org/10.1196/annals.1371.021>
- 18- Hon CY, Teschke K, Demers PA, Venners S. (2014). Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system. *The Annals of Occupational Hygiene*. 2014; 58:761-770. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meu019>
- 19- UK Health and Safety Executive. (2003). Safe handling of cytotoxic drugs – HSE Information Sheet MISC615. Disponível em: <http://www.hse.gov.uk/pubns/misc615.pdf>.
- 20- Centers for Disease Control and Prevention. (2004). NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
- 21- Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R. 2000. Postulating a dermal pathway for exposure to antineoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys”. *Annals of Occupational Hygiene*, 44:551– 60. [https://doi.org/10.1016/s0003-4878\(00\)00050-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4878(00)00050-8)
- 22- Jochimsen PR. (1992). “Handling of Cytotoxic Drugs by Healthcare Workers”. *Drug Safety* 7, 5, 374-380. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.2165/00002018-199207050-00005>

- 23- Nurgat, Z. A., Lawrence, M., Elhassan, T. A., Al Nahedh, M., Ashour, M., Alaboura, D., Al-Jazairi, A. S., & Al-Jedai, A. (2019). Comparison of closed system transfer devices for turnaround time and ease of use. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 25(5), 1142–1151. <https://doi.org/10.1177/1078155218781900>
- 24- Elshaer, N. S. (2017). Adverse health effects among nurses and clinical pharmacists handling antineoplastic drugs: Adherence to exposure control methods. *Journal of the Egyptian Public Health*. 93:144-155 <https://doi.org/2.10.21608/EPX.2018.16148>
- 25- Sottani, C., Porro, B., Imbriani, M., & Minoia, C. (2012). Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. *Toxicology Letters*, 213(1), 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.03.028>
- 26- BD Medical. BD, 2020. Página Inicial. Disponível em: <https://www.bd.com/en-us>. Acesso em: 8 de Abril de 2020.
- 27- Miyake, T., Iwamoto, T., Tanimura, M., & Okuda, M. (2013). Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *SpringerPlus*. <https://doi:10.1186/2193-1801-2-273>
- 28- Yoshida, J., Tei, G., Mochizuki, C., Masu, Y., Koda, S., & Kumagai, S. (2009). Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Annals of Occupational Hygiene*, 53(2), 153–160. <https://doi.org/10.1093/annhyg/men081>
- 29- Ho, K. V, Edwards, M. S., Solimando, D. A., & Johnson, A. D. (2016). Determination of Extended Sterility for Single-Use Vials Using the PhaSeal Closed-System Transfer Device. *Journal of Hematology Oncology Pharmacy* 6(2), 46–50.
- 30- Dr. Kimeyer, Dr. Favier (2009). Comparative Study of Syringe Contamination by Hazardous Drugs. *Institute of Energy and Environmental Technology* 1–8.
- 31- Equashield Medical. Equalshield. Página Inicial. Disponível em: <https://www.equashield.com>. Acesso em: 28 de Abril de 2020.
- 32- Shmona, K., & Bar-ilan, I. (2009). Comparative Study of Vapor Containment Efficiency of Hazardous Drug Transfer Devices. *Migal Analytical Chemistry Laboratory* 1–4.
- 33- Corvida Medical. Página Inicial. Disponível em: <https://corvidamedical.com/>. Acesso em: 13 de Maio de 2020.
- 34- Timothy G. Tyler, Sylvia B. Bartel, Luci A. Power. Assessment Of A New Closed System Drug-Transfer Device At 13 U . S . Cancer Centers. 13.
- 35- Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following

- implementation of a closed-system drug transfer device. *Journal Oncology Pharmacy Practice*. 2011; 17:39-48. <https://doi.org/10.1177/1078155210361431>
- 36- Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. (2013). Reduction in surface contamination with cyclophosphamide in 30 hospital pharmacies following implementation of a closed-system drug transfer device. *Hospital Pharmacy*. 2013; 48:204-212. <https://doi.org/10.1310/hpj4803-204>
- 37- Syringe, C., & Adaptors, C. S. A comparative test for fluid containment between Corvida Halo ® and BD PhaSeal ® Closed System Transfer Devices. 1–2.
- 38- B. Braun Medical Inc. Bbraunusa. Disponível em: <https://www.bbraunusa.com>. Acesso em: 18 de Maio de 2020
- 39- Le Garlantezec, N. Rizzo-Padoin, (2011). Evaluation of the performance of closed transfer devices using a radioactive solution of [99mTc], *Annales Pharmaceutiques Françaises* (2011) 69, 182-191.
- 40- B. Braun Medical Inc. Bbraun. Disponível em: <https://www.bbraun.pt>. Acesso em: 25 de Maio de 2020.
- 41- Marler-Hausen, T., Holt, C., Headley, C., & Sessink, P. (2020). Use of a closed-system drug transfer device reduces contamination with doxorubicin during bolus injection. *British Journal of Nursing*, 29(10), S15–S21. <https://doi.org/10.12968/bjon.2020.29.10.S15>
- 42- Alan-Shaun, Wilkinson, Vibeke V., Caspersen, Michael, C. Allwood, Marc, Sutton M. Implementation of Beyond Use Dating Extending Practical ( In-Use ) Shelf Life of Drug Vials with the Tevadaptor ® Closed System Transfer Device ( CSTD ). 1 *Derby University*;
- 43- ICU Medical. Icumed. Disponível em: <https://www.icumed.com>. Acesso em: 5 de Junho de 2020.
- 44- Metodologia de preparação usando ChemoLock™. Disponível em: <https://www.seattlecca.org/PDF/SCCA-SL80s>. Acesso em: 16 de Setembro 2020.
- 45- Koraleski, M., Pharm, D., Massoomi, F. F., Pharm, D., & Zock, M. (2012). Evaluation of FDA-Cleared ONB Closed-System Transfer Devices Utilizing Cyclophosphamide as a Marker. *Nebraska Methodist Hospital* 1–2.
- 46- Pfeifer, C., Pharm, D., Fuller, P., Pharm, D., & Medical, N. (2013). pH Liquid Integrity Test of FDA-Cleared ONB Closed-System Transfer Devices. *University of Nebraska Medical Center* 2–3.