



manual **de preparação** **de citotóxicos**

Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar



manual de preparação de citotóxicos

Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar

Título Manual de Preparação de Citotóxicos

Edição Ordem dos Farmacêuticos
Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar

Autores António Paulo do Nascimento de Melo Gouveia
Andrea Sofia Baptista da Silva
Dora Maria Barrocas Bernardo
João Miguel Santana Silvestre Fernandes
Maria Angelina Esteves Martins
Maria Teresa Fernandes Cunha
Sofia Isabel Torres Borges
Susana Alexandra Marques Sernache

Concepção Gráfica Gráfica, Lda.

Impressão Gráfica, Lda.

Tiragem 1000 exemplares

Depósito Legal 371559/14

ISBN 978-989-98069-2-4

Novembro 2013

Todos os direitos reservados pelo editor

MANUAL DE PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS

AUTORES

António Paulo do Nascimento de Melo Gouveia

Andrea Sofia Baptista da Silva

Dora Maria Barrocas Bernardo

João Miguel Santana Silvestre Fernandes

Maria Angelina Esteves Martins

Maria Teresa Fernandes Cunha

Sofia Isabel Torres Borges

Susana Alexandra Marques Sernache

PREFÁCIO

A Ordem dos Farmacêuticos tem, reconhecidamente, procurado assumir posições independentes e construtivas nos diversos domínios da sua missão estatutária.

A excelência da intervenção farmacêutica, qualquer que seja a área de actividade, ao serviço do País e dos cidadãos, é um grande e permanente objectivo da Ordem dos Farmacêuticos. Por natureza, trata-se de um objectivo que vemos e queremos continuamente renovado. A qualidade do exercício profissional dos farmacêuticos no plano técnico-científico constitui, por sua vez, um domínio especial deste objectivo da Ordem, em que avulta a definição e actualização de boas práticas.

O presente *Manual de Preparação de Citotóxicos*, da iniciativa do Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos, insere-se precisamente nesse espírito e constitui uma clara demonstração do empenhamento da Ordem dos Farmacêuticos na incessante busca da excelência profissional, sempre em prol dos cidadãos e do sistema de saúde.

Versando uma matéria de grande impacto no sistema de saúde – mencionadamente nas vertentes clínica, humana, de segurança do doente e do operador, e ainda na vertente económica e financeira – e, de um modo particular, na profissão farmacêutica, o *Manual* caracteriza-se pelo rigor técnico e científico do conteúdo, pela adequação e pertinência aos fins em vista, pela oportunidade e actualidade da publicação.

Em resultado de uma intensa e muito profícua união de esforços, que muito me apraz registar, o *Manual* congrega contributos de distintos farmacêuticos especialistas, oriundos de sete hospitais portugueses, profundamente conhecedores do tema em análise. Saúdo todo este trabalho na pessoa do seu coordenador e meu ilustre colega António Melo Gouveia.

Igualmente, gostaria de saudar o modo como o Infarmed aceitou associar-se ao conteúdo do *Manual de Preparação de Citotóxicos*, enriquecendo-o com a sua valiosa análise e subseqüentes contributos.

A preparação de medicamentos antineoplásicos para administração parentérica constitui uma importante área de intervenção profissional dos farmacêuticos hospitalares. Tratando-se de medicamentos que incorporam um risco elevado, dada a sua natureza, potência farmacológica e margem terapêutica estreita, a sua manipulação requer procedimentos técnicos específicos e pessoal altamente especializado, para além de instalações e equipamentos próprios.

A publicação pela Ordem dos Farmacêuticos de um compêndio de boas práticas de preparação de medicamentos citotóxicos, incorporando a mais recente evidência técnica e científica e o mérito das experiências profissionais dos seus Autores, permitirá que, neste domínio, os farmacêuticos hospitalares suportem melhor os seus actos e opções. Resulta assim reforçado o exercício da capacidade técnica e científica dos farmacêuticos. Naturalmente, as recomendações não podem abranger todas as complexidades inerentes a cada preparação. E não substituem, de modo nenhum, a imprescindível avaliação e ponderação do farmacêutico hospitalar, em cada caso.

Estou certo de que, através da consagração de boas práticas e da harmonização de procedimentos, o *Manual de Preparação de Citotóxicos* contribuirá para melhores níveis de segurança dos doentes e qualidade e eficácia dos produtos e, simultaneamente, segurança dos operadores.

Num domínio em que a bibliografia específica em língua portuguesa é particularmente escassa, esta obra reveste-se, por conseguinte, de uma assinalável instrumentalidade, já que proporciona um conjunto vasto de padrões e recomendações para farmacêuticos hospitalares e estudantes de Ciências Farmacêuticas, extensível a toda a comunidade lusófona.

Agradeço aos Autores, publicamente e em nome da Ordem dos Farmacêuticos, o excelente trabalho produzido, que, seguramente, passará a constituir um contributo essencial no domínio da preparação da terapêutica antineoplásica.

Lisboa, Novembro de 2013



Carlos Maurício Barbosa
Bastonário da Ordem dos Farmacêuticos

ÍNDICE

ÍNDICE	6
INTRODUÇÃO	11
ABREVIATURAS	12
CAPÍTULO I: INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS	13
1. INTRODUÇÃO	13
2. INSTALAÇÕES	13
2.1. <i>Sala limpa</i>	13
2.1.1. Planeamento	13
2.1.2. Conceitos	14
2.1.2.1. Conceito de segregação	14
2.1.2.2. Fluxos de ar	16
2.1.2.3. Conceito de diferencial de pressão	16
2.1.3. Construção	17
2.1.4. Materiais	17
2.1.5. Iluminação	18
2.1.6. Portas e Janelas	18
2.1.7. Sistemas de filtração de ar	18
2.1.8. Controlo	19
2.1.8.1. Pressão, temperatura e humidade	20
2.1.9. Ruído	20
2.1.10. Economia de energia	20
2.1.11. Aprovação final	20
2.1.12. Documentação	21
2.1.13. Ensaios	21
2.1.14. Manutenção	21
2.2. <i>Áreas adjacentes</i>	22
2.2.1. Antecâmaras: acessos e vestiários	22
2.2.2. Acessórios em antecâmaras	23
2.2.3. Sala de apoio	23
2.2.4. Sistemas de comunicação	23
2.2.5. Bancadas, armários e acessórios	24
3. EQUIPAMENTOS	24
3.1. <i>CFLV (biossegurança) e isoladores</i>	24
3.2. <i>Outros equipamentos</i>	25
3.2.1. Equipamentos para auxílio na manipulação	25
3.2.2. Frigoríficos	25
3.2.3. Computadores e acessórios	25
4. BIBLIOGRAFIA DO CAPÍTULO I	27
CAPÍTULO II: PESSOAL	28
1. PRINCÍPIOS	28
2. PESSOAL QUE MANUSEIA CITOTÓXICOS NOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	28
2.1. <i>Grupos Profissionais</i>	28

2.1.1.	Pessoal com formação específica	28
2.1.2.	Pessoal sem formação específica	28
2.2.	<i>Funções</i>	29
2.2.1.	Profissionais com formação específica	29
2.2.1.1.	Farmacêuticos	29
2.2.1.2.	Técnicos de Farmácia	29
2.2.1.3.	Outros profissionais	29
3.	RISCO OCUPACIONAL	30
3.1.	<i>Identificação dos riscos</i>	30
3.2.	<i>Avaliação da exposição</i>	30
3.3.	<i>Controlo da exposição</i>	30
3.4.	<i>Organização do trabalho</i>	31
3.5.	<i>Medicina do trabalho</i>	31
4.	NORMAS E ORIENTAÇÕES GERAIS DE TRABALHO	32
4.1.	<i>Manual de Procedimentos</i>	32
4.2.	<i>Educação e formação</i>	32
4.3.	<i>Factores que afectam a validação e a manipulação</i>	32
4.4.	<i>Postos de trabalho</i>	32
4.5.	<i>Número de elementos da equipa</i>	33
4.6.	<i>Pausas no trabalho</i>	33
4.7.	<i>Rotação dos profissionais</i>	33
4.8.	<i>Documentação</i>	33
4.9.	<i>Exclusões à preparação de citotóxicos e funções alternativas</i>	33
4.9.1.	<i>Alteração do estado de saúde</i>	33
4.9.2.	<i>Planeamento familiar</i>	34
4.10.	<i>Formação, formação contínua e especialização profissional</i>	34
4.10.1.	Formação teórica sobre os riscos dos citotóxicos e manipulação segura	34
4.10.1.1.	Conteúdo teórico	34
4.10.2.	Treino na manipulação segura de medicamentos citotóxicos	35
4.10.2.1.	Conteúdo prático	35
4.10.3.	Formadores	35
4.10.4.	Documentação	36
4.10.5.	Avaliação	36
4.10.6.	Validação do operador	36
5.	EQUIPAMENTO DE PROTECÇÃO NA PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS	36
5.1.	<i>EPI – conceitos</i>	36
5.1.1.	Batas	36
5.1.2.	Luvas	37
5.1.3.	Máscaras	38
5.1.4.	Protecção ocular/ óculos de protecção	38
5.1.5.	Protectores de sapatos/ botas	38
5.1.6.	Toucas	39
5.1.7.	Socas/ sapatos	39
5.1.8.	Fato/ fardas	39
5.2.	<i>EPI por classificação de áreas</i>	39
5.2.1.	EPI área D	39
5.2.2.	EPI área C	39
5.2.3.	EPI área A/B	39
5.2.4.	EPI Manutenção de equipamentos, limpeza geral e em caso de acidente	40
5.3.	<i>Material de preparação/ produção de citotóxicos</i>	40
5.3.1.	Campos de trabalho	40

5.3.2.	Agulhas	40
5.3.3.	Seringas	40
5.3.4.	Sistemas de libertação de pressão (<i>spike</i>)	41
5.3.5.	Capuchos ou Tampas de seringas ou Obturadores	41
5.3.6.	Sistema para bólus	41
5.3.7.	Compressas	41
5.3.8.	Contentores	41
5.3.9.	Soluções de diluição (Injectáveis de grande volume).....	42
5.3.10.	Sistemas para preparação, transporte e administração de citotóxicos.....	42
5.3.11.	Bombas Perfusoras.....	42
5.3.12.	Pulverizador de álcool a 70º	43
5.3.13.	Conectores de seringas	43
5.3.14.	Tabuleiros	43
5.3.15.	Armazenamento de material	43
6.	DERRAME E EXPOSIÇÃO ACIDENTAL	43
6.1.	<i>Composição do kit</i>	43
6.2.	<i>Localização do kit</i>	44
6.3.	<i>Procedimentos em caso de derrame ou exposição acidental</i>	44
6.4.	<i>Registos</i>	44
7.	ANEXOS E BIBLIOGRAFIA DO CAPÍTULO II	45
7.1.	<i>Anexos</i>	45
7.1.1.	ANEXO I – Plano de capacidade de preparação	45
7.1.2.	ANEXO II - Procedimentos em caso de derrame ou exposição acidental	52
7.2.	<i>Bibliografia</i>	53
	CAPÍTULO III: PROCESSOS	54
1.	AQUISIÇÃO (CRITÉRIOS DE ESCOLHA)	54
2.	RECEPÇÃO	54
3.	ARMAZENAMENTO	55
4.	TRANSPORTE	55
5.	CIRCUITO DE PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS	56
5.1.	<i>Documentação</i>	56
5.1.1.	Requisitos Gerais	56
5.2.	<i>Documentação para Preparações de Quimioterapia (ficha de preparação)</i>	56
5.3.	<i>Rastreabilidade</i>	56
5.4.	<i>Prescrição Médica</i>	57
5.5.	<i>Validação da Prescrição</i>	57
5.5.1.	Requisitos Gerais.....	58
5.6.	<i>Preparação</i>	59
5.6.1.	Requisitos Gerais	59
5.6.2.	Medicamentos e soluções de diluição.....	59
5.6.3.	Operações de preparação	60
5.6.4.	Manipulação	60
5.6.4.1.	Princípios da Técnica Asséptica.....	60
5.6.4.2.	Passos da Técnica Asséptica	60
5.7.	<i>Gestão de Remanescentes</i>	61

5.8.	<i>Validação das Preparações</i>	62
5.9.	<i>Acondicionamento</i>	62
5.9.1.	<i>Rotulagem</i>	62
5.9.2.	<i>Acondicionamento secundário</i>	62
5.10.	<i>Validação Final</i>	63
5.11.	<i>Garantia de Qualidade</i>	63
5.11.1.	<i>Validação microbiológica</i>	63
5.11.2.	<i>Validação quantitativa</i>	63
5.11.3.	<i>Validação qualitativa</i>	64
5.12.	<i>Transporte</i>	64
5.13.	<i>Devoluções</i>	64
5.14.	<i>Recolhas de Produtos</i>	64
6.	QUALIDADE E GESTÃO DO RISCO	64
6.1.	<i>Auditorias Internas</i>	64
6.2.	<i>Informação</i>	65
6.2.1.	<i>Requisitos Gerais</i>	65
6.3.	<i>Estratégias de gestão de risco</i>	65
6.3.1.	<i>Preparações Intravenosas de Alcalóides da Vinca</i>	65
6.3.2.	<i>Preparações para Administração Intratecal</i>	66
6.3.3.	<i>Outros agentes manipulados em CFLV</i>	66
6.3.3.1.	<i>Protecção do operador</i>	66
6.3.3.2.	<i>Protecção do doente</i>	66
6.3.3.3.	<i>Agentes biológicos de uso humano (terapia génica, terapia celular e engenharia de tecidos)</i>	66
6.4.	<i>Quimioterapia fora de horas (circunstâncias excepcionais)</i>	67
7.	PROCESSOS DE SUPORTE	67
7.1.	<i>Controlo Ambiental</i>	67
7.2.	<i>Controlo Microbiológico</i>	67
7.2.1.	<i>Meios de cultura</i>	69
7.2.2.	<i>Formulário de Registo de Resultados e de Acções Desencadeadas</i>	69
7.3.	<i>Protocolos/Planos de Limpeza</i>	69
7.3.1.	<i>Limpeza das CFLV</i>	70
7.3.1.1.	<i>Desinfecção da CFLV (remoção de microrganismos)</i>	70
7.3.1.2.	<i>Descontaminação da CFLV (remoção de resíduos de fármaco)</i>	70
7.3.1.3.	<i>Materiais de limpeza</i>	71
7.3.2.	<i>Limpeza das Salas Adjacentes</i>	71
7.3.2.1.	<i>Metodologias e Processos</i>	71
7.3.2.2.	<i>Materiais de limpeza</i>	71
8.	RESÍDUOS	72
8.1.	<i>Classificação de Resíduos</i>	72
8.2.	<i>Recolha do lixo</i>	73
9.	ANEXOS E BIBLIOGRAFIA DO CAPÍTULO III	73
9.1.	<i>Anexos</i>	73
9.1.1.	<i>ANEXO I - Modelo exemplificativo de ficha de preparação de citotóxicos</i>	74
9.1.2.	<i>ANEXO II – Modelo exemplificativo de checklist de auditoria interna a uma Unidade de Preparação de Citotóxicos</i>	75
9.1.3.	<i>ANEXO III – Métodos de Controlo Microbiológico</i>	77
9.1.4.	<i>ANEXO IV - Modelo exemplificativo de formulário de registo de resultados e de acções desencadeadas no âmbito do controlo microbiológico</i>	79
9.2.	<i>Bibliografia</i>	79

INTRODUÇÃO

A actividade do farmacêutico hospitalar implica a sua intervenção profissional e responsável num conjunto de práticas relacionadas com medicamentos de alto risco e margem terapêutica estreita, específicos do ambiente hospitalar.

O Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos tem desde sempre promovido as boas práticas nas várias áreas da Farmácia Hospitalar, com o intuito de aumentar a segurança e eficácia do uso dos medicamentos no meio hospitalar, definindo os padrões de intervenção farmacêutica que os especialistas consideram os mais adequados e adaptados à realidade Nacional. É neste contexto que surge a iniciativa de elaborar este manual de preparação de citotóxicos.

O objectivo deste manual é definir um padrão de actuação, deliberadamente limitado à preparação de antineoplásicos parentéricos que é praticada nos hospitais portugueses (i.e., excluindo outras áreas como a produção de outros medicamentos estéreis ou a preparação de outros tipos de medicamentos, que requerem condições diversas, como é o caso da nutrição parentérica). Isto sem prejuízo de alguns princípios comuns serem obviamente aplicáveis a outras áreas da actividade farmacêutica hospitalar.

A equipa que realizou o manual foi constituída por farmacêuticos hospitalares de 7 hospitais Nacionais. O pressuposto da constituição deste grupo foi a procura de uma representação transversal da actividade nesta área, congregando centros oncológicos especializados, hospitais universitários, e hospitais centrais/ distritais com diferentes características e graus de utilização destes medicamentos. Foi um longo trabalho de procura de consensos, realizado sem prejuízo das actividades hospitalares normais e com o fardo adicional da dispersão geográfica, de Portimão ao Porto. Foi também um processo relevante para o grupo, um trabalho que permitiu a aprendizagem e a troca de experiências, e que valorizou a evolução das práticas.

A estrutura do manual reflecte 3 vertentes comuns a qualquer actividade: onde se faz, quem faz, como se faz.

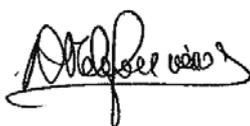
No manual esta estrutura resultou em 3 capítulos: Instalações e equipamentos, Pessoas e Processos. Capítulos que não são nem poderiam ser estanques, mas cujo objectivo é apenas dar algum tipo de estrutura a esta ferramenta de trabalho.

Uma nota sobre a natureza deste manual: não se pretende um texto académico, exaustivamente referenciado, ou uma compilação legal e regulamentar, mas sim um instrumento prático e exequível.

O objectivo é partilhar consensos dos autores, que resultam da sua experiência em contexto diversos, e do seu conhecimento enquanto farmacêuticos hospitalares, com a indispensável base científica e legal. Pretende-se um instrumento de trabalho e um referencial, que se mantenha em constante evolução, com o contributo de todos os farmacêuticos hospitalares, numa lógica de melhoria contínua da nossa prática que nos é exigida pela sociedade, a bem dos doentes para cujo bem-estar trabalhamos.

Finalmente cabe mencionar o papel da Direcção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos, que na pessoa do Senhor Bastonário se empenhou no desenvolvimento deste projecto, e também a atitude aberta e cooperante do INFARMED IP, que se prontificou a rever este manual, com isso contribuindo para a sua qualidade e relevância enquanto ferramenta de trabalho dos farmacêuticos hospitalares.

Lisboa, Novembro de 2013



António Melo Gouveia
Presidente do Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar

ABREVIATURAS

BCG - *Bacillus Calmette-Guérin*
CFLV - Câmara de fluxo laminar vertical
CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica
CPU - Unidade central de processamento
DCI - Denominação comum internacional
EPI - Equipamento de protecção individual
ETI - Equivalente a Tempo Inteiro
HEPA - *High efficiency particulate air*
HPLC - *High-performance liquid chromatography*
RCM - Resumo das características do medicamento
SGQ - Sistema de Gestão da Qualidade
SSO - Serviço de Saúde Ocupacional
UFC - Unidades formadoras de colónias
ULPA - *Ultra low penetration air*
UPC - Unidade de Preparação de Citotóxicos
UPS - Unidade de Energia Ininterrupta
UTA - Unidade de Tratamento de Ar
UV - Ultra violeta

CAPÍTULO I

INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

1. INTRODUÇÃO

A UPC deve ser uma zona independente do resto dos Serviços Farmacêuticos. Deve ser constituída por uma área de produção (sala limpa) e diversas áreas de apoio, nomeadamente uma área de documentação, uma área de armazenamento, e uma área de lixos. Aconselha-se que esta zona seja exclusiva para a preparação de citotóxicos, excepcionalmente para a preparação de outros fármacos.

As salas limpas e os ambientes controlados associados proporcionam o controlo da contaminação por partículas em suspensão no ar, em níveis apropriados para o desempenho de actividades sensíveis à contaminação, como a manipulação de citotóxicos.

As instalações e equipamentos devem ser adequados às actividades e à qualidade exigida para o produto final, minimizando o risco de erros e de contaminação. Assim, a sua escolha, construção, manutenção e actualização deverão corresponder a estes requisitos.

A pessoa responsável pela UPC deve conhecer bem a tecnologia e as características da sua sala limpa, por exemplo os sistemas de ventilação, localização dos filtros, funcionamento das câmaras de fluxo de ar laminar, etc..

Devem ser estabelecidas e implementadas normas e procedimentos escritos para todos os equipamentos usados. Quando apropriado, estes devem ser regularmente calibrados e ser alvo de manutenção preventiva. A tecnologia mais sofisticada é inútil se os procedimentos não acompanham os requisitos.

2. INSTALAÇÕES

2.1. SALA LIMPA

2.1.1. PLANEAMENTO

A EN ISO 14644-4 especifica os requisitos para o projecto e construção de instalações de salas limpas. Na construção de uma UPC deve ser desenvolvido um projecto levando em consideração as informações do utilizador, para definir os requisitos dos produtos, processos e o objectivo da instalação da sala limpa. Para isso deve ser compilada uma lista dos equipamentos e dos seus requisitos críticos, de maneira a determinar as necessidades. O projecto deve incluir os seguintes elementos:

- Documentação, com as bases de cálculo;
- Estimativa de custo;
- Cronograma previsto;
- Resumo das complicações previsíveis do projecto;
- Opções de concepção com uma lista de vantagens e desvantagens e eventuais recomendações;
- Avaliação dos requisitos de manutenção da instalação;
- Avaliação do grau de flexibilidade a incluir na instalação;
- Avaliação da viabilidade de execução do projecto;
- Plano de qualidade.

O projecto deve ser orientado pelo responsável pelo Serviço de Instalações e Equipamentos de cada hospital, em articulação com os Serviços Farmacêuticos.

O projecto deve atender a uma lista de requisitos acordados, tais como regulamentos de construção, de meio ambiente e de segurança e directrizes das boas práticas de fabrico.

O projecto deve ser revisto durante o desenvolvimento, incluindo a finalização, de maneira a assegurar a conformidade com os requisitos especificados e com os critérios de aceitação.

Deve ser desenvolvido, como parte do plano da qualidade, um protocolo de construção limpa e procedimentos de limpeza, impostos para alcançar os requisitos especificados de controlo de contaminação.

O projecto deve incluir a classificação das salas conforme especificado como condição para a aceitação final da obra.

O controlo da segurança e do acesso é essencial para atender aos requisitos do protocolo de construção limpa.

As dimensões de uma sala limpa devem restringir-se ao mínimo praticável, permitindo atender necessidades futuras. De maneira geral, se for requerida uma grande área, essa deve ser dividida em várias zonas ou salas, com ou sem barreiras físicas.

2.1.2. CONCEITOS

2.1.2.1. CONCEITO DE SEGREGAÇÃO

A sala limpa pode consistir em vários compartimentos com diferentes exigências para o controlo da contaminação.

A preparação de medicamentos é feita segundo as Boas Práticas de Preparação para medicamentos. Assim, as áreas limpas para a preparação de produtos estéreis ou assépticos são classificadas em quatro classes: A, B, C e D, de acordo com as características requeridas para o ambiente:

- Classe A: local onde se executam as operações de alto risco, como preparações assépticas. Geralmente, numa UPC, estas condições são conseguidas através de uma câmara de fluxo de ar laminar vertical. Estes fluxos de ar laminar devem fornecer uma velocidade homogénea de ar no intervalo de 0.36-0.54 m/s no interior da câmara. Pode também ser utilizado um isolador.
- Classe B: nas preparações assépticas este deve ser o ambiente que rodeia a zona classe A
- Classe C e D: para as zonas onde se desenvolvem operações menos críticas

O nível de classificação da sala deve ser especificado de acordo com as actividades desenvolvidas e os produtos preparados. Assim, para cada sala limpa devem ser especificadas as condições em funcionamento e em repouso. Para atingir estas condições, deve ser prestada particular

atenção à filtração do ar e ao número de renovações de ar adequada à remoção de partículas previstas no nível de classificação.

Para ter acesso à zona crítica de trabalho, tanto as pessoas como os materiais do processo, devem atravessar vários ambientes de limpeza crescente (concentração decrescente de partículas). Assim, as zonas limpas são frequentemente circundadas por outras zonas de classificação mais baixa. Isto pode permitir que zonas com mais altos níveis de limpeza possam ser reduzidas para dimensões mínimas. Os movimentos de material e pessoal entre zonas limpas adjacentes proporcionam aumento do risco de transferência de contaminação, portanto deve ser dada atenção especial ao fluxo de material e de pessoal.

Existe outro sistema de classificação das salas limpas, que está descrito na EN ISO 14644-1. Assim, para os ambientes de classe A, a classificação das partículas será 4.8, impondo o limite de partículas maior ou igual a 5.0 µm. Para os ambientes de classe B (em repouso) a classificação das partículas será ISO 5. Para os ambientes de grau C (em repouso e em funcionamento) a classificação das partículas será ISO 7 e 8 respectivamente. Para os ambientes de grau D (em repouso) a classificação das partículas será ISO 8.

A tabela abaixo resume os limites de partículas em suspensão dos vários tipos de ambientes.

Número máximo de partículas por m ³ maiores ou iguais à dimensão indicada na tabela				
Classificação	Em Repouso		Em Operação	
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Não definido	Não definido

O manuseamento de preparações assépticas deve ser feito num ambiente classe A, conseguido através de uma câmara de biossegurança ou de um isolador (CFLV). Quando se manuseiam produtos farmacêuticos perigosos, como o caso dos citotóxicos, a preparação deve ser realizada em condições de pressão negativa de forma a proteger o operador e o ambiente de contaminação, assim como o produto. O ambiente que rodeia as CFLV deve ser de classe B; se forem utilizados isoladores pode ser classe D. Para justificar um ambiente de menor classe deve ser elaborada uma avaliação do risco documentada. Podemos considerar alguns factores inerentes às preparações de citotóxicos, como o tempo decorrido entre a preparação e a administração, a utilização de um sistema fechado adequado à sua preparação e administração e a natureza e composição do produto. A validação final das preparações poderá ser feita num ambiente classe D.

Deve ser considerado o primado da segurança do doente, ponderando os riscos inerentes ao circuito destes medicamentos e os riscos subsequentes a uma menor exigência ao nível da classificação das salas.

Idealmente, a sala deve ter um tamanho mínimo para que haja espaço suficiente para as pessoas se movimentarem sem interferir com os fluxos de ar da sala limpa e das câmaras:

- Área do chão: pelo menos 10 m²
- Altura: 2.50 m
- Área livre para movimentação: não ser menor que 1.5 m² e não ser mais apertado do que 1 m em qualquer ponto

Distância à CFLV	metros	Observações
À frente	1	Zona livre de turbulência
Parede lateral e pilar	0,3	
Área de trabalho lateral	1	
Porta lateral	1	
Área de trabalho (bancada) frontal	1,5	
Parede frontal	2	
CFLV oposta (de frente)	3	a evitar
Porta frontal	1,5	a evitar

Assim, a localização ideal das CFLV será afastada de zonas de tráfego, com uma zona livre de turbulência de pelo menos 1 m. Sempre que possível deixar livre 30 cm atrás da câmara e de cada lado para facilitar o acesso para a manutenção. Também deve ser deixado livre um espaço mínimo acima da câmara de 30-35 cm, para se conseguirem executar medições precisas da velocidade do ar através do filtro de exaustão e também para as mudanças de filtros. Em salas com mais do que uma câmara, estas devem ter idealmente pelo menos 1 m entre elas e não devem estar colocadas uma em frente à outra.

Se estas distâncias não forem cumpridas, em particular se devido à falta de espaço forem colocadas duas câmaras mais próximas entre elas ou de uma parede, deve ser realizado o teste de retenção de fluxo de ar (teste de disco de KI – iodeto de potássio) como especificado na norma EN 12469:2000, para verificar o funcionamento da câmara.

Se possível, o mobiliário deve estar organizado de forma a cumprir estas distâncias mínimas. Devem ser definidas rotas de movimentação no interior da sala e o número de pessoas deve ser limitado ao mínimo.

2.1.2.2. FLUXOS DE AR

O regime de fluxo de ar para salas limpas em operação ISO classe 5 ou mais limpas é frequentemente unidireccional, enquanto que os fluxos não-unidireccional e misto são normalmente usados para salas limpas em operação ISO classe 6 e menos limpas.

Segundo a EN ISO 14644-1, a velocidade do fluxo de deslocamento deve ser geralmente acima de 0,2 m/s, e deve ser seleccionada considerando condições importantes como obstáculos físicos, fontes de calor, exaustões e fontes de contaminação.

2.1.2.3. CONCEITO DE DIFERENCIAL DE PRESSÃO

Uma diferença de pressão é estabelecida entre os dois lados da barreira que separa a zona mais limpa da menos limpa. A pressão diferencial deve ser suficiente e estável para prevenir o contrafluxo de ar. A pressão diferencial entre salas ou zonas limpas adjacentes, de diferentes níveis de limpeza, deve permanecer normalmente na faixa de 5 Pa a 20 Pa, para permitir que as portas possam ser abertas e evitar contrafluxos indesejáveis devido à turbulência.

A pressão estática entre salas limpas de diferentes classes de limpeza e entre salas limpas e áreas não classificadas deve ser estabelecida e mantida.

A sala limpa deve ser mantida a uma pressão estática inferior aos ambientes adjacentes. A antecâmara deve ter pressão superior à sala de preparação e ligeiramente superior em relação às restantes áreas. Assim, as substâncias perigosas não poderão passar para a antecâmara e os agentes patogénicos não transitam das salas vizinhas para a sala de preparação. Para garantir ambientes mais limpos, nomeadamente salas de classe B, pode ser necessário criar várias antecâmaras com diferencial de pressão.

2.1.3. CONSTRUÇÃO

Na construção de uma sala limpa é muito importante a escolha dos materiais, uma vez que as estruturas contribuem com 5% da contaminação e a ventilação com 15%. O outro factor de contaminação é o pessoal, que contribui com 80%.

Há muitos métodos e materiais aceitáveis para a construção de salas limpas, abrangendo desde a construção no local até os sistemas totalmente pré-fabricados montados no local. A escolha do método de construção de uma instalação deve levar em consideração não apenas o controlo da contaminação e os requisitos operacionais, mas também assuntos relacionados com o local de construção (por exemplo: altura disponível, capacidade de carga, movimentação das estruturas).

Actualmente aconselham-se os sistemas modulares, já que são apropriados, têm um tempo de construção reduzido e com flexibilidade que permite a expansão, rearranjo e realocação no futuro.

Nos ambientes para manipulações assépticas não devem existir lavatórios nem esgotos. Todos os equipamentos, bancadas e acessórios no interior da sala limpa e nas antecâmaras devem estar localizados de forma a serem acessíveis para manutenção e limpeza.

2.1.4. MATERIAIS

Os materiais utilizados na construção devem ser seleccionados e adequados, levando em consideração os seguintes itens:

- A classe de limpeza;
- Efeitos de abrasão e impacto;
- Métodos e frequências de limpeza e desinfectação;
- Ataque e corrosão químicos e/ou microbiológicos;
- Capacidade de adsorção de citotóxicos (pavimentos e bancadas de trabalho).

Como características gerais, todas as superfícies devem ser lisas e inquebráveis, não apresentando rugosidades ou porosidades, de forma a minimizar a contaminação por químicos e partículas ou o desenvolvimento de contaminação microbiológica. Para reduzir a acumulação de pó e facilitar a limpeza, não devem existir recantos inacessíveis e deve haver o mínimo necessário de fissuras, saliências e reentrâncias. O número de cantos também deve ser reduzido ao mínimo, especialmente os internos. Os cantos e junções devem ser arredondados principalmente nas junções parede-piso e parede-parede, de modo a facilitar uma limpeza eficaz.

Todas as paredes, pisos e tectos das salas e zonas limpas devem ser projectados e construídos de modo que as superfícies sejam acessíveis para a limpeza.

Os materiais típicos de acabamento são chapas ou revestimento polimérico para paredes e pisos, como vinil ou epoxi. A escolha destes materiais deve levar em consideração a resistência térmica, química e mecânica durante as operações (produção, preparação, limpeza e descontaminação), assim como características de condutividade. Também devem levar em

consideração a flexibilidade, a funcionalidade, a durabilidade, a estética e a facilidade de manutenção.

Os elementos de paredes, tectos e pisos devem atender a todas as regulamentações relevantes referentes a protecção contra incêndio e isolamento térmico e acústico.

Para se evitar o brilho excessivo, algumas considerações devem ser feitas quanto a interação da cor e acabamento da superfície com as condições de iluminação desejadas.

Os pisos ou revestimentos de piso devem ser não-porosos, antiderrapantes, resistentes à abrasão e condutivos, resistentes a produtos químicos usados (produtos de limpeza ou resultantes de derrames acidentais) e ainda fáceis de limpar.

Os pisos devem suportar as cargas estática e dinâmica especificadas com a durabilidade requerida.

2.1.5. ILUMINAÇÃO

O sistema de iluminação deve ser consistente com a operação eficaz da sala limpa. Acessórios de iluminação não devem ter áreas que libertem contaminantes. O uso de acessórios vedados ou rentes à superfície deve ser considerado. Estes acessórios devem ser manuseáveis de maneira tal que a integridade da sala limpa não seja comprometida e que não seja produzida contaminação excessiva. O efeito de ofuscamento deve ser considerado dentro do contexto do trabalho a ser executado.

2.1.6. PORTAS E JANELAS

As portas devem ser de material liso e não poroso, de fácil limpeza, sem bordos, com o mínimo de dobradiças, resistentes ao crescimento microbiano. As portas devem ser desenhadas sem recantos inacessíveis, pelo que não devem ser usadas portas deslizantes. Devem permitir a limpeza e desinfecção constante com substâncias químicas. As portas devem ter um óculo de visualização, devem estar sinalizadas com sinais de perigo e limitação do acesso de pessoal. As portas devem ter um sistema de encravamento eléctrico ou mecânico de modo a impedir a sua abertura em simultâneo. Deve existir um sistema que permita a abertura das portas automaticamente para abandonar o local rapidamente em caso de emergência. A entrada e a saída de pessoal e materiais, incluindo produto acabado e resíduos, deverá idealmente ser realizada por locais diferentes. Quando as instalações não o permitam, devem existir procedimentos adequados de segregação temporal destes circuitos. Deve permitir a estabilidade da pressão dentro das salas.

As janelas são painéis de visualização sem juntas ou dobras, de vidro temperado ou laminado, fechado hermeticamente. Permite monitorizar o processo de fabrico e promover a segurança e comunicação

2.1.7. SISTEMAS DE FILTRAÇÃO DE AR

Os sistemas de tratamento de ar devem garantir níveis adequados de partículas e contaminantes microbiológicos, controlo de temperatura e humidade, e ainda a sobre ou sub-pressão dos compartimentos conforme aplicável.

Todas as superfícies que têm contacto com o ar insuflado no interior da sala limpa podem influenciar a qualidade deste ar nas zonas sensíveis à contaminação. Por essa razão, todas as superfícies de materiais e acabamento interno do sistema de tratamento de ar, devem ser avaliados criteriosamente e aprovados para esta aplicação específica (nomeadamente em termos de rugosidade dos materiais e estanquicidade das condutas).

Os sistemas de filtração do ar devem ser seleccionados de forma a obter os níveis de limpeza requeridos. São recomendados três pontos básicos de filtração de ar:

- Pré-filtração do ar externo, para garantir uma qualidade adequada do fornecimento de ar à instalação de tratamento do ar;
- Filtração secundária na instalação de tratamento do ar para proteger os filtros finais;
- Filtração final antes da insuflação na sala limpa.

Vários problemas podem aparecer se não for feita uma filtragem secundária adequada antes dos filtros finais de insuflação de ar na sala limpa. Entre esses problemas incluem-se os seguintes:

- a classe de limpeza desejada pode não ser alcançada;
- a alta frequência de troca de filtros finais pode ser inaceitável face aos custos e às interrupções no funcionamento da UPC;
- a contaminação do produto por partículas indesejáveis e contaminantes microbiológicos pode ocorrer.

A instalação de filtros provisórios deve ser considerada para proteger a limpeza do ar dos sistemas de tratamento do ar durante a construção. O momento da montagem dos filtros de alta eficiência deve ser o mais próximo possível da inspecção final. Todos os equipamentos de filtração instalados devem permitir a realização dos ensaios de integridade e estanquicidade dos filtros finais.

Muitas tarefas envolvidas na construção e montagem geram contaminação. Um protocolo para construção limpa deve ser elaborado e seguido de modo a satisfazer e alcançar os objectivos de controlo de contaminação especificados. Este deve incluir o uso de filtros temporários de "sacrifício" no(s) sistema(s) de tratamento do ar.

Deve ser planeada a limpeza frequente ou contínua, de modo a evitar a acumulação de contaminantes em qualquer parte da instalação, facilitando assim a imprescindível limpeza final.

Neste tipo de instalações são usados vários tipos de filtros, sendo os principais:

- HEPA (*high efficiency particulate air*): filtra 99.99% das partículas com 0.3 microns
- ULPA (*ultra low penetration air*): filtra 99.999% das partículas com 0.12 microns

A integridade de todos os filtros é essencial ao bom funcionamento e é de realçar a elevada susceptibilidade a danos durante o transporte e aplicação. Devem estar instalados de forma a permitir o acesso para fácil limpeza e manutenção e o material não deve ser favorável à proliferação de microorganismos.

A escolha e instalação da UTA deve ter sempre em consideração o caudal necessário para garantir a classificação da sala (com 100% de ar novo para uma sala com classificação B), os diferenciais de pressão e a distância entre a localização desta e a localização da sala limpa.

2.1.8. CONTROLO

Todos os equipamentos que envolvam a protecção dos operadores, como a sala limpa e as câmaras de fluxo laminar, devem estar ligados a um sistema que assegure o funcionamento em caso de falha de energia (gerador de emergência). A fim de evitar que uma falha súbita leve a refluxo de material contaminado para os operadores, as CFLV devem estar ligadas a uma UPS que assegure o seu funcionamento nos segundos até arranque do gerador.

Deve existir um sistema de comando e controlo da instalação, montado junto da entrada das salas, que mostre informações sobre o estado de funcionamento e que permita controlar o arranque e paragem, temperatura, pressão, etc..

2.1.8.1. PRESSÃO, TEMPERATURA E HUMIDADE

Deve ser instalado um sistema de controlo da pressão das salas, num painel montado junto à entrada, com indicadores de pressão, que permita a leitura de pressão diferencial entre as várias salas. Estes valores devem ser registados antes do início do trabalho, e pelo menos mais uma vez durante o dia, preferencialmente a meio do período de trabalho. Idealmente este registo deverá ser automático.

Este sistema de comando e controlo deve, preferencialmente, incluir sistemas de monitorização em contínuo do estado de colmatação dos filtros.

Deve ser instalado um sistema de alarme que avise em caso de falha de fornecimento de ar. A temperatura e a humidade constituem dois parâmetros a controlar, tendo em atenção o conforto do operador e a redução do risco de contaminação microbiológica. A temperatura deve manter-se constante, dentro do intervalo de 18-22°C. Estes valores devem ser registados e documentados regularmente. Deve haver a possibilidade de regular a temperatura de forma manual conforme o bem-estar de quem está a manipular.

O controlo da humidade é mais afectado por influências externas (como mudanças climáticas) do que por variações da humidade gerada no interior da área. Os valores de humidade ideais para a manipulação destes medicamentos devem estar compreendidos entre 40±5% e 60±5%.

2.1.9. RUÍDO

O nível de ruído deve estar baseado em requisitos que considerem o conforto e a segurança do pessoal. O nível de ruído de fundo do ambiente deve ter em consideração o ruído emitido pelas câmaras. Uma faixa típica do nível de ruído encontra-se entre 55 dB e 65 dB.

Também as UTA devem estar localizadas em locais onde o ruído emitido não perturbe os profissionais (ex.: zonas técnicas) e podem possuir módulos próprios para atenuar o som.

2.1.10. ECONOMIA DE ENERGIA

No projecto podem incorporar-se considerações de economia de energia, tais como condições para reduzir ou desligar o controlo de temperatura e humidade e reduzir o fluxo de ar durante períodos nos quais não há actividade.

As CFLV poderão ser desligadas se for mantido o tratamento de ar na sala limpa e garantida a pressão.

A forma mais adequada de permitir a manutenção da classificação da sala seria manter o funcionamento contínuo (24 horas/dia), embora, por razões de economia de energia, a exaustão dos sistemas de ventilação possa ser reduzida durante os períodos de não-operação. Entretanto, se forem os equipamentos de tratamento do ar desligados, deve ser considerado o risco de contaminação inaceitável da sala. Nesta decisão é também importante considerar o volume de trabalho de cada UPC.

Também as UTA podem possuir módulos de recuperação de energia.

2.1.11. APROVAÇÃO FINAL

O procedimento de inspecção, ensaio ou medição, deve ocorrer após algum tempo de funcionamento para permitir a estabilização das instalações e dos equipamentos. Os filtros devem ser instalados após a limpeza conveniente da sala, para remover a contaminação, a qual poderia prejudicar a classificação da sala limpa.

Para demonstrar que uma instalação está concluída e que funciona atendendo a todas as exigências de controlo de contaminação, uma série de inspecções e ensaios deve ser realizada, nomeadamente:

- Confirmação da segregação da zona limpa;
- Determinação da capacidade de manter a temperatura e a humidade relativa;

- Determinação da classe de limpeza quanto às partículas em suspensão no ar;
- Determinação do nível de limpeza das superfícies quanto às partículas e do nível de contaminação microbológica;
- Verificação se a documentação está completa.

2.1.12. DOCUMENTAÇÃO

No final devem ser apresentados relatórios num manual documentado, que deve incluir:

- Documentação dos trabalhos executados pela empresa construtora;
- Certificados de calibração dos instrumentos utilizados (quando adequado);
- Desenhos relevantes e o detalhe da construção;
- Documentação dos ensaios finais realizados.

Devem ser documentados todos os procedimentos de operação e manutenção. A documentação deve estar prontamente acessível a todo pessoal.

2.1.13. ENSAIOS

Antes de iniciar qualquer actividade operacional, o funcionamento completo da instalação deve ser comprovado por ensaios, que devem ser realizados por uma empresa independente da empresa que construiu, e que vão permitir verificar se cumpre os requisitos desejados.

Durante os ensaios de aceitação e operação inicial, todo o pessoal envolvido com a área deve ser treinado. O treino deve abranger todas as pessoas relevantes, tais como operadores e pessoal de manutenção.

Uma série de ensaios e medições deve ser executada para determinar se todas as partes da instalação operam em conjunto para atingir as condições exigidas nos estados "em funcionamento" ou "em repouso".

A repetição dos ensaios deverá ser tida em consideração sempre que se verificar alguma ocorrência que ponha em causa a classificação da sala limpa.

2.1.14. MANUTENÇÃO

A manutenção deve ser realizada preferencialmente pelo exterior da sala limpa. Devem ser realizadas actividades de monitorização regularmente, cujos procedimentos locais devem estar definidos e escritos, de forma a obter evidência de que o processo, os operadores e as instalações estão a funcionar sob controlo, tanto em funcionamento como em repouso. A documentação deve incluir:

- Frequência de ensaios e medições;
- Descrição dos métodos de ensaios e medições (ou referência a normas e recomendações);
- Plano de acção em caso de não conformidade;
- Frequência requerida para compilação, análise e arquivo dos dados de desempenho para possibilitar a análise de tendências.

A manutenção deve ser implementada de acordo com um método e um programa específicos.

Deve ser mantido um registo documentado de cada manutenção executada na instalação, durante as fases de construção, ensaios e funcionamento. Devem fazer parte desse registo os seguintes itens:

- Definição das tarefas de manutenção;
- Identificação do pessoal da manutenção;

- Data de execução da manutenção;
- Um relatório das condições anteriores à manutenção;
- Uma lista das peças de reposição utilizadas;
- Um relatório após conclusão da manutenção.

Cada unidade deve ter os testes e registos periódicos definidos e programados (diários, semanais, mensais e anuais), com todos os resultados documentados e arquivados para consulta posterior.

Devem ser realizados os seguintes testes às câmaras e à sala limpa:

- Contagem de partículas;
- Renovações de ar por hora;
- Velocidade do ar no interior da câmara;
- Verificação da integridade dos filtros;
- Teste de ruído e luminosidade;
- Regulação dos alarmes.

A manutenção da sala limpa deve ser anual ou semestral, consoante o ambiente seja classificado de classe C (comparável a ISO 7) ou classe B (comparável a ISO 5), respectivamente, embora possa ser ajustada à carga de trabalho.

Em relação aos isoladores, devem ser realizados anualmente os seguintes testes:

- Funcionamento do alarme;
- Fugas;
- Verificação da integridade dos filtros.

Para além da monitorização periódica, algumas circunstâncias podem levar ao aumento da frequência dos ensaios:

- desvios detectados nos resultados;
- alterações ocorridas;
- intervenções realizadas;
- aumento da carga de trabalho.

Por outro lado, a frequência da monitorização pode ser reduzida com base em aspectos como os seguintes:

- utilização de sistemas fechados durante a preparação;
- utilização imediata dos produtos preparados;
- diminuição da carga de trabalho.

2.2. ÁREAS ADJACENTES

2.2.1. ANTECÂMARAS: ACESSOS E VESTIÁRIOS

Os vestiários são zonas destinadas ao fardamento e colocação do EPI, de forma a minimizar a sua contaminação microbiológica e por partículas. O fornecimento de ar filtrado deve manter a pressão positiva em todas as condições de funcionamento e deve varrer a área eficazmente. As várias salas adjacentes de diferentes graus devem ter um diferencial de pressão de 10 a 15 pascal.

Devem ser tomadas precauções para assegurar que as portas de entrada e saída da mesma antecâmara não sejam abertas simultaneamente, para isso recomenda-se o uso de sistemas de encravamento eléctrico ou mecânico, incluindo indicadores audiovisuais. Visores transparentes podem ser usados nas portas, permitindo uma linha de visão.

Nas antecâmaras deverá ser instalado um espelho para o pessoal verificar o seu fardamento.

Poderão adicionalmente ser colocadas fotografias, imagens ou pictogramas que orientem as diferentes etapas de fardamento do pessoal.

Bancadas divisoras ou outros sistemas de separação são úteis para a demarcação da área progressivamente mais limpa.

Deve ser assegurado que o pessoal que entra na sala limpa pela antecâmara seja separado do pessoal que sai. Isto pode ser feito por separação no tempo ou por providenciar caminhos fisicamente separados de entrada e saída.

Para garantir a classificação das salas, três zonas funcionais da antecâmara devem ser consideradas, de preferência separadas fisicamente:

- Zona de entrada/ saída: com acesso a partir das áreas de serviço (directo ou via antecâmara apropriada para tirar, guardar, descartar ou recolocar as roupas não permitidas na sala limpa. Os lavatórios devem existir apenas nesta primeira fase do vestiário, e devem ser desinfectados regularmente.
- Zona de transição: área onde as vestimentas ou equipamento individuais exclusivos à sala limpa são guardados, vestidos ou retirados, como apropriado.
- Zona de inspecção/ acesso: área onde se realiza a inspecção do processo completo de vestimenta, e que permite o acesso à sala limpa, directamente ou via outra antecâmara. Na fase final do vestiário, o grau do ambiente deve ser o mesmo da área seguinte.

As três zonas devem ser estabelecidas, de maneira que a zona mais próxima à sala limpa proporcione um alto grau de segurança, e sofra um impacto mínimo.

2.2.2. ACESSÓRIOS EM ANTECÂMARAS

Os acessórios em antecâmaras e vestiários devem apresentar o mínimo possível de superfícies horizontais. Por exemplo, deve ser levado em consideração o uso de barras para cabides e prateleiras perfuradas em vez de compartimentos fechados. Deve ser ponderada a utilização de secadores de mãos nesta área. As superfícies expostas devem atender aos mesmos requisitos solicitados para o interior de salas e zonas limpas e devem requerer especificações adicionais para garantir durabilidade.

2.2.3. SALA DE APOIO

As áreas de apoio não devem ter comunicação directa com as áreas limpas. As superfícies expostas nessas áreas devem ser seleccionadas com atenção particular quanto à durabilidade e facilidade de manutenção.

Os diferenciais de pressão ou de fluxo, os acessos e a comunicação (tais como antecâmaras, painéis de comunicação verbal e intercomunicadores) e a vedação dos ambientes devem ser executados de maneira a evitar contaminação entre ambientes. O pessoal deve ser treinado para minimizar as perturbações e as contaminações cruzadas causadas pela movimentação entre as áreas de apoio e as salas limpas.

2.2.4. SISTEMAS DE COMUNICAÇÃO

Por razões de segurança, a sala deve possuir uma janela que permita boa visibilidade, encastrada em ambas as faces.

Caso a sala de apoio não tenha tratamento de ar, o *transfer* de materiais deve ter um filtro absoluto HEPA e permitir a pressurização positiva, bem como o contacto visual. É de considerar

a montagem de dois *transfer* para permitir circuitos diferenciados sempre que tal se justifique. Deve possuir um sistema de encravamento de portas para impedir a abertura em simultâneo.

A sala limpa deve possuir um telefone com características de salas limpas, com todos os botões de sensibilidade, encastrado à face, ligado à rede telefónica ou um intercomunicador com as mesmas características.

2.2.5. BANCADAS, ARMÁRIOS E ACESSÓRIOS

As bancadas, armários e outros acessórios a existirem na sala de apoio devem ter baixo nível de rugosidade, resistência à corrosão e à abrasão pelos detergentes e desinfectantes. Os pés devem permitir a sua limpeza perfeita em todas as zonas. A bancada de apoio à preparação das misturas intravenosas deve ser preferencialmente em aço inoxidável.

3. EQUIPAMENTOS

3.1. CFLV (BIOSSEGURANÇA) E ISOLADORES

A selecção da câmara será feita de acordo com o tipo de protecção requerida. Na manipulação de citotóxicos devemos pensar em proteger tanto o manipulador, de forma a minimizar a sua exposição, como o ambiente e ainda o produto, de forma a protegê-lo de contaminação microbiológica. Assim, a CFLV indicada terá de ser de classe II tipo B ou de classe III (isolador). As CFLV de classe II tipo B1 (recirculação parcial) são aceitáveis para um volume de trabalho reduzido. Mas quando se prevê um número significativo de preparações de citotóxicos então a câmara terá de ser da classe II B2 (exaustão total) ou classe III (isolador).

As câmaras de classe II tipo B1 funcionam com recirculação de ar, em que 70% do ar sai pelo sistema de exaustão e 30% do ar entra em recirculação e volta a passar na zona de trabalho após ser filtrado. Já nas câmaras do tipo B2, não ocorre recirculação de ar ou seja são de exaustão total do ar. As câmaras de classe III são as que fornecem o nível mais elevado de segurança, por este motivo são também chamadas de isoladores. São câmaras seladas hermeticamente, em que o trabalho é executado através de mangas. No seu interior a pressão é negativa em relação ao ambiente exterior.

Os filtros usados têm de possuir uma eficácia de filtração adequada. Hoje em dia, todas estas câmaras são equipadas com filtros HEPA e/ou ULPA.

Todo o ar que entra na zona de trabalho é filtrado, assim o produto não é contaminado com ar exterior. Estas câmaras têm no interior um fluxo de ar laminar vertical que é descendente e unidireccional. Este fluxo limpa continuamente o interior da câmara de partículas contaminantes e ao mesmo tempo protege o produto a ser manipulado. O fluxo do ar dentro da CFLV pode ser facilmente perturbado por qualquer movimento de pessoas, portas, insuflação e extracção de ar, etc..

Por razões de segurança, as câmaras onde se manipulam citotóxicos devem trabalhar continuamente 24 horas por dia, sendo encerradas apenas quando ocorrem longos períodos sem uso. Assim, é possível evitar que as partículas potencialmente tóxicas depositadas se espalhem em consequência dos movimentos à entrada da câmara e contaminem o ambiente da sala limpa. No caso de serem desligadas, devem estar em funcionamento durante o período mínimo recomendado pelos fabricantes do equipamento, antes de se iniciarem as operações, de forma a permitir a renovação completa do ar. Nesta situação poderá ser útil a utilização de luz UV.

Recomenda-se a utilização de CFLV para um único operador, mas se for necessário escolher câmaras de mais do que um operador em simultâneo deverão ser adoptados procedimentos adequados de forma a prevenir a ocorrência de erros.

O bom funcionamento da câmara deve ser confirmado após ensaios realizados por técnicos especializados e independentes, segundo as normas (norma europeia EN 12469:2000, norma americana NSF 49), no momento da instalação. A partir daí a manutenção deve ser anual ou semestral, consoante o ambiente seja classificado de classe C e ISO 7 ou classe B e ISO 5, respectivamente.

A câmara deve vir equipada com um sistema de controlo e alarmes, que monitorizem todos os parâmetros importantes relacionados com a segurança, em particular as alterações no fluxo de ar, uma vez que esta situação representa perigo para o manipulador e para o produto. O pessoal que trabalha na CFLV e a pessoa responsável devem receber instruções sobre o significado destes alarmes e medidas a tomar.

3.2. OUTROS EQUIPAMENTOS

3.2.1. EQUIPAMENTOS PARA AUXÍLIO NA MANIPULAÇÃO

Existem disponíveis no mercado equipamentos que permitem a automatização de algumas tarefas.

Para a reconstituição/ enchimento de preparações parentéricas podem ser usados aparelhos desenvolvidos especificamente para esta função. Estes devem ser de fácil limpeza e desinfecção. A sua utilização deve ser exclusiva para este fim. Devem ser validados e/ ou calibrados regularmente.

Também podem ser usados agitadores mecânicos para o auxílio de reconstituição de alguns fármacos. De preferência devem usar-se agitadores de rolos porque permitem uma melhor limpeza e estes devem ser colocados dentro da CFLV sempre que viável.

3.2.2. FRIGORÍFICOS

Os frigoríficos devem estar localizados na sala de apoio. Devem dispor de mostrador digital de temperatura e alarme sonoro. Deverão também possuir capacidade de registo de temperatura ou estar ligado a sistema de monitorização centralizada com registo. As portas de preferência não devem ser deslizantes, para permitir uma mais fácil limpeza.

No armazenamento, se for necessário usar caixas, estas devem ser perfuradas, de forma a não impedir a circulação do ar.

A manutenção preventiva deverá ser no mínimo anual.

Os frigoríficos devem estar ligados a um sistema que assegure o funcionamento contínuo em caso de falha de energia (gerador de emergência).

3.2.3. COMPUTADORES E ACESSÓRIOS

O equipamento informático a utilizar nestas áreas limpas deve ter algumas características específicas:

- Revestimento com resistência a produtos químicos, que permita proceder à sua limpeza e desinfecção;
- Design simples e compacto, ergonómico, leve e pequeno;
- Completamente hermético, para impedir a libertação de partículas;
- Ecrã táctil e resistente a danos (quebras, riscos, etc.);
- De preferência com a inclusão de leitura por código de barras.

Em alternativa, pode existir um ecrã táctil dentro da sala limpa, com a colocação da CPU na sala de apoio.

Existem sistemas integrados que incluem o uso de balanças para a validação das preparações pelo método gravimétrico. Também estes devem ser de fácil limpeza e regularmente calibrados.

Estes e outros sistemas de apoio à preparação devem ser adequados e validados antes do início da sua utilização.

4. BIBLIOGRAFIA DO CAPÍTULO I

European Society of Oncology Pharmacy (ESOP); QuapoS 4 –Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service with Commentary; January 2009.

Pharmaceutical inspection convention; pharmaceutical inspection co-operation scheme. Pic/s guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. Pe 010-3, october 2008.

J Oncol Pharm Practice (2007) Supplement to 13: 1–81 ISOPP Standards of Practice.

Cleanrooms and associated controlled environments Part 4: design, construction and start-up, ISO 14644-4:2001.

EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

CAPÍTULO II

PESSOAL

1. PRINCÍPIOS

Todo o pessoal envolvido em qualquer aspecto da manipulação de medicamentos citotóxicos deve ser informado sobre os riscos da exposição ocupacional a medicamentos perigosos.

Num hospital, os profissionais podem estar expostos a medicamentos citotóxicos durante a sua recepção, armazenamento, preparação, distribuição e administração, bem como durante a remoção dos resíduos, a limpeza das instalações e a manutenção e reparação de equipamentos.

Tem que existir um número suficiente de pessoas treinadas com qualificação técnica adequada (farmacêuticos, técnicos de farmácia e assistentes operacionais), para realizar todas as tarefas inerentes à preparação de medicamentos citotóxicos, durante todo o período de funcionamento da UPC. (ver ANEXO I).

No decorrer das obrigações inerentes à actualização técnico-científica dos farmacêuticos, o hospital deve, no âmbito das suas obrigações específicas, assegurar o acesso a essa formação.

As responsabilidades individuais devem estar devidamente documentadas e claramente compreendidas pelos membros da equipa. Todos devem conhecer as Boas Práticas de Preparação de Citotóxicos e o sistema de garantia da qualidade. Os profissionais devem receber formação inicial, contínua e periódica que lhes permita executar correctamente as suas funções.

2. PESSOAL QUE MANUSEIA CITOTÓXICOS NOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

2.1. GRUPOS PROFISSIONAIS

2.1.1. PESSOAL COM FORMAÇÃO ESPECÍFICA

- Farmacêuticos
- Técnicos de farmácia

2.1.2. PESSOAL SEM FORMAÇÃO ESPECÍFICA

- Assistentes operacionais
- Profissionais de limpeza e manutenção
- Outros profissionais

2.2. FUNÇÕES

A fim de preparar medicamentos citotóxicos de qualidade consistente e com segurança, é fundamental que o pessoal envolvido esteja treinado e qualificado de acordo com sua função e que as responsabilidades e competências estejam claramente definidas no Manual de Procedimentos.

2.2.1. PROFISSIONAIS COM FORMAÇÃO ESPECÍFICA

2.2.1.1. FARMACÊUTICOS

- Participar na elaboração do manual de procedimentos e sua actualização;
- Participar na preparação e implementação dos programas de qualificação dos profissionais (formação inicial e contínua);
- Participar na preparação e implementação dos programas de avaliação de risco;
- Implementar e respeitar as normas de higiene e segurança, em articulação com o SSO;
- Criar e manter um sistema de registo e documentação das actividades relacionadas com a preparação de medicamentos citotóxicos;
- Participar na elaboração dos protocolos terapêuticos;
- Desempenhar actividades de Farmácia Clínica;
- Validar as prescrições médicas;
- Elaborar e/ ou validar as folhas de preparação e os rótulos;
- Validar e libertar as preparações;
- Preparar medicamentos citotóxicos estéreis;
- Supervisionar a preparação de medicamentos citotóxicos estéreis;
- Gerir os *stocks* de medicamentos e do material clínico necessário;
- Participar na selecção dos medicamentos e materiais clínicos utilizados na UPC;
- Participar em ensaios clínicos;
- Participar em grupos de trabalho e comissões relacionadas com oncologia e outros assuntos;
- Todas as outras definidas no manual de procedimentos interno de cada hospital;
- Verificar, de acordo com o sistema de controlo implementado, as condições de utilização das salas e equipamentos de preparação;
- Organizar, em articulação com os serviços competentes de cada instituição, programas de limpeza e manutenção das áreas e equipamentos de preparação, e promover a sua implementação junto dos serviços competentes da instituição.

2.2.1.2. TÉCNICOS DE FARMÁCIA

- Preparar medicamentos citotóxicos, sob supervisão do farmacêutico;
- Respeitar as normas de higiene e segurança;
- Repor os *stocks* dos medicamentos e do material clínico necessário, sob supervisão do farmacêutico;
- Monitorizar as condições de armazenamento, lotes e prazos de validade;
- Todas as outras definidas no manual de procedimentos interno de cada hospital;
- Verificar, de acordo com o sistema de controlo implementado, as condições de utilização das salas e equipamentos de preparação.

2.2.1.3. OUTROS PROFISSIONAIS

Aos profissionais sem formação específica apenas podem ser atribuídas tarefas de apoio à preparação. Isso inclui:

- Transportar medicamentos citotóxicos;
- Limpar o piso, paredes e superfícies do mobiliário;
- Respeitar as normas de higiene e segurança;
- Remover os resíduos;
- Todas as outras definidas no manual de procedimentos interno de cada hospital.

3. RISCO OCUPACIONAL

Relativamente ao risco ocupacional, recomenda-se a consulta da directiva 2004/37/CE do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia de 29 de Abril de 2004 relativa à protecção dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes cancerígenos ou mutagénicos durante o trabalho.

3.1. IDENTIFICAÇÃO DOS RISCOS

Visto que a manipulação de medicamentos citotóxicos representa um risco ocupacional, esta deve ser sempre realizada numa unidade centralizada.

A lista de medicamentos com potencial toxicidade para os operadores existentes na UPC deve ser disponibilizada a todo o pessoal, devendo também existir um arquivo com as fichas de segurança dos mesmos.

3.2. AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

Uma vez identificados os pontos em que é possível a exposição a citotóxicos, deverá existir uma metodologia de registo de exposição, (manual ou informática) – como por exemplo, número de horas, número de preparações, entre outros.

A contaminação ambiental dentro das áreas expostas pode ser determinada a partir de amostras das superfícies, que são recolhidas para quantificação de resíduos de citotóxicos marcadores (i.e., substâncias de uso frequente e de fácil detecção e quantificação, como por exemplo a ciclofosfamida, a ifosfamida e o 5-fluorouracilo). A periodicidade desta monitorização deverá ser ajustada conforme os resultados obtidos.

Os SSO deverão ser responsáveis por estes processos de monitorização.

Com base na bibliografia conhecida, deve presumir-se que qualquer área onde os medicamentos perigosos são manipulados poderá estar contaminada com os mesmos.

3.3. CONTROLO DA EXPOSIÇÃO

Devem ser seguidos alguns princípios básicos para controlar a exposição a agentes potencialmente tóxicos, conforme a hierarquia seguinte:

1. Substituição de uma prática por outra de menor risco (por exemplo, utilização de *spikes* em vez de agulhas ou o uso de sistemas fechados);
2. Isolamento do risco (zonas de armazenamento de medicamentos com risco potencial separadas, limitar a preparação de medicamentos perigosos a áreas restritas);
3. Controlos de equipamento (o uso de CFLV, isoladores ou sistemas fechados);
4. Controlos administrativos (programas de formação e educação, a disponibilização de material sobre dados de segurança);
5. EPI (o uso de luvas, batas, máscaras e de protecção ocular).

3.4. ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

Os horários, tarefas, procedimentos e instruções de trabalho devem ser utilizados para ajudar a reduzir o potencial de exposição a medicamentos citotóxicos.

Estes incluem:

- a) Rotação de pessoal para reduzir a fadiga.
- b) Tarefas alternativas para profissionais em determinadas condições.
(ver 4.9 Exclusões à preparação de citotóxicos e funções alternativas)
- c) A correcta identificação dos medicamentos citotóxicos.
- d) Circulação segura e ordenada destes medicamentos na instituição.

3.5. MEDICINA DO TRABALHO

Os funcionários que trabalham na área de preparação de citotóxicos, lidam com produtos potencialmente carcinogénicos, mutagénicos e nocivos à reprodução humana.

Estes potenciais efeitos adversos dependem, da toxicidade inerente aos fármacos, do grau de exposição do manipulador e da susceptibilidade individual.

As vias de exposição maioritárias são, a inalação e o contacto/ absorção através da pele, podendo ocorrer exposição também por ingestão ou injeção.

Os riscos para a saúde devem ser reduzidos com a aplicação de medidas preventivas e controlo médico adequado ao pessoal que trabalha com estes produtos, levando em consideração todos os factores relevantes a cada local de trabalho específico.

Este controlo médico pode incluir:

3.5.1. EXAME MÉDICO ANTES DE INICIAR A ACTIVIDADE

- História profissional - referência a contacto com citotóxicos, radiações ionizantes ou a qualquer outro agente genotóxico.
- Antecedentes familiares - alterações genéticas na família.
- Antecedentes pessoais - historial de patologias prévias, informação de tratamentos prévios de quimioterapia e radioterapia, história obstétrica-ginecológica, presença de alergias e hábitos tóxicos (tabaco, álcool, etc.).
- Dados sobre o local de trabalho actual e funções desenvolvidas.
- Exame físico - pele e mucosas, auscultação pulmonar e cardíaca, palpação abdominal e ganglionar, acuidade visual e auditiva.
- Exame analítico completo - hemograma, bioquímica e urina.

3.5.2. EXAME MÉDICO DE SEGUIMENTO DURANTE A ACTIVIDADE

Este exame deve ser realizado com a periodicidade de 1 a 2 anos. Pode ser considerada uma periodicidade inferior (ex. 6 meses), caso o volume de trabalho ou o manuseamento de medicamentos experimentais o justifique.

- Anamnese sobre o aparecimento de sintomas relacionados com a exposição a citotóxicos, que podem ser leves e inespecíficos, obrigando a uma interpretação cuidadosa da sua presença. Os sintomas mais habituais são: náuseas, cefaleias, vômitos, vertigens, alteração do paladar, perda de cabelo, mal-estar geral, hiper pigmentação cutânea, irritação da pele e mucosas, prurido.
- Exame físico - pele e mucosas, auscultação pulmonar e cardíaca, palpação abdominal e ganglionar, despiste de tendinites e lesões semelhantes.
- Exame analítico completo - hemograma, bioquímica e urina.

3.5.3. EXAME MÉDICO A PEDIDO DO FUNCIONÁRIO, SE HOUVER SUSPEITA DE DANO À SAÚDE RELATIVO AO TRABALHO, OU APÓS UMA EXPOSIÇÃO ACIDENTAL AGUDA

Este exame deve ser efectuado se houver suspeita de dano à saúde potencialmente relacionado com a manipulação de citotóxicos ou após uma exposição acidental aguda.

O exame deve ser idêntico ao exame de seguimento com as devidas adaptações face à situação que o desencadeia

3.5.4. EXAME MÉDICO APÓS CESSAR A ACTIVIDADE

O exame é idêntico ao exame de seguimento. Este exame vai completar a história médica do funcionário, durante o período de actividade nesta área.

4. NORMAS E ORIENTAÇÕES GERAIS DE TRABALHO

4.1. MANUAL DE PROCEDIMENTOS

O Manual de Procedimentos deve garantir uma normalização de procedimentos e a execução de processos pautados por princípios de qualidade. Deve ser aprovado pela direcção dos Serviços Farmacêuticos e pelo Conselho de Administração de cada hospital.

Quanto à preparação de citotóxicos, o empregador é responsável pela adopção de procedimentos e a sua implementação, de acordo com as normas de segurança mais recentes.

4.2. EDUCAÇÃO E FORMAÇÃO

Todos os profissionais que manuseiam ou sejam susceptíveis de manusear medicamentos citotóxicos devem receber instruções adequadas antes da exposição ao risco. Isto inclui farmacêuticos, técnicos de farmácia, assistentes operacionais e outro pessoal de apoio.

4.3. FACTORES QUE AFECTAM A VALIDAÇÃO E A MANIPULAÇÃO

Todas as actividades que afectam negativamente a concentração dos profissionais devem ser interrompidas durante o processo de preparação.

Foram reconhecidos alguns factores que afectam a concentração, nomeadamente o isolamento, o desconforto físico devido à temperatura, o ruído, o tamanho da sala e a ergonomia do local de trabalho.

Por exemplo, os acessos telefónicos devem ser limitados às necessidades funcionais, deve ser evitada a difusão de programas de rádio, devem ser minimizadas as interrupções dos processos de trabalho, etc..

4.4. POSTOS DE TRABALHO

A preparação centralizada de citotóxicos nos Serviços Farmacêuticos oferece vantagens consideráveis para a segurança do trabalho.

No entanto, dois princípios relevantes parecem definir objectivos contraditórios: por um lado, postos de trabalho fixos na área de preparação de medicamentos citotóxicos devem

ser evitados; por outro lado, o número de pessoas potencialmente expostas deve ser o mais reduzido possível.

4.5. NÚMERO DE ELEMENTOS DA EQUIPA

Um número suficiente de elementos da equipa deve estar disponível para responder ao trabalho esperado.

Deve ser elaborado um plano de capacidade de preparação, conforme exemplo em ANEXO I no final deste capítulo.

4.6. PAUSAS NO TRABALHO

A afectação de pessoal deve ser suficiente para permitir pausas adequadas para aqueles que estão a trabalhar na manipulação nas salas limpas. Recomenda-se que não sejam passadas mais de duas horas consecutivas na CFLV ou no isolador, sem uma pausa.

A título indicativo, sugerem-se pausas entre 15' a 30', incluindo o tempo necessário para a troca do EPI.

4.7. ROTAÇÃO DOS PROFISSIONAIS

Embora devam ser implementados procedimentos de segurança adequados para evitar a contaminação por citotóxicos, esta não pode ser totalmente excluída, pelo que a rotação interna é indispensável para minimizar a potencial exposição individual.

É importante estabelecer uma rotação regular do pessoal da validação e da preparação, uma vez que actividades que exigem elevada concentração podem causar um elevado grau de *stress* e a rotina prolongada pode conduzir a um eventual descumprimento dos procedimentos instituídos.

4.8. DOCUMENTAÇÃO

Registos dos turnos de trabalho de cada elemento que trabalha na preparação citotóxicos devem ser estabelecidos e mantidos. As informações recolhidas podem incluir a duração dos turnos de trabalho, a localização (se houver mais do que uma câmara de fluxo laminar ou isolador), o número de preparações, bem como a quantidade total de medicamentos manipulados. Este registo pode ser disponibilizado ao SSO, de modo a constar na história laboral do funcionário.

4.9. EXCLUSÕES À PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS E FUNÇÕES ALTERNATIVAS

4.9.1. ALTERAÇÃO DO ESTADO DE SAÚDE

Sempre que possível, o pessoal com infecções respiratórias altas ou infecções cutâneas deve ser excluído da preparação de citotóxicos.

Profissionais a fazer terapia imunossupressora ou com risco acrescido de doença oncológica - como resultado de outras doenças ou de riscos genéticos documentados - também devem ser excluídos desta tarefa.

4.9.2. PLANEAMENTO FAMILIAR

Devem ser atribuídas tarefas alternativas a grávidas, mulheres a amamentar e profissionais (m/f) que estejam a tentar ter filhos. Neste último caso, e a título indicativo, sugere-se o período de tempo de 1 ano após o qual deverá ser apresentada declaração médica adequada.

4.10. FORMAÇÃO, FORMAÇÃO CONTÍNUA E ESPECIALIZAÇÃO PROFISSIONAL

Todas as pessoas envolvidas na preparação e administração de medicamentos citotóxicos devem possuir uma qualificação reconhecida ou devem ter formação específica em conformidade com o manual de procedimentos de cada instituição. Todo o pessoal envolvido no manuseamento de citotóxicos, incluindo o transporte, armazenamento e limpeza das instalações, deve ser treinado no uso de EPI e conhecer os procedimentos de trabalho. Estes profissionais devem ser avaliados regularmente, a fim de verificar o cumprimento dos procedimentos.

Devem realizar-se regularmente acções de formação com avaliação prática da sua eficácia.

O objectivo do treino, da formação contínua e especialização profissional é proporcionar conhecimento teórico e competências práticas aos profissionais envolvidos na preparação de citotóxicos.

4.10.1. FORMAÇÃO TEÓRICA SOBRE OS RISCOS DOS CITOTÓXICOS E MANIPULAÇÃO SEGURA

A fim de compreender os riscos envolvidos e garantir o manuseio seguro dos medicamentos citotóxicos, todos os profissionais que manuseiam ou sejam susceptíveis de manusear estes medicamentos devem receber uma formação adequada antes da exposição ao risco.

A formação deve ser adaptada às necessidades do profissional, atendendo à função que vai ocupar, à sua formação de base e às suas responsabilidades específicas nesta área. Essa formação deve ser contínua, com participação em acções de formação internas ou externas às instituições.

Deve também ser dada atenção à formação de profissionais que fizeram uma pausa prolongada do trabalho nesta área.

4.10.1.1. CONTEÚDO TEÓRICO

O programa poderá conter os seguintes elementos:

- Riscos potenciais da exposição a medicamentos citotóxicos
- Farmacologia dos medicamentos citotóxicos
- Conceitos sobre a técnica asséptica
- Utilização de EPI
- Conceitos sobre dispositivos de contenção e barreiras
- Conceitos sobre a hierarquia das medidas de protecção
- Tratamento de resíduos citotóxicos
- Derrames citotóxicos e exposição acidental
- Boas Práticas de Prescrição de agentes citotóxicos
- Validação das prescrições de medicamentos citotóxicos
- Instruções e procedimentos das instituições no que respeita aos citotóxicos
- Instalações, Equipamentos e Controlo Ambiental
- Regras de atribuição de prazo de validade a preparações de citotóxicos

4.10.2. TREINO NA MANIPULAÇÃO SEGURA DE MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS

Antes de serem autorizados a trabalhar numa UPC, todos os funcionários devem ser treinados no manuseio de medicamentos citotóxicos e no tratamento dos seus resíduos. Esta formação deve ser destinada a farmacêuticos e técnicos de farmácia. Outros funcionários da farmácia e pessoal de apoio podem também necessitar de formação e treino para o transporte e o armazenamento correcto de citotóxicos e para lidar com derrames deste tipo de medicamentos.

4.10.2.1. CONTEÚDO PRÁTICO

A formação prática em manipulação de citotóxicos deve conter os seguintes elementos:

- Utilização da CFLV / isolador
- Trabalho na sala limpa
- Técnica asséptica
- Utilização de EPIs
- Uso de dispositivos de contenção
- Uso de equipamentos especializados (por exemplo, bombas elásticas)
- Tratamento de resíduos citotóxicos
- Como lidar com derrames citotóxicos
- Documentação
- Rotulagem e embalagem
- Transporte de citotóxicos
- Monitorização ambiental
- Procedimentos de limpeza

A formação e o treino devem ser adequados e adaptados às funções e ao risco de exposição de cada profissional.

No início do treino prático, as preparações não podem ser feitas com citotóxicos mas sim com medicamentos simulados, incluindo produtos específicos para formação (como produtos fluorescentes, corados, etc.). Durante o treino, as preparações devem ser executadas da forma mais realista possível.

O conteúdo das acções de formação deve estar em consonância com o manual de procedimentos mencionado em 4.1 Manual de Procedimentos.

4.10.3. FORMADORES

Quando um novo profissional inicia a sua formação nesta área, deve(m) ser nomeado(s) orientador(es) competente(s), para ajudar e esclarecer todas as questões que surjam durante o período de formação.

A formação nesta área deve ser dada pelos profissionais adequados. Este requisito poderá variar dependendo da formação específica necessária.

Devem ser desenvolvidos e mantidos procedimentos operacionais padrão para o treino. Cada tipo de operação a ser realizada deve ter um procedimento padrão específico e detalhado. Antes de começar a preparar medicamentos para os doentes, os profissionais devem ser treinados nesse procedimento padrão em particular.

4.10.4. DOCUMENTAÇÃO

A participação em cursos ou acções de formação deverá ser documentada e os seus registos deverão ser mantidos no processo de cada profissional.

Nesse registo deve constar a data, o nome da pessoa que deu a formação e os tópicos incluídos, entre outros.

4.10.5. AVALIAÇÃO

A eficácia da formação deve ser avaliada e revista regularmente.

4.10.6. VALIDAÇÃO DO OPERADOR

Um dos objectivos da validação dos operadores é demonstrar que a técnica asséptica do operador mantém a esterilidade do produto. A manipulação asséptica deve ser dividida em passos-chave fundamentais (por exemplo, retirar a solução de um frasco ou adicionar uma solução ao saco de solvente) e cada passo pode ser monitorizado usando o teste *media fill*.

O outro objectivo é assegurar que o operador pode manipular citotóxicos sem se contaminar a ele próprio ou ao ambiente. Habitualmente, utiliza-se um corante fluorescente detectável com luz ultravioleta. O operador também deve demonstrar que compreende as técnicas de manipulação necessárias para evitar a exposição aos citotóxicos.

4.10.7. FORMAÇÃO CONTÍNUA E REQUALIFICAÇÃO

O treino deve ser contínuo e com actualizações regulares para quaisquer novos procedimentos ou medicamentos introduzidos. Devem ser feitas avaliações periódicas de competência pessoal.

A formação contínua é a única maneira de garantir que a qualificação dos profissionais é mantida num nível elevado, de forma consistente.

A requalificação dos funcionários, após a rotação ou uma ausência mais prolongada, também deve ser adequadamente planeada em matéria de tempo e conteúdo. Exercícios práticos envolvendo diferentes formulações permitem restaurar a confiança adequada dos elementos que voltam para as unidades. Estes exercícios devem seguir a metodologia de formação adequada, utilizando produtos específicos fluorescentes, corados ou outros.

5. EQUIPAMENTO DE PROTECÇÃO NA PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS _____

5.1. EPI – CONCEITOS

De forma a prevenir a contaminação dos profissionais que manuseiam citotóxicos, o uso de EPI é fundamental e deve ser adequado à tarefa desempenhada por cada elemento.

Todo o EPI deve apresentar a marca CE e, se aplicável, indicação específica para a preparação de citotóxicos (em caso de dúvida solicitar ao fornecedor). O uso de equipamento desconfortável é factor de distração, pelo que a questão do conforto deve ser tida em consideração aquando da selecção, e ponderada face ao custo.

Os Serviços Farmacêuticos devem estar envolvidos na selecção deste tipo de equipamentos.

5.1.1. BATAS

As batas devem ser fechadas até ao pescoço, possuir mangas compridas com punhos elásticos ajustáveis, fechar nas costas e ser repelentes de líquidos.

Por razões da integridade do produto devem ser estéreis e libertar o mínimo de partículas possível.

Quanto ao tempo de uso as recomendações são: trocar imediatamente de equipamento no caso de contaminação ou acidente e retirar o equipamento quando se sai da área de preparação de citotóxicos.

É recomendado o uso de batas descartáveis.

5.1.2. LUVAS

As luvas são um importante meio de protecção na área de preparação de citotóxicos e, na maioria dos casos, também servem para proteger a integridade do produto a preparar.

O ideal de umas luvas protectoras é uma boa relação impermeabilidade a substâncias nocivas versus conforto/ sensibilidade. Na realidade a permeabilidade de um par de luvas é inversamente proporcional à sua espessura, e consequentemente à perda de sensibilidade das mãos e conforto do operador.

As substâncias nocivas, neste caso citotóxicos, podem passar através do material das luvas, quer por penetração quer por permeabilidade. Estes processos podem ser definidos como:

- Penetração – movimento da substância química ou microrganismo através dos poros do material (ou furos) a um nível não molecular.
- Permeabilidade – processo pelo qual a substância química passa através do material da luva a um nível molecular.

As luvas basicamente devem ser usadas em todo o tipo de trabalho em que não se pode excluir uma provável contaminação.

Apesar de algumas luvas referirem o seu uso específico para preparação de citotóxicos, todas as luvas existentes no mercado são permeáveis a estes medicamentos, verificando-se que a permeabilidade aumenta com o tempo de contacto; por este motivo, devem ser seguidas as indicações específicas de cada fornecedor. Indica-se como regra geral a mudança entre meia a uma hora de utilização e/ ou sempre que ocorrer um derrame ou contaminação. Cada fornecedor deve disponibilizar documentação com os resultados dos diferentes testes de resistência, penetração e permeabilidade aos diferentes citotóxicos.

O uso de dois pares de luvas em simultâneo é fortemente recomendado, garantindo assim, uma maior eficácia na protecção do operador. Contudo o segundo par de luvas (exterior) deve ser regularmente trocado, pelos motivos já expressos anteriormente. Pelo menos o par de luvas exterior terá que ser estéril.

As luvas devem ser compridas o suficiente de modo a cobrir as mangas da bata. Devem ser resistentes e adaptar-se bem à mão do operador.

Enunciam-se alguns aspectos particulares a considerar:

- Luvas com pó nunca devem ser usadas, devido à libertação de partículas na área de preparação;
- O uso de luvas com cor diferente ajuda a visualizar/identificar mais facilmente qualquer possível dano;
- Relativamente ao uso de álcool a 70°, deve ser confirmado com o fornecedor que este não altera a integridade das luvas e em caso de dúvida estas não devem ser utilizadas;

- Em caso de alergia ao látex deve efectuar-se como prevenção primária:
 - Uso de luvas de látex isentas de pó com baixa concentração de proteínas (se possível <30 µg por g luva);
 - Uso de luvas isentas de tiurano de modo a reduzir eczema alérgico por contacto; Como prevenção secundária, pessoas com alergia declarada ao látex devem usar apenas luvas totalmente isentas de látex desde que apresentem informação suficiente sobre a protecção oferecida (por exemplo nitrilo).

5.1.3. MÁSCARAS

As máscaras de filtração de partículas de acordo com a norma DIN EN 149 são divididas em três classes: FFP1, FFP2 e FFP3. As P1 têm uma baixa eficiência de filtração e são menos espessas; a P2 corresponde ao nível intermédio de protecção e filtra a saída de ar expirado; a P3 é de alta eficiência de protecção, apresentando maior espessura na sua estrutura, de acordo com as dimensões dos poros das mesmas. As de tipo P1 não devem ser usadas na preparação de citotóxicos. Recomenda o uso de uma máscara tipo P2 na manipulação de citotóxicos, podendo no entanto caso o volume/ natureza de trabalho e/ ou natureza de instalações o justifique, usar P3. Deve ter-se em atenção que existem no mercado P2 e P3 com a denominação "S" e "SL", em que S corresponde a protecção contra partículas sólidas e SL partículas sólidas e líquidas. A denominação que interessa para a manipulação de citotóxicos é a SL.

Quanto maior a eficácia de uma máscara, maior a resistência que oferece ao respirar, o que por sua vez interfere no conforto do utilizador. Convém não esquecer este ponto de equilíbrio, ao escolher a mesma, pois uma máscara usada inadequadamente, ou não colocada sequer, contribui para o aumento do risco de exposição.

As máscaras deste tipo devem cobrir o nariz, boca e queixo e geralmente possuem "válvulas" de respiração que permitem a não acumulação de calor e facilitam a respiração. Os elásticos de sustentação são colocados na cabeça de modo a garantir um firme apoio que não se altere acidentalmente durante o seu uso.

As recomendações do fornecedor devem sempre ser seguidas de modo a assegurar que se está correctamente protegido.

A mudança de máscara deve ser feita sempre que se sentir muita resistência em respirar, ou ao fim de um turno não superior a oito horas.

5.1.4. PROTECÇÃO OCULAR/ ÓCULOS DE PROTECÇÃO

É recomendado o uso de protecção ocular. Os óculos de protecção devem providenciar um alto nível de segurança. Devem ser de material leve e maleável e ajustar-se aos contornos da face do operador. Devem ser neutros do ponto de vista óptico para não interferir com o trabalho a realizar e resistentes para o caso de algum salpico ou derrame ocorrer. O modelo a seleccionar deve permitir o uso simultâneo pelo operador de óculos de graduação se necessário.

5.1.5. PROTECTORES DE SAPATOS/ BOTAS

Estes são indispensáveis como parte integrante do equipamento protector do manipulador, pois em caso de acidente ou derrame são facilmente removidos. Devem ser usados na área de preparação e ser de uso único e sem libertação de partículas, ajudando assim a garantir a assepsia da sala de preparação, ao mesmo tempo que protegem o operador. Ao seleccionar, ter em atenção a permeabilidade destes, pois devem ser repelentes de líquidos e cobrir completamente o pé, idealmente devem ser antiderrapantes.

5.1.6. TOUCAS

As toucas devem ser descartáveis. Servem para protecção ao tapar a cabeça/ cabelo e também para reduzir a contaminação.

5.1.7. SOCAS/ SAPATOS

Devem ser reservados única e exclusivamente à preparação de citotóxicos e de um material facilmente lavável e que permita a sua desinfeção.

5.1.8. FATO/ FARDAS

Deve também ser utilizado sempre que possível um “fato de bloco operatório” a substituir a roupa por baixo do EPI de modo a garantir a não contaminação quer da roupa pessoal do operador quer da respectiva área de preparação.

Estes devem ser reservados única e exclusivamente à UPC e permitir a sua lavagem pelo Serviço de Esterilização.

Sempre que se sai dos Serviços Farmacêuticos (ou unidade satélite), não esquecer de retirar o mesmo (ex.: ir almoçar -vestir roupa exterior ou outro fato) e utilizar apenas durante um turno máximo de 8 horas. Enviar para a lavandaria diariamente no fim do turno.

5.2. EPI POR CLASSIFICAÇÃO DE ÁREAS

5.2.1. EPI ÁREA D

Os cabelos, braços e quando relevante barba e bigode devem ser cobertos. Devem ser usados bata e/ou fato e protecção de sapatos (tipo bloco operatório).

Devem ser tomadas as medidas necessárias, de modo a evitar qualquer tipo de contaminação do lado de fora da área de preparação.

5.2.2. EPI ÁREA C

Os cabelos, braços e quando relevante barba e bigode devem ser cobertos. Usar bata e/ ou fato até ao pescoço e com elástico nos punhos e protecção de sapatos.

Qualquer destes equipamentos deve ser, dentro do possível, isento de libertação de partículas.

5.2.3. EPI ÁREA A/B

É necessária touca que garanta a cobertura total do cabelo e, quando relevante, barba e bigode devem ser cobertos.

Devem ser usados: máscara, luvas esterilizadas isentas de libertação de pó, sapatos ou socas devidamente lavadas e de uso exclusivo e protecção de sapatos, para garantir total protecção ao operador, em caso de acidente.

As mangas da bata e/ ou fato (se este o permitir) devem ser colocadas dentro das luvas e se possível as calças dentro dos sapatos. Todo o equipamento referido deve ser isento de

libertação de partículas, bem como reter as partículas libertadas pelo manipulador.

A roupa exterior do operador nunca deve entrar numa área com classificação a partir de C, inclusive.

5.2.4. EPI MANUTENÇÃO DE EQUIPAMENTOS, LIMPEZA GERAL E EM CASO DE ACIDENTE

É indispensável para além do equipamento base de protecção (ver pontos anteriores) o uso de máscara, óculos com protecção lateral e protector de sapatos.

5.3. MATERIAL DE PREPARAÇÃO/ PRODUÇÃO DE CITOTÓXICOS

5.3.1. CAMPOS DE TRABALHO

A preparação de citotóxicos deve ser realizada sobre um campo de trabalho estéril e com características absorventes e impermeáveis (dupla face). Este deve ser trocado no fim de cada sessão (segundo as especificações do fornecedor) e sempre que houver um derrame de citotóxico. As suas dimensões devem ser um factor a ter em conta na sua aquisição, pois devem estar de acordo com o espaço disponível na superfície de trabalho da CFLV e nunca interferir/ bloquear os fluxos de ar verticais existentes na mesma.

5.3.2. AGULHAS

A utilização de agulhas deve ser evitada no dia-a-dia e só deve acontecer em situações que não há material alternativo (ex.: ampola demasiado pequena e/ ou em vidro, preparações lipossómicas, anticorpos monoclonais).

O uso de agulhas de calibre (18G/21G) na reconstituição e aspiração de citotóxicos é aconselhada em certas situações, pois permite reduzir o aumento de pressão na seringa e evita ao mesmo tempo que se soltem fragmentos de borracha aquando da picada no frasco. A tampa da agulha deve possuir um sistema de fecho que minimize o risco de picada.

Quanto à sua composição, geralmente são de aço (associação de ferro, níquel e cromo). No fim do seu uso, descartar a agulha. A colocação de tampa protectora é considerada uma operação de risco.

Quando se usam ampolas de vidro deve ser usado um filtro de 5µm para retenção de partículas.

Todo o material corto perfurante deve ser eliminado em contentor rígido.

5.3.3. SERINGAS

Na preparação de citotóxicos, deve usar-se seringas com fecho *luer lock*, de modo a minimizar o risco de separação das conexões. Os citotóxicos que são fornecidos em seringas pré cheias, devem possuir a sua terminação em *luer lock*. Uma escala adequada e de fácil leitura e um pistão com dupla selagem para prevenir saída de líquido são factores a ter em conta na selecção.

Deve ser sempre verificado com o fornecedor a composição das mesmas de modo a garantir ausências de incompatibilidades.

5.3.4. SISTEMAS DE LIBERTAÇÃO DE PRESSÃO (SPIKE)

É um sistema utilizado para a reconstituição e extracção segura de citotóxicos. Existem vários sistemas disponíveis, com diferentes materiais usados na sua composição, diferentes tamanhos de poros e características. Estes dispositivos possuem dois filtros incorporados, um com 5µm que retém qualquer partícula e um outro de 0.2µm que previne e retém a formação de aerossóis durante a manipulação. Reduz-se assim a geração de diferenças de pressão entre o frasco e a seringa e também o risco.

Devem possuir um mecanismo *luer lock* negativo de modo a efectuar uma ligação firme com as seringas.

É necessário ter em conta a informação disponível sobre compatibilidade entre o citotóxico e o material e seguir sempre as indicações específicas de cada fornecedor.

5.3.5. CAPUCHOS OU TAMPAS DE SERINGAS OU OBTURADORES

São utilizados para fechar as seringas contendo citotóxico, de modo a garantir um transporte seguro para o serviço a que é destinada a preparação. Têm que se adaptar ao sistema *luer lock*.

5.3.6. SISTEMA PARA BÓLUS

Sistema especialmente concebido para administração de citotóxicos, composto por duplo tubo de extensão com conexão *luer lock*, válvulas anti-retorno incorporadas e conector com tampa. Substitui as tampas de seringas.

5.3.7. COMPRESSAS

Devem ser de tipo tecido não tecido (estéreis), devido à menor libertação de partículas. Quando embebidas em álcool a 70°, são utilizadas para a limpeza de superfícies como bancadas, paredes da CFLV, ou para limpar os colos dos frascos ampolas, etc.. Podem também ser usadas para recolher salpicos ou gota, para evitar a dispersão de aerossóis para proteger contra cortes aquando da abertura de ampolas de vidro.

5.3.8. CONTENTORES

Existem vários tipos de contentores no mercado, mas os tipos mais utilizados são:

- Contentor de pequeno/ médio porte (corto/ perfurantes) que, durante a laboração está no interior da câmara, servindo para colocar todo o material proveniente da preparação dos citotóxicos (seringas, *spikes*, ampolas vazias, etc.). Nunca deve interferir com o fluxo das CFLV. A abertura deve ser adequada à dimensão dos frascos dos medicamentos utilizados.
- Contentor de grande capacidade. Este vai permitir colocar todos os materiais de grande ou médio volume incineráveis (batas, máscara, toucas, contentores pequenos já devidamente fechados, entre outros).

Ambos devem ser de estrutura rígida, fáceis de limpar antes de entrar para as zonas de preparação e permitir um fecho inviolável.

Todos os contentores contendo resíduos relacionados com citotóxicos devem ser incinerados a temperaturas superiores a 1000° C.

5.3.9. SOLUÇÕES DE DILUIÇÃO (INJECTÁVEIS DE GRANDE VOLUME)

A sua composição deve ser sempre compatível com o citotóxico, devendo esta informação ser fornecida pelo fornecedor.

Deve ser tido em consideração a informação sobre o volume de sobreenchimento e a capacidade de aditivação das embalagens aquando da sua utilização na preparação de citotóxicos.

Devem também apresentar compatibilidade funcional com os sistemas de administração utilizados.

5.3.10. SISTEMAS PARA PREPARAÇÃO, TRANSPORTE E ADMINISTRAÇÃO DE CITOTÓXICOS

Existem sistemas para a preparação de citotóxicos, com válvula bidireccional de segurança através de ligações *luer lock* e com filtro hidrófobo, que permitem o transporte seguro e efectuar a ligação a um sistema de administração de modo eficaz e seguro.

Existem vários sistemas disponíveis no mercado, mas deve sempre solicitar-se ao fornecedor a compatibilidade destes com os citotóxicos.

Também existem estes sistemas para fármacos fotossensíveis.

5.3.11. BOMBAS PERFUSORAS

São dispositivos médicos portáteis que permitem a administração de medicamentos de uma forma precisa e contínua durante largos períodos de tempo.

Existem vários tipos de mecanismos disponíveis mediante os diferentes laboratórios e consoante as necessidades de administração, por exemplo bombas elastoméricas (uso único) e bombas peristálticas (reutilizáveis).

Em qualquer dos casos deve ser sempre verificada a compatibilidade com os citotóxicos e a sua adequação ao uso pretendido.

As instruções de funcionamento devem existir por escrito e deve haver sempre formação específica para manuseamento deste tipo de equipamento.

Antes da utilização de cada bomba o operador deve verificar sempre o bom estado e funcionamento da mesma. Quando o dispositivo reutilizável assim o necessite, deve garantir-se a sua manutenção/ revisão.

Devem existir normas de preparação/ enchimento e programação (se for o caso).

Deve ser tido em conta para os cálculos de enchimento o volume residual e o solvente utilizado (glucose e/ ou cloreto de sódio) de cada equipamento. O procedimento de enchimento deve ser realizado sob a técnica asséptica.

A etiquetagem das bombas deve ser sempre realizada com todo o tipo de informação inerente ao fármaco, ao doente onde foi colocada e hospital, de modo a que se houver algum problema seja facilmente rastreável e identificável.

5.3.12. PULVERIZADOR DE ÁLCOOL A 70º

Deve gerar uma pulverização uniforme e fina. Serve para pulverizar o material antes da entrada nas salas de preparação de citotóxicos e antes da entrada na CFLV. O uso excessivo de álcool deve ser evitado.

5.3.13. CONECTORES DE SERINGAS

Permitem manter um sistema fechado aquando da transferência de soluções/preparações de uma seringa para outra sempre através de um mecanismo *luer lock*.

5.3.14. TABULEIROS

Tabuleiros devem ser em aço inoxidável ou outro material lavável e passível de esterilização. Servem para colocar a ordem de preparação, o material necessário para a mesma e os medicamentos.

5.3.15. ARMAZENAMENTO DE MATERIAL

Todo o material deve ser armazenado de acordo com as especificações de cada fornecedor. As orientações gerais são para armazenar num local seco e a uma temperatura não superior a 30°C [excepto se houver indicação do fabricante em contrário], manter na embalagem original até uso, idealmente numa sala livre de pó e sem sol directo; não colocar nada pesado sobre as caixas, pois pode resultar em deterioração do material.

6. DERRAME E EXPOSIÇÃO ACIDENTAL

Cada instituição deve ter uma política para fazer face a um derrame/ exposição accidental de citotóxicos. Todos os profissionais da unidade devem ter conhecimento e acesso aos procedimentos e ao *kit* com o material necessário. Este deve estar acessível para uma actuação rápida e eficaz. A remoção e eliminação de citotóxicos só podem ser realizadas por pessoal adequadamente instruído e formado, devendo os procedimentos de derrame e exposição accidental fazer parte das normas de trabalho e da formação periódica.

6.1. COMPOSIÇÃO DO KIT

Os *kits* podem ser adquiridos comercialmente ou preparados localmente. Todos os *kits* devem conter:

- Instruções de utilização do *kit*
- Material de demarcação - placa de emergência identificadora (sinalética) e/ ou fita para restrição de acesso
- EPI
 - Luvas quimicamente resistentes aos agentes detergentes, de limpeza e de desinfeção
 - Máscara de protecção respiratória com viseira (P3) ou máscara P3 e óculos
 - Óculos de segurança com protecção lateral (podem ser usados sobre os óculos pessoais)
 - Bata com reforço à frente
 - Protecção para calçado
- Material absorvente
- Espátula ou pá
- Soro fisiológico para irrigação
- Agente de descontaminação (detergente alcalino)
- Formulário de registo do acidente/ derrame (conforme opção, ver 6.4 Registos)

Notas:

- O *kit* de derrame deve ser substituído ou repostado imediatamente.
- O *kit* deve estar selado para garantir a integridade do mesmo.

6.2. LOCALIZAÇÃO DO KIT

Os derrames/ exposição acidental podem ocorrer em qualquer um dos processos onde estão presentes citotóxicos desde o armazenamento, preparação, transporte à administração, devendo os *kits* estar disponíveis em todas as áreas onde se manuseiam citotóxicos.

Os *kits* devem estar sempre devidamente identificados.

6.3. PROCEDIMENTOS EM CASO DE DERRAME OU EXPOSIÇÃO ACIDENTAL

Ver ANEXO II

6.4. REGISTOS

Sempre que ocorra um derrame ou exposição acidental, este deve ser comunicado ao farmacêutico responsável da área, relatado por escrito e posteriormente enviado ao SSO, de acordo com os procedimentos internos de cada instituição, de modo a constar na história laboral do funcionário.

Cada instituição deve desenvolver um mecanismo de registo para reportar os acidentes envolvendo citotóxicos, derrames e exposição acidental, criando para isso um formulário de ocorrência. Estes registos devem ser arquivados conforme o sistema de gestão documental do serviço, e analisados com regularidade, para avaliação da necessidade de implementação de alterações aos procedimentos caso se julgue necessário.

Estes formulários de ocorrência de acidente podem estar no *kit*, ou numa pasta arquivo devidamente identificada e de fácil acesso a todos os elementos da equipa, de forma a assegurar que estejam disponíveis quando necessário. Devem incluir:

- Data e hora;
- Localização;
- Funcionários envolvidos, assinatura e função;
- Nome do declarante, assinatura e função;
- Medicamentos citotóxicos envolvidos;
- Descrição breve do acidente;
- Medidas tomadas;
- Necessidade de recorrer ao médico;
- Sugestões para evitar futuros acidentes ou derrames.

7. ANEXOS E BIBLIOGRAFIA DO CAPÍTULO II

7.1. ANEXOS

7.1.1. ANEXO I – Plano de capacidade de preparação

PLANO DE CAPACIDADE DE PREPARAÇÃO

O aumento do volume de trabalho associado à preparação de quimioterapia apresenta-se hoje como um dos principais desafios às UPC. Este incremento deve-se ao aumento do número absoluto de doentes a tratar, à solicitação de regimes mais complexos e ao aumento dos requisitos associados à sua preparação impostos pelas entidades reguladoras. Assim torna-se necessário garantir que as UPC têm capacidade suficiente para assegurar a preparação de citotóxicos em tempo útil, sem compromisso da qualidade ou segurança.

Uma das formas de determinar o número máximo de itens que pode ser preparado numa UPC com os recursos disponíveis é a elaboração de um plano de capacidade de preparação que não é mais que uma avaliação do volume e complexidade da carga de trabalho, tempo, recursos humanos e instalações/ equipamentos disponíveis. Esta ferramenta pode ser útil para determinar estratégias a adoptar quando: a) os recursos são insuficientes (ex.: férias, baixas por doença, etc.); b) quando as solicitações de citotóxicos excedem a capacidade de preparação em segurança ou com compromisso da qualidade.

Assim um plano de capacidade de preparação é necessário para assegurar que:

- Os tempos de resposta permanecem dentro de limites aceitáveis;
- Que a qualidade e segurança não são comprometidos;
- Que não há recurso excessivo a horas extra;
- Que não é exercida uma pressão excessiva na equipa;
- Que as taxas de erro não aumentam como resultado do volume de trabalho.

1. Cálculo da capacidade de preparação

A capacidade de preparação de uma UPC pode ser calculada com base em fórmulas que determinam o pessoal e instalações/ equipamento necessários para fazer face ao volume e complexidade da carga de trabalho solicitada.

O tempo necessário para preparar diferentes produtos usando diferentes métodos, varia significativamente. Em Unidades que associam um volume de preparação elevado a uma elevada variedade de citotóxicos manipulados o cálculo da capacidade de preparação pode ser complexo. Uma forma de obviar este problema passa por desconstruir todas as actividades em unidades de tempo. Devem ser consideradas não só as actividades directamente associadas à preparação mas também as actividades de suporte como o aprovisionamento da UPC, actividades de limpeza, monitorização ambiental, etc..

O tempo de preparação para cada produto pode ser dividido em três partes:

(Os tempos apresentados servem apenas fins ilustrativos. Os tempos a utilizar devem ser determinados localmente em cada UPC)

1. Tempo fixo por sessão de trabalho: Pode incluir as monitorizações das instalações e equipamento, procedimentos de limpeza, tempo necessário para o pessoal se equipar de acordo com os requisitos das salas classificadas, etc..

Ex.:

Actividade	Tempo médio (min)	Categoria profissional
Monitorização das condições trabalho	5	T
Procedimentos de arranque CFLV	15	T
Procedimentos de encerramento CFLV	15	T

Câmara fluxo laminar vertical (CFLV); Técnico Farmácia (T)

Tempo fixo por sessão de trabalho: 35 min (T) por CFLV

(Considerou-se uma sessão de trabalho o período compreendido entre o início e fim das actividades numa determinada instalação ou num determinado equipamento)

2. Tempo fixo por preparação ou conjunto de preparações: Pode incluir a validação da prescrição médica, elaboração de rótulos e ficha de preparação, procedimentos de acondicionamento e validação final.

Ex.:

Actividade	Tempo médio (min)	Categoria profissional
Validação da prescrição médica	5	F
Elaboração da ficha de preparação	2,5	F
Elaboração de rótulos	2,5	F
Escolha dos medicamentos, soluções de diluição e dispositivos médicos	5	F
Validação preparações	5	F
Acondicionamento	2,5	F
Validação final/dispensa	2,5	F
Transporte e Entrega	15	AO

Farmacêutico (F); Assistente Operacional (AO)

Tempo fixo por preparação ou conjunto de preparações: 25 min(F) + 15 min(AO)

3. Tempo de manipulação por preparação: Tempo necessário para preparar um produto específico. Esta contabilização pode ser simplificada:

a) Agrupando as preparações por complexidade de preparação:

Grupo	Quantidade de manipulações assépticas necessárias à execução da preparação	Tempo de preparação (min)	Exemplo
A	Não requer	0	Instalação BCG
B	1	6	Seringa metotrexato
C	2 a 4	9	Seringa bortezomib
D	5 a 8	12,5	Perfusão trastuzumab
E	>8	18	Perfusão carmustina

b) Atribuindo a cada passo da preparação uma unidade de tempo fixa (ex.: 5 min)

Ex.:

Retirar volume para uma seringa = 1 unidade de tempo ajustada (5 min)

Retirar volume para uma seringa + injectar dentro do saco = 2 unidades de tempo ajustadas (10 min)

Preparação	Nº passos preparação	Tempo de preparação (min)
Seringa 5-Fluorouracilo	1	5 (1x5)
Perfusão Gemcitabina	4	20 (4x5)

A fórmula de cálculo da capacidade de preparação é a soma do tempo fixo por preparação ou conjunto de preparações + tempo fixo por sessão de trabalho + tempo de manipulação por preparação.

Ex.:

tempo fixo por preparação ou conjunto de preparações

$[25 \text{ min}(F) + 15 \text{ min}(AO)] \times N^{\circ} \text{ de preparações por mês}$

+ tempo fixo por sessão de trabalho

$35 \text{ min}(T) \text{ por CFLV} \times N^{\circ} \text{ de sessões por mês}$

+ tempo de manipulação por preparação.

$N^{\circ} \text{ unidades de tempo ajustadas/mês} \times 5 \text{ min}(T)$

2. Recursos humanos

Devem ser definidos o número e categoria profissional do pessoal alocado à UPC bem como se estão disponíveis a tempo inteiro ou parcial.

Ex.:

Professional alocado a tempo inteiro à UPC:

40h de trabalho semanal menos intervalos (20min duas vezes ao dia)

= 2360 min / semana

= 9440 min/ mês

que correspondem ao Equivalente a Tempo Inteiro (ETI) de um profissional de determinada categoria profissional.

O tempo relativo ao período de férias, folgas, formação, etc., deve ser estimado e subtraído por forma a ser definido o tempo efectivamente disponível. É importante salvaguardar que o tempo permite garantir todas as actividades do serviço (ex.: aprovisionamento, manutenção de registos e indicadores, resolução de problemas práticos) e não apenas o trabalho técnico associado à preparação de citotóxicos.

O tempo total necessário de profissionais, por categoria profissional, deve ser dividido pelo tempo disponível por categoria profissional para se obter o número de equivalentes a tempo inteiro necessários para preparar determinado número de citotóxicos.

Ex.:

HOSPITAL X

Total preparações Setembro: 591

Total de unidades de tempo: 1543

Uma sessão em CFLV por dia = 22 sessões por mês

=591 [25 (F) + 15 (AO)] + [22 x 35 (T)] + [1543 x 5(T)]

=14775 (F) + 8865 (AO) + 8485 (T)

Convertendo em (ETI)

Farmacêuticos = $14775/9440= 1,6$

Técnicos Farmácia = $8485/9440= 0,9$

Assistente Operacional = $8865/9440=0,9$

Correcção do valor em 20% para férias, folgas ou faltas:

1,9 ETI Farmacêutico

1,1 ETI Técnico Farmácia

1,1 ETI Assistente Operacional

Esta fórmula permite prever o impacto de alterações no volume da carga de trabalho solicitada ou na sua complexidade na alocação de recursos à UPC.

Ex.:

Ampliação do Hospital de Dia com aumento previsto de 10% na carga de trabalho solicitada.

=591 x 1,1 [25 (F) + 15 (AO)] + [22 x 35 (T)] + [1543 x 1,1 x 5(T)]

=16252,5 (F) + 9751,5 (AO) + 9256,5 (T)

Convertendo em (ETI)

Farmacêuticos = $16252,5/9440= 1,7$
 Técnicos Farmácia = $9256,5/9440= 1,0$
 Assistente Operacional = $9751,5/9440=1,0$

Correcção do valor em 20% para férias, folgas ou faltas:

2,1 ETI Farmacêutico
 1,2 ETI Técnico Farmácia
 1,2 ETI Assistente Operacional

Se estivessem alocados 2 farmacêuticos a tempo inteiro à UPC, este incremento de 10% na preparação poderia ser integrado sem aumento nos recursos disponíveis. Caso estivesse 1 farmacêutico a tempo inteiro e 1 segundo a tempo parcial este incremento teria como consequência a necessidade de aumento de recursos na unidade com 2 farmacêuticos a tempo inteiro na UPC.

A carga de trabalho pode ser diminuída pela diminuição efectiva do número de tratamentos ou pela diminuição da complexidade de preparação. A utilização de soluções prontas em detrimento de liofilizados leva à diminuição dos tempos de preparação que podem ter impacto no número de Técnicos de Farmácia necessários.

Independentemente dos valores indicativos obtidos deve ser avaliada a adequabilidade dos recursos alocados à UPC face à carga de trabalho solicitada. Esta avaliação pode ter por base a monitorização de indicadores como tempo de resposta, taxas de erros, etc., que permitem validar os cálculos da capacidade de preparação.

3. Instalações/equipamento

A capacidade de preparação de uma UPC pode ter como factor limitante os recursos humanos alocados à unidade ou o número de CFLV disponíveis.

Neste contexto os exemplos acima têm como pressupostos:

- a) Cada recurso humano não tem restrições de acesso aos equipamentos necessários (Ex.: CFLV, etc.)
- b) Cada CFLV tem um tempo útil de utilização por sessão (retirando às horas totais de funcionamento o tempo de arranque e encerramento e tempos médios de manutenção, avarias, etc., pode-se assumir um valor de:70%, i.e., em cada 10 horas de funcionamento a CFLV apenas estará operacional durante 7 horas). Se o tempo alocado à preparação exceder o tempo útil do equipamento terá de ser ponderado o aumento de tempo por sessão ou a aquisição de novos equipamentos.

Devem ser identificados os pontos críticos de instalações e equipamentos e definidos os limites para os quais é accionado o plano de contingência.

4. Plano contingência

Um plano de contingência define as estratégias a implementar quando um determinado evento compromete a capacidade de resposta da UPC. Esta situação pode advir de falha nas instalações ou equipamento, falta imprevista de pessoal ou picos de actividade anormais.

Podem ser utilizadas diferentes estratégias:

(no caso de eventos limitados a algumas horas ou dias)

- Dar prioridade às actividades essenciais;
- Identificar quais as preparações urgentes e quais podem ser adiadas;
- Transferir temporariamente pessoal (qualificado) de outras secções para lidar com o pico de trabalho;
- Solicitar ao pessoal que estenda o seu horário de trabalho temporariamente.

(no caso de eventos prolongados no tempo, vários dias ou semanas)

- Preparar antecipadamente tendo em conta a estabilidade dos produtos;
- Contactar Hospitais que possam facultar instalações ou equipamentos;
- Contactar Hospitais que acedam a preparar os tratamentos necessários;
- Transferir temporariamente pessoal (qualificado) de outras secções para lidar com a falta de pessoal.

5. Modelo exemplificativo de um plano de capacidade de preparação

PLANO DE CAPACIDADE DE PREPARAÇÃO PARA UNIDADE PREPARAÇÃO CITOTÓXICOS DO HOSPITAL X

Descrever das instalações actuais, pessoal e actividade da UPC

Ex.:

Instalações actuais:

Uma sala qualificada classe B, com pressão negativa, com 1 CFLV
(*pode ser inserida a planta da UPC*)

Recursos humanos:

x (ETI) farmacêuticos
y (ETI) técnicos farmácia
z (ETI) assistente operacional

Actividade actual:

X Preparações quimioterapia/ano

Status da capacidade de preparação:

Resumo da capacidade de resposta nas condições actuais de funcionamento.

Horário de funcionamento:

Exemplo: Segunda-Sexta 9h-17h

Prescrições de quimioterapia:

Exemplo: Devem chegar à UPC antes das 15h30min

Normas da prestação de serviços:

Resumo do circuito e tempos de resposta estabelecidos para serviço de ambulatório e internamento.

Capacidade de resposta:

Número máximo de preparações/dia: x preparações (y preparações simples ou z complexas)
[descrição do método e condicionantes ao número obtido:

- Este número tem por base actividades cronometradas de pessoal qualificado
- Estão acauteladas actividades de suporte (limpeza, controlo ambiental, etc.) bem como intervalos e férias do pessoal;
- Este número baseia-se na total disponibilidade das instalações e recursos humanos alocados à UPC.]

Planos contigência:

Plano para falha das instalações e equipamento

Plano para picos súbitos de actividade

Plano para falha de pessoal

Projectos a desenvolver:

Resumo dos serviços que podem requerer maior intervenção dos Serviços Farmacêuticos, quais as implicações em termos de volume e complexidade da carga de trabalho e respectiva repercussão nos recursos humanos e/ou físicos alocados à UPC.

RESPONSÁVEL:	DATA:
--------------	-------

6. Bibliografia

Beaney A M. Quality assurance of aseptic preparation services. 4th edn. London:Pharmaceutical Press, 2005.

“Standardised workload statistics and their application to capacity planning for aseptically prepared products dispensed from pharmacy”. Aseptic Services Specialist Interest Group (ASSIG). Review date March 2008.

K. Shield. Capacity planning for chemotherapy. GERPAC 2008.

7.1.2. ANEXO II - Procedimentos em caso de derrame ou exposição acidental

a) Derrame dentro da CFLV ou isolador

1. Manter o fluxo da câmara ou isolador em funcionamento.
2. Parar o trabalho de manipulação e limpar o derrame imediatamente.
 - i) Cobrir o produto derramado com gazes ou outro material absorvente (humedecido, se for pó).
 - ii) Retirar os resíduos e colocá-los num contentor de citotóxicos.
3. Se existirem fragmentos de vidro, retirá-los cuidadosamente, evitando os cortes ou picadas, e depositá-los no contentor de citotóxicos.
4. Se a superfície de trabalho for perfurada, levantar a grelha de forma a limpar a zona inferior.
5. Lavar a área com um detergente alcalino adequado, sempre da zona menos contaminada para a mais contaminada segundo instrução de trabalho em vigor.
6. Se o derrame afectar o filtro HEPA, suspender o trabalho na CFLV ou isolador até substituição do filtro HEPA.

b) Derrame externo à da CFLV ou isolador

1. Pedir ajuda.
2. Localizar o kit mais próximo do acidente.
3. Colocar o EPI, por esta ordem: máscara, touca, óculos de segurança, 1.º par de luvas, a bata, a protecção para os sapatos e por último o 2.º par de luvas.
4. Isolar a área contaminada e identificar com fita e/ ou placa de emergência (sinalética).
5. Se existirem fragmentos de vidro, retirá-los com ajuda da espátula ou pá, evitando os cortes ou picadas e depositá-los no contentor de citotóxicos.
6. Os líquidos são recolhidos com material absorvente.
7. Os sólidos e os pós são recolhidos com gazes humedecidas com água ou o agente de desinfecção.
8. Verificar se todo o material contaminado foi para o lixo.
9. Efectuar pelo menos 2 lavagens (água e detergente alcalino) do local contaminado.
10. Todo o material e objectos usados na limpeza são colocados no contentor de citotóxicos. Este deve ser fechado/selado o mais depressa possível.
11. Encaminhar o(s) contentor(es) utilizados para o circuito interno de resíduos (grupo IV).
12. Remover o EPI, sendo os últimos elementos a retirar, o primeiro par de luvas e a máscara.
13. Lavar as mãos com água e detergente.
14. Lavar a área descontaminada. Esta operação deve ser efectuada por pessoal treinado.
15. Preencher o formulário de ocorrência de acidente segundo as instruções de trabalho internas de cada instituição.
16. Substituir/ repor o *kit* e selá-lo.

c) Exposição acidental

Se a exposição ao citotóxico ocorrer só no equipamento de protecção:

1. Retirar o EPI e colocá-lo no contentor de citotóxicos.
2. Lavar as mãos com sabão e água.

Se ocorrer contacto cutâneo:

1. Lavar a zona contaminada cuidadosamente com água abundante e sabão, durante 10 minutos.
2. Submeter a observação médica.

Se ocorrer exposição ocular:

1. Lavar os olhos com água abundante durante 15 minutos e irrigar com uma solução de NaCl 0.9%.
No caso de usar lentes de contacto, retirá-las imediatamente e lavar os olhos como indicado.
2. Consultar um oftalmologista.

Em qualquer um destes casos:

3. Preencher o formulário de ocorrência de acidente.
4. Reportar a ocorrência internamente (se aplicável).

7.2. BIBLIOGRAFIA

European Society of Oncology Pharmacy (ESOP); QuapoS 4 –Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service with Commentary; January 2009.

Rey M,Corrales E, Serra MA,Clopés A.Manipulación y administración de citostáticos.Ediciones Mayo, S.A., 2006.

Pharmaceutical Inspection Convention; Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-3, October 2008.

ASHP (American Society of Health System Pharmacists) Guidelines on Handling Hazardous drugs. Am J Health Syst Pharm. 2006, 63:1172-93.

J Oncol Pharm Practice (2007) Supplement to 13: 1–81 ISOPP Standards of Practice.

Kent and Medway. NHS. Network guidelines for the safe prescribing, handling and administration of cytotoxic agents and management of side effects. March 2007.

NHS. Network Guidance for Safe Prescribing, Handling and Administration of Cytotoxic Drugs. June 2006.

“The Chemotherapy Source Book” – Perry, Michael C. - 2ª Edição 1997.

Folhetos informativos de equipamentos e materiais dos diferentes laboratórios
http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Committee_Opinions/Definitions_of_infertility_and_recurrent.pdf

<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/en/index.html>

CAPÍTULO III

PROCESSOS

1. AQUISIÇÃO (CRITÉRIOS DE ESCOLHA)

No decorrer do processo de negociação/ aquisição alguns critérios deverão ser tomados em consideração:

- Capacidade de atestar a descontaminação dos resíduos de citotóxicos, no exterior das ampolas, durante o processo de fabrico.
- Os frascos que contêm citotóxicos deverão, sempre que possível, possuir um revestimento anti-quebras ou outro sistema de protecção adequado.
- Compatibilidades ou incompatibilidades com os materiais de fabrico dos sacos ou frascos de soluções de diluição, infusores, seringas, *spikes* ou outro material usado no decorrer da manipulação.
- Estabilidade físico-química das soluções que resultam da manipulação dos citotóxicos. Os dados utilizados para aferir esta estabilidade são baseados primariamente no RCM, podendo no entanto ser considerada bibliografia adicional que permita assumir prazos de validade, após reconstituição ou diluição, superiores aos expressos nesse documento.
- Deverão ser privilegiadas as apresentações que conduzam ao menor número de manipulações (exemplo: soluções prontas vs liofilizados).
- Sempre que possível devem ser seleccionadas apresentações que sejam compatíveis com a utilização de sistemas fechados durante a manipulação.
- Deve ser minimizada a aquisição de várias apresentações (volume e concentração) do mesmo princípio activo.
- Sempre que as considerações económicas o permitam deve ser evitada a alteração de fornecedor pelas implicações inerentes a diferentes concentrações, excipientes, etc.. Sempre que essa alteração ocorra, deve existir um procedimento interno para prevenir erros de reconstituição/ diluição.
- Na selecção do fornecedor, deverá ser tida em consideração a sua capacidade de fornecer informação sobre os produtos, quando solicitado.
- Deve ser exigido ao fornecedor que acondicione com segurança o medicamento e sinalize adequadamente as caixas que transportam fármacos citotóxicos.

2. RECEPÇÃO

No decorrer do processo de recepção de citotóxicos nos Serviços Farmacêuticos, para além dos procedimentos inerentes a qualquer medicamento, os envolvidos deverão estar cientes dos riscos dos medicamentos em causa, tomando todas as precauções no sentido de evitar acidentes, nomeadamente:

- Devem ser utilizadas luvas e deve estar disponível outro EPI adequado, para qualquer membro da equipa que manuseie produtos citotóxicos, mesmo que estes se encontrem acondicionados na sua embalagem secundária.

- As caixas recepcionadas devem ser inspeccionadas, preferencialmente de forma separada dos restantes medicamentos, para verificar se não ocorreu nenhum derrame ou quebra durante o transporte.
- Deve recorrer-se ao *kit* de derrames de citotóxicos, que consta obrigatoriamente desta área dos Serviços Farmacêuticos, se ocorrer algum acidente.

3. ARMAZENAMENTO

As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para permitir o armazenamento de medicamentos citotóxicos e separação, quando necessário, de lotes, produtos intermédios (ciclofosfamida reconstituída, etc.), e produtos em quarentena.

Os locais de armazenamento dos medicamentos citotóxicos injectáveis deverão obedecer a alguns condicionantes, para além das exigências de armazenamento de qualquer outro medicamento:

- Deverão ser armazenados em locais segregados, respeitando as condições definidas na Autorização de Introdução no Mercado. Esta segregação poderá ser efectuada fisicamente ou por sinalética adequada. [Ex.: CITOTÓXICOS – MANIPULAR COM PRECAUÇÃO];
- Os consumíveis e medicamentos devem ser armazenados em áreas distintas. É desaconselhado o armazenamento de consumíveis nas áreas de produção.
- Os medicamentos citotóxicos deverão ser armazenados, de modo a evitar quebras. Exemplos disto são o uso de prateleiras fixas, se possível com rebordo, ou o recurso a caixas plásticas (para produtos termolábeis, caixas perfuradas para permitir a circulação de ar nos equipamentos de refrigeração).
- Os locais de armazenamento deverão possuir também um *kit* de derrames de citotóxicos.
- É desaconselhado o armazenamento de citotóxicos nas áreas clínicas (enfermarias, etc.)
- Deverão existir metodologias de recolha e monitorização das condições de armazenamento (temperatura, humidade). Todos os instrumentos devem ser calibrados e as metodologias e/ ou softwares de monitorização e registo validadas. Qualquer desvio às especificações determinadas deve ser documentado assim como as medidas tomadas. Estas medidas devem estar definidas e serem do conhecimento de toda a equipa.

4. TRANSPORTE

Relativamente ao transporte de citotóxicos, devem ser considerados os seguintes aspectos:

- Devem existir procedimentos escritos relativos ao transporte de citotóxicos, dentro da instituição, que devem ter em conta a protecção das pessoas, das preparações e do ambiente.
- Deve ser efectuada um transporte seguro, vigilante e sinalizado dos citotóxicos até aos locais de armazenamento e administração.
- Não devem ser usados tubos pneumáticos para o transporte de citotóxicos.
- O transporte de citotóxicos deverá ser feito separadamente de outros fármacos e com sinalética adequada.
- É importante que não se quebre a cadeia de refrigeração.
- As soluções de citotóxicos manipulados deverão ser acondicionadas em embalagens/ sacos selados.
- Estas soluções deverão ser transportadas em contentores fechados, inquebráveis e antiderrame.
- Não devem ser aceites devoluções de ampolas picadas e preparações já utilizadas. Devem existir nas áreas clínicas meios de eliminação de resíduos classe IV.

NOTA: Deve ser considerada a utilização de um telefone móvel, uma vez que permite que o transportador solicite instruções e assistência rapidamente.

5. CIRCUITO DE PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS

5.1. DOCUMENTAÇÃO

Deve estar instituído um sistema documental em suporte de papel ou electrónico. Este sistema é um elemento essencial do SGQ na medida em que assegura a uniformidade de actuação em todos os pontos do processo e rastreabilidade até ao produto final. Um bom suporte documental permitirá não só garantir a qualidade mas também pro-activamente identificar problemas e corrigi-los.

5.1.1. REQUISITOS GERAIS

- Devem estar documentados todos os factos passíveis de terem implicações no SGQ, incluindo avaliações de risco (ex.: determinação dos pontos críticos nos circuitos de trabalho definidos). Na preparação de citotóxicos, consideram-se passos críticos os seguintes: Validações; Manipulação; Libertação da preparação/tratamento.
- O grau de detalhe da documentação deve ser proporcional à complexidade e requisitos dos processos e produtos aos quais se refere.
- Todas as especificações, instruções e procedimentos devem ser aprovados, assinados e datados pelo responsável do serviço.
- Todos os documentos escritos devem ser legíveis, claros e estarem adequados às funções e habilitações dos profissionais a que se destinam.
- Os registos electrónicos devem ser adequadamente protegidos contra alterações não autorizadas e contra a perda de dados. A legibilidade dos dados armazenados electronicamente deve ser garantida durante todo o período de retenção.
- O sistema documental deve garantir a completa rastreabilidade do processo de preparação e distribuição dos medicamentos produzidos.
- Qualquer rasura num documento de trabalho deve ser assinada e datada. A alteração deverá permitir a leitura da informação original.
- Todos os documentos devem ser mantidos pelo período exigido pela legislação em vigor e, na ausência desta, deverão estes períodos estar definidos no sistema de gestão documental implementado.

5.2. DOCUMENTAÇÃO PARA PREPARAÇÕES DE QUIMIOTERAPIA (FICHA DE PREPARAÇÃO)

Elaboração de Ficha de preparação conforme exemplo em ANEXO I:

- Os requisitos mínimos são a especificação do nome do doente, do fármaco, dosagem, volume medido, volume da solução de diluição, data de preparação e prazo de validade. Devem ser usados medicamentos e dispositivos médicos aprovados pelas autoridades competentes.
- A ficha de preparação pode conter instruções de manipulação e embalagem. Se não estiverem disponíveis instruções específicas, deve existir uma instrução geral a constar no manual de procedimentos.
- Deve ser mantido um registo dos passos críticos do processamento e embalagem que inclua o nome do responsável por cada passo.
- Os documentos respeitantes à preparação devem ser guardados por um período definido institucionalmente (a título indicativo sugerem-se 3 anos).
- Em caso de *dose banding* (i.e., preparação de dosagens tipificadas por oposição a dosagens individualizadas) deverá usar-se a designação de Ficha de Produção.

5.3. RASTREABILIDADE

Em regra as preparações individualizadas de citotóxicos não apresentam lote de produção, pelo

que terão que ser criados procedimentos de rastreabilidade dos lotes de fármaco e soluções de reconstituição e diluição usados na preparação/ manipulação de um dado citotóxico para um determinado doente. Assim, devem ser registados os lotes dos fármacos e soluções de reconstituição e diluição usados na ficha de produção/ preparação. O sistema montado deve ser tal que facilmente possa ser detectado que lote foi usado num dado doente numa determinada data.

Deve ser evitado o uso de diferentes lotes do mesmo fármaco na preparação de um tratamento para o mesmo doente.

O registo de lotes de consumíveis deve ser ponderado face ao risco inerente. O registo de lotes dos infusores elastoméricos é considerado relevante.

O registo de todas as actividades e dados inerentes a cada preparação individual pode ser efectuado num suporte adequado, por exemplo na ficha de preparação, num livro de registos específico, ou em sistema informático dedicado.

Caso sejam efectuadas preparações por lote (*dose banding*) deve aplicar-se a Portaria nº 594/2004 que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.

5.4. PRESCRIÇÃO MÉDICA

Um hospital que promove o tratamento de doentes oncológicos com antineoplásicos deve possuir protocolos terapêuticos normalizados, os quais devem ser elaborados em cooperação, por médicos e farmacêuticos, e actualizados regularmente.

Por corresponderem às opções de terapêutica da instituição, esses protocolos devem ser aprovados pela CFT ou Direcção Clínica.

O tratamento deve ser prescrito através de uma aplicação informática adequada ou em formato pré-impresso.

Quando não seja utilizado um sistema informático adequado, os impressos dos protocolos aprovados devem responder aos seguintes requisitos:

- Modelo institucional normalizado;
- Disponível, se possível (levando em conta a possibilidade de diferente níveis de acesso), na *intranet* da instituição;
- São desaconselhadas fotocópias dos mesmos de forma a garantir a legibilidade;
- Deverá estar estabelecida a listagem de acrónimos e abreviaturas permitidos;
- Não devem ser aceites substituições de fármacos em protocolos aprovados e é desaconselhado aceitar protocolos pré-impressos adaptados.

Apenas quando é apresentada uma prescrição devidamente autenticada pelo médico poderá ser accionado o processo de preparação de citotóxicos.

A prescrição será validada por farmacêuticos que desencadearão o processo de preparação do (s) citotóxico (s) em causa.

5.5. VALIDAÇÃO DA PRESCRIÇÃO

A validação farmacêutica das prescrições médicas de citotóxicos pressupõe a sua análise de forma sistemática, garantindo o cumprimento das normas aprovadas na instituição e promovendo a segurança e eficácia da terapêutica instituída.

5.5.1. REQUISITOS GERAIS

- A validação farmacêutica da prescrição médica é da responsabilidade do farmacêutico.
- Os critérios mínimos e facultativos para aceitação da prescrição devem ser definidos institucionalmente.
 - Recomendam-se os seguintes critérios mínimos de aceitação de uma prescrição de quimioterapia (Na ausência de um destes elementos, a prescrição deve ser devolvida):
 - › Identificação do doente;
 - › Nome e assinatura do médico prescriptor;
 - › Nome do citotóxico, por DCI, sendo que as exceções aceites devem estar referenciadas; (Ex.: Citarabina (ARA-C), 5-Fluorouracilo (5-FU) e Metotrexato (MTX).
 - › Dose;
 - › Via de administração;
 - › Peso (kg), altura (cm) e superfície corporal (m²), conforme aplicável;
 - › Data da prescrição.
 - Recomenda-se como critérios facultativos de aceitação de uma prescrição de citotóxicos (Se algum destes dados for considerado essencial à validação farmacêutica, deverá ser contactado o médico prescriptor (ou seu substituto) e/ ou consultado o processo clínico do doente, a fim de obter a informação em falta. Fica à consideração do farmacêutico a avaliação da informação obtida e consequentemente a aceitação ou devolução da prescrição médica):
 - › Diagnóstico e estadiamento;
 - › Data de início do ciclo;
 - › Periodicidade;
 - › Solução de diluição, volume (ml) e tempo de perfusão (quando aplicável);
 - › Motivo para modificação de dose;
 - › Enfermaria/departamento/outro local de administração.
- Verificar se o esquema prescrito é concordante com o histórico terapêutico. Caso seja um primeiro ciclo de um protocolo em que conste um medicamento cujo uso esteja sujeito a aprovação pela CFT, deverá ser confirmada a aprovação.
- Deve estar definido o intervalo percentual de dose (ex.: 5%) e de periodicidade (ex.: 3 dias para ciclos de 21/21 dias), considerados aceitáveis. Se for verificado um desvio superior ao estabelecido deverá ser contactado o médico prescriptor (ou seu substituto) e/ ou consultado o processo clínico do doente, a fim de esclarecer esta variação.
- As fórmulas de cálculo da superfície corporal e da dose devem ser uniformes dentro da instituição.
- Sempre que possível devem ser confirmadas as doses cumulativas e analisados os parâmetros laboratoriais para confirmação dos ajustes de dose, quando aplicável.
- Deve definir-se com os órgãos clínicos competentes a possibilidade de adaptação de determinada dose individual às apresentações existentes. Sem prejuízo do acima mencionado, deve ser colocada à consideração do clínico a possibilidade de adaptação da dose às apresentações existentes, quando o desperdício resultante da abertura de mais uma embalagem primária for considerado relevante.
- Os arredondamentos dos volumes, calculados a partir das doses prescritas, devem estar adequadamente definidos.
- Verificar se a solução e volume de diluição são adequados ao protocolo, à estabilidade físico-química do fármaco e não são excedidos os limites de aditivção. Caso não se verifique a conformidade destes parâmetros, o farmacêutico deve proceder ao respectivo ajuste ou contactar o médico prescriptor (ou seu substituto) quando necessário.
- A verificação dos parâmetros acima não exclui outras actividades da Farmácia Clínica no âmbito das competências do farmacêutico hospitalar.

Adicionalmente, mas não menos importante, na validação de uma prescrição de citotóxicos, deve ser considerado:

- Número de ciclos previstos;
- Medicação concomitante (medicação antiemética, analgésica, antidiarreica e outras);
- Pré e pós hidratação (tipo, quantidade e duração de administração).

Suplementarmente, deverão constar na prescrição, ou estar acessíveis em processo clínico:

- Parâmetros clínicos que levaram à selecção do regime de quimioterapia em causa;
- Parâmetros laboratoriais;
- Patologias secundárias conhecidas (por exemplo: diabetes mellitus, alergias);
- Plano terapêutico completo do doente.

Qualquer acção realizada, com vista à confirmação/correção de uma possível não conformidade detectada no decorrer da validação farmacêutica deve estar documentada. Deve haver um registo rastreável do farmacêutico responsável pela validação da prescrição médica. Deverá existir um procedimento escrito que defina o circuito de validação e preparação de medicamentos preparados no âmbito de ensaios clínicos a decorrer na instituição.

5.6. PREPARAÇÃO

As operações de preparação devem garantir a qualidade requerida e devem ser realizadas e supervisionadas por pessoal competente.

5.6.1. REQUISITOS GERAIS

- Deve ser implementada uma dupla verificação, nas etapas críticas do processo de preparação. A dupla verificação deve ser efectuada de forma independente por uma segunda pessoa ou por um sistema informatizado (ex.: método gravimétrico, código de barras, etc.). Deve haver um registo rastreável dos responsáveis pela execução e verificação. Nesta verificação devem ser contemplados os seguintes pontos:
 - Medicamentos;
 - Consumíveis;
 - Documentação (por exemplo, ficha de preparação, rótulo, etc.).
- A selecção de fármacos, soluções e materiais consumíveis para a preparação de um tratamento é considerado um passo crítico.
- A preparação deve ser realizada com base em instruções de trabalho escritas. Devem existir instruções escritas para as operações gerais de preparação. Para os aspectos particulares de cada medicamento deve ser seguido o RCM ou outra bibliografia relevante.
- Devem ser tomadas todas as medidas técnicas e organizacionais necessárias para evitar o erro através da implementação de estratégias de gestão do risco.
- Produtos e materiais devem ser protegidos contra contaminação microbiana e outro tipo de contaminação (química, cruzada, etc.) em todas as etapas de preparação.
- Em todos os momentos, durante a preparação, os produtos devem estar identificados de forma clara e sem ambiguidade.

5.6.2. MEDICAMENTOS E SOLUÇÕES DE DILUIÇÃO

- Os medicamentos devem ser armazenados na sua embalagem original.
- A mistura de medicamentos de diferentes fornecedores não deve ser efectuada, devido à existência de diferentes excipientes. A mistura de lotes é desaconselhada.
- Deve ser registada nos frascos a data da abertura (e hora no caso de fármacos com curta estabilidade "em uso").

5.6.3. OPERAÇÕES DE PREPARAÇÃO

- Antes de se iniciar qualquer etapa de preparação é importante assegurar e documentar que todo o equipamento está a funcionar de acordo com as especificações. Esta verificação traduz-se na confirmação das operações de limpeza e da verificação do estado das CFLV, com base nos indicadores de funcionamento das mesmas e no processo de manutenção periódica.
- Devem existir procedimentos para registo de lotes dos fármacos, soluções de diluição e consumíveis de risco específico (por exemplo infusores elastoméricos).
- Produtos intermédios de preparação devem ser armazenados em condições adequadas e rotulados sem ambiguidades.
- Considerar a segregação de fluxos de preparações para evitar risco de trocas ou contaminações cruzadas, quando relevantes. (por exemplo, preparações para pediatria devem seguir um circuito diferente).
- Podem ser consideradas as seguintes metodologias de preparação: por doente ou por fármaco. A opção de preparação por doente ou por fármaco deverá ser ponderada tendo em conta o volume de preparações e o potencial risco clínico associado. Independentemente da metodologia de preparação seleccionada deve ser assegurado que o campo de trabalho fica livre dos fármacos remanescentes da manipulação anterior sempre que se avança para a preparação seguinte.
- Os volumes não usados deverão ser tratados conforme definido em 5.7 Gestão de Remanescentes.

5.6.4. MANIPULAÇÃO

Os procedimentos assépticos incluem todas as acções e métodos disponíveis que visem reduzir o número de microrganismos e a possibilidade de contaminação, contribuindo para o objectivo desejado que é a obtenção de um produto de qualidade farmacêutica.

Planeamento, preparação e validação pormenorizada de todo o processo de preparação asséptico são de importância extrema para a qualidade do produto final.

5.6.4.1. PRINCÍPIOS DA TÉCNICA ASSÉPTICA

- Deve ter por base procedimentos normalizados de trabalho e qualquer desvio deve estar documentado.
- Constitui um conjunto de procedimentos que se realizam com o fim de minimizar as possibilidades de contaminação microbiana durante a manipulação.

5.6.4.2. PASSOS DA TÉCNICA ASSÉPTICA

Previamente ao início da manipulação. Sugerem-se os seguintes passos, sem prejuízo de outras práticas igualmente válidas e adequadas:

- Retirar todos os adereços (ex.: anéis, pulseiras, brincos, relógio).
- Colocar protectores de calçado.
- Entrar na antecâmara de acesso à sala de preparação.
 - Colocar Touca
 - Máscara
 - Lavagem asséptica das mãos:
 - › Colocar sabão líquido (deve estar sob a forma de dispensador) e friccionar as mãos. Ter em atenção as seguintes áreas: - espaços interdigitais, costas das mãos, unhas, punhos e antebraços;
 - › Passagem por água abundante corrente;
 - › Secagem em toalhetes ou sistema de secagem por ar;
 - Vestir a bata

- Aplicar uma solução anti-séptica de base alcoólica e friccionar as mãos. Deixar as mãos secar durante aproximadamente 60 segundos.
- Colocar 1º Par de luvas (sob os punhos da bata).
- Entrar na sala de preparação.
- Já dentro da CFLV, colocar 2º Par de luvas - sobrepondo-as aos punhos da bata.

Na manipulação propriamente dita, sugerem-se os seguintes princípios e metodologias:

- Evitar interrupções do fluxo de ar, turbulências ou movimentos rápidos (No caso da utilização de sistemas automatizados de enchimento ou outros equipamentos, os mesmos devem ser limpos, desinfetados e dispostos na bancada de fluxo laminar de maneira a não obstruir o fluxo de ar entre o filtro e superfícies estéreis).
- O manipulador não deverá retirar as mãos dos limites da CFLV.
- Pulverizar e/ ou limpar (recorrendo a compressas estéreis) tudo o que entrar na câmara com um agente desinfetante, (ex.: Álcool 70º).
- Não introduzir as cartonagens exteriores na sala limpa.
- As embalagens de seringas, agulhas, tampas, compressas e campos são abertas à entrada da CFLV, (sempre que possível com a assistência de um segundo profissional).
- Nunca tocar nas zonas críticas (pontas dos *spikes*, zonas de conexão, etc.).
- Manter os dispositivos protectores das agulhas e *spikes* até ao momento do uso.
- A escolha do calibre do perfurante, quando aplicável, depende da natureza da borracha do frasco a picar (agulhas menor calibre para borrachas que se fragmentam), viscosidade do líquido ou outras características do fármaco.
- Inserir as agulhas, quando aplicável, em ângulos de 45º (perfurar a tampa com a ponta e a parte final do bisel, evita a formação de fragmentos).

Quando se manipula a partir de medicamentos em frasco, deve ser considerado o seguinte:

- Limpar a tampa de borracha do frasco com Álcool 70º.
- Se necessário equilibrar as pressões para evitar a formação de aerossóis.

Quando se manipula a partir de medicamentos em ampolas, deve ser considerado o seguinte:

- Limpar o colo com Álcool 70º.
- Quebra com movimento firme e rápido em direcção oposta ao operador.
- O remanescente da ampola aberta deve ser eliminado.
- Usar filtro de partículas de 5µm (evita a contaminação com partículas de vidro).

Devem igualmente ser considerados os seguintes aspectos:

- Usar de preferência sistemas de transferência em circuito fechado (*spike* com filtro partículas são preferíveis a agulhas) e sistemas *luer lock*.
- As seringas devem ser utilizadas até ¾ do seu volume máximo de enchimento (evitando a separação de partes da seringa).

5.7. GESTÃO DE REMANESCENTES

Procedimentos escritos deverão reger o reaproveitamento de volumes sobranes, nomeadamente no que concerne à estabilidade físico-química e microbiológica. Devem ser tidas em conta, sempre, as especificações dos laboratórios que comercializam os fármacos em causa e demais bibliografia relevante.

Os volumes não usados deverão sair do campo de trabalho e mantidos em área segregada. A sua reintrodução no circuito de preparação só poderá ser feita após validação.

Nunca se devem armazenar citotóxicos, que constituem sobras, fora da sua embalagem primária original.

Os frascos para aproveitamento posterior deverão ser alvo de medidas adequadas para prevenir a contaminação microbiológica (*spikes* fechados, selagem, etc.).

5.8. VALIDAÇÃO DAS PREPARAÇÕES

A validação das preparações de citotóxicos, o seu acondicionamento e a validação final do tratamento são da responsabilidade do farmacêutico e pressupõem a verificação dos seguintes parâmetros:

- Identificar o fármaco preparado e o respectivo volume;
- Validar visualmente as características do fármaco, tais como cor, aspecto e partículas em suspensão;
- Confirmar o tipo de solução de diluição e o respectivo volume (se aplicável, sugere-se a utilização de tabelas resumo com os requisitos específicos para cada medicamento);
- Verificar, no caso das perfusões, o tipo de prolongador de sistema ou sistema de administração utilizado, a correcta adaptação deste ao soro de diluição e confirmar o fecho de todos os *clamps*;
- Confirmar, no caso de bólus, a utilização dos sistemas conectores ou tampas *luer lock* adequadas;
- Atribuição de Validade: a validade de uma preparação de citotóxico corresponde à estabilidade físico-química e microbiológica definida pelo fabricante e em última análise em bibliografia adicional.

5.9. ACONDICIONAMENTO

O acondicionamento é um aspecto relevante da preparação de citotóxicos, e inclui rotulagem e acondicionamento final, para além do acondicionamento primário do medicamento.

5.9.1. ROTULAGEM

- Os dados do rótulo devem ser verificados incluindo nome do doente, fármaco, dosagem, solução de diluição, volume final, via de administração, data de preparação e validade/ estabilidade.
- O farmacêutico deve certificar-se que estão indicadas todas as condições de conservação e demais avisos relevantes.
- Deverá ser privilegiado o uso de rótulos impressos em formato normalizado.
- Sempre que possível deverá ser evitado o preenchimento manual dos mesmos de forma a assegurar a legibilidade.
- As preparações devem ser rotuladas imediatamente após preparação. Poderão ser considerados processos de rotulagem alternativos desde que sustentados por uma avaliação de risco adequada.
- Todas as preparações deverão ser rotuladas individualmente.
Exemplos de rótulos aplicáveis:
 - O rótulo de identificação da preparação.
 - Etiqueta autocolante "CITOTÓXICO".
 - Nas preparações que exijam armazenamento entre 2-8 °C, deverá ser colocado um rótulo "FRIGORÍFICO".
 - Rótulo "INTRATECAL" quando aplicável.

5.9.2. ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

- Após embalagem e rotulagem, as preparações devem ser colocadas num saco. Este deve ser fechado por selagem térmica ou processo equivalente.
As preparações destinadas a administração intratecal deverão ser colocadas num saco, separadas das restantes preparações.
- Os fármacos fotossensíveis devem ser protegidos da luz, sempre que o intervalo de tempo entre a preparação e o fim da administração o justifique.

NOTA: Deverá existir um procedimento escrito que defina o acondicionamento e rotulagem de preparações destinadas a administração por via intratecal (ver 6.3.2 Preparações para Administração Intratecal).

5.10. VALIDAÇÃO FINAL

- Deve ser avaliada a conformidade do tratamento preparado com a prescrição original.
- Deve ser verificado o correcto acondicionamento das preparações.
- Assinar e datar a ficha de preparação e a prescrição original quando aplicável; (em modelos informáticos deve ser assegurada a rastreabilidade dos responsáveis pelos vários passos).
- Com base nos pontos anteriores deve ser tomada a decisão de aprovação para utilização, ou de rejeição.

Sugere-se que as validações iniciais e finais sejam efectuadas por farmacêuticos diferentes.

A libertação do produto final é da responsabilidade de um farmacêutico.

5.11. GARANTIA DE QUALIDADE

Toda a actividade que envolva a manipulação de citotóxicos deve estar assente num Sistema de Garantia da Qualidade. Este Sistema assegura que o produto final é produzido de forma reprodutível, rastreável, que cumpre as especificações requeridas dentro dos padrões de qualidade exigidos, garantidos pela adequação de instalações e equipamentos, especialização dos recursos humanos e processos bem definidos e documentados, que minimizem o potencial de erro.

A incorporação de sistemas de garantia de qualidade, ao longo do processo de preparação, permite assegurar a conformidade, em situações em que as restrições operacionais condicionam a análise do produto final. Nomeadamente, devem ser incorporados os seguintes processos.

5.11.1. VALIDAÇÃO MICROBIOLÓGICA

A análise microbiológica das preparações finais não é adequada face à natureza extemporânea das preparações. Como alternativa deve ser implementado um programa regular de controlo microbiológico ambiental e um programa regular de testes *media-fill* (que certifique o processo e os operadores). A frequência do controlo deve depender da quantidade de preparações e dos resultados prévios obtidos (ver 7.2 Controlo Microbiológico).

5.11.2. VALIDAÇÃO QUANTITATIVA

Dada a dificuldade de serem usados métodos analíticos (identificação e doseamento nas preparações finais, por exemplo por HPLC), preconizam-se os seguintes métodos:

- Dupla verificação com segundo profissional (verificação visual das embalagens utilizadas e volume medido);
- Método gravimétrico.

Estes métodos permitem garantir que a dose final se situa dentro dos intervalos estabelecidos.

5.11.3. VALIDAÇÃO QUALITATIVA

- Método código de barras;
- Métodos Espectrofotométricos;
- Dupla verificação com segundo profissional.

5.12. TRANSPORTE

Deve haver um circuito rastreável de transporte e ser implementado um procedimento escrito com identificação clara das responsabilidades:

- Quem assegurou o transporte desde o local de preparação até ao local de administração.
- Quem efectuou a recepção.

5.13. DEVOLUÇÕES

O motivo da devolução deve ser identificado e registado.

- Fica à consideração do farmacêutico a reutilização dos tratamentos devolvidos (ou parte destes), tendo em atenção os seguintes aspectos:
 - Estabilidade físico-química e microbiológica das preparações;
 - Condições de armazenamento das preparações;
 - Viabilidade de reaproveitamento da dose;
 - Possibilidade de violação e/ou adulteração do produto por terceiros.
- Os tratamentos passíveis de reutilização devem ser acondicionados em saco selado com sinalética adequada (ex.: "REUTILIZAR"), e armazenados de acordo com as exigências de conservação do produto. O rótulo anterior deve ser rasurado e mantido até ao reaproveitamento (com conseqüente substituição por novo rótulo).
- Os tratamentos não reutilizados devem ser acondicionados num saco selado e eliminados de acordo com as normas para eliminação de resíduos citotóxicos (classe IV).
- O processo de devolução deve ser rastreável, devendo ser mencionado na ficha de preparação a utilização de um tratamento devolvido.

5.14. RECOLHAS DE PRODUTOS

- Deve existir um procedimento escrito para recolha rápida e efectiva de preparações com problema de qualidade, como erros e defeitos detectados após envio.
- Estas preparações devem ser armazenadas em áreas segregadas para o efeito.
- A recolha deve ser documentada incluindo a reconciliação entre o que foi enviado e o devolvido.

6. QUALIDADE E GESTÃO DO RISCO

Deve estar instituído um SGQ cuja concepção e implementação devem ser definidos institucionalmente.

6.1. AUDITORIAS INTERNAS

O SGQ deve ser auditado periodicamente a fim de avaliar a sua conformidade com os princípios estipulados:

- Deve ser estabelecido um plano anual de auditorias internas. A calendarização deve ter em consideração o tipo e complexidade das operações a auditar. As auditorias devem ser documentadas assim como as acção correctivas decorrentes das mesmas.

- As auditorias internas devem ser conduzidas de forma independente e detalhada devendo ser incluídos na equipa auditora farmacêuticos hospitalares com conhecimentos da área a auditar e SGQ implementado (ANEXO II).

6.2. INFORMAÇÃO

Os Serviços Farmacêuticos devem assegurar a disponibilidade de informação actualizada através da compilação e tratamento de informação científica, sobre medicamentos, com vista à sua divulgação.

Deve estar disponível, entre outra, informação sobre:

- Efeitos adversos;
- Doses para população adulta e pediátrica;
- Potencial de interacções com fármacos, outros produtos terapêuticos (fitoterapia, etc..) e alimentos;
- Compatibilidades dos fármacos com outros fármacos, soluções de diluição e materiais dos sistemas de administração e respectiva estabilidade quando aplicável;
- Ajustes de dose face a comprometimento renal ou hepático;
- Antídotos.

A informação pode ser dada por solicitação ou de forma activa através de acções formativas e criação de suportes informativos.

6.2.1. REQUISITOS GERAIS

- Toda a informação prestada deve ser fundamentada em fontes de reconhecido valor científico.
- A informação deve ser facultada em linguagem adequada à pessoa a qual se destina.
- É aconselhado manter em arquivo todas as questões colocadas e respectiva resposta, bem como a pesquisa realizada.

6.3. ESTRATÉGIAS DE GESTÃO DE RISCO

A implementação de ferramentas de gestão de risco permite assegurar a aceitabilidade dos riscos existentes nas várias fases do processo de preparação. Por exemplo:

6.3.1. PREPARAÇÕES INTRAVENOSAS DE ALCALÓIDES DA VINCA

Devido ao risco de erros de medicação fatais, este grupo de citotóxicos deverá ser alvo de medidas específicas, das quais se dá um exemplo, que poderá ser adaptado à realidade de cada instituição.

Sugestão de preparação de ALCALÓIDES DA VINCA de modo a EVITAR a sua administração por via intratecal:

Todos os sistemas de administração de alcalóides da vinca devem ser rotulados com “Aviso: Vin... (nome do fármaco). Para uso endovenoso apenas. Fatal se administrado por outra via.”

Deve ser considerada a diluição dos alcalóides da vinca em cloreto de sódio 0,9% e o seu acondicionamento em soluções de diluição em saco de 25 ou 50ml (*minibags*). Este procedimento ajudará a distinguir os fármacos cuja intenção é serem administrados por via Intratecal para a qual um volume tão grande não é utilizado. Adicionalmente, as soluções de diluição em saco de 25 ou 50ml (*minibags*) constituem uma barreira física dada a dificuldade de conexão aos sistemas de administração utilizados para esta via.

6.3.2. PREPARAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO INTRATECAL

Devem existir procedimentos internos relativos à preparação e administração de medicamentos para via intratecal. Algumas estratégias são:

- Dupla verificação da prescrição e preparação;
- Colocação no rótulo da expressão "INTRATECAL";
- Acondicionamento em sacos selados distintos, no caso de esquemas quimioterapia com administração endovenosa e intratecal de fármacos no mesmo dia.

6.3.3. OUTROS AGENTES MANIPULADOS EM CFLV

6.3.3.1. PROTECÇÃO DO OPERADOR

Deve ser tida sempre em conta a toxicidade das classes de fármacos a manipular.

Relativamente aos anticorpos monoclonais devemos ter ainda em consideração o risco de manipulação associado a cada um. Embora se saiba que são agentes relativamente recentes e que por isso ainda não têm estudos consistentes de riscos potenciais associados à exposição ocupacional.

Os anticorpos monoclonais devem ser manipulados em CFLV particularmente se apresentam risco potencial para o operador.

6.3.3.2. PROTECÇÃO DO DOENTE

Com o objectivo de evitar contaminação cruzada dos fármacos manipulados e garantir que não existem erros de manipulação por troca de fármacos, no que concerne á manipulação de anticorpos monoclonais, citotóxicos e outros fármacos que, pela suas propriedades mutagénicas e carcinogénicas, exigem manipulação em CFLV, sugere-se o seguinte:

- Idealmente, deverão existir dois equipamentos distintos para manipulação independente destes fármacos. Assim, num dos equipamentos manipular-se-ia os medicamentos não relacionados com a terapêutica antineoplásica, e no segundo equipamento manipular-se-iam os fármacos citotóxicos e anticorpos monoclonais para terapêutica antineoplásica.
- Deve ser promovida a segregação e uma prática de completa limpeza das superfícies entre os vários tipos de produtos a manipular.

Sugere-se a seguinte ordem de manipulação:

- Anticorpos monoclonais usados em âmbitos não oncológicos (ex.: rituximab para reumatologia).
- Fármacos pela sua capacidade mutagénica e/ou carcinogénica, exigem manipulação em CFLV (ex.: ganciclovir).
- Fármacos citotóxicos para usar em âmbitos não oncológicos (ex.: metotrexato para artrite reumatóide).
- Fármacos citotóxicos e anticorpos monoclonais em doentes oncológicos.

6.3.3.3. AGENTES BIOLÓGICOS DE USO HUMANO (terapia génica, terapia celular e engenharia de tecidos)

Recomenda-se a utilização de uma CFLV independente e exclusiva para a manipulação destes agentes, tendo sempre em consideração o princípio da prevenção da contaminação cruzada durante o processo de produção.

As preparações com BCG devem ser segregadas da preparação de fármacos citotóxicos para administração intravenosa (não devendo ser utilizada a mesma CFLV), para minimizar riscos de contaminação bacteriológica. Recomenda-se o uso de sistemas fechados conforme recomendado nos RCM.

6.4. QUIMIOTERAPIA FORA DE HORAS (circunstâncias excepcionais)

Sempre que possível, a quimioterapia deve ser administrada dentro do período “normal” de funcionamento, quando estão presentes equipas de profissionais com mais experiência.

Dada a natureza destes fármacos pretende-se salvaguardar a segurança do doente e dos profissionais envolvidos, assegurando que existe um suporte médico para a prescrição e acompanhamento do tratamento, capacidade por parte dos Serviços Farmacêuticos para a preparação e dispensa do tratamento de quimioterapia nas condições adequadas, e que se encontra disponível uma equipa de enfermagem treinada para realizar administração destes medicamentos.

Existem, no entanto, circunstâncias excepcionais que podem condicionar o início de quimioterapia fora do horário normal de funcionamento. Exemplos destas situações são:

- Leucemias agudas;
- Doenças hematológicas malignas com envolvimento do Sistema Nervoso Central;
- Obstrução da veia cava superior (carcinoma do pulmão de pequenas células, tumores de células germinativas e doenças hematológicas malignas);
- Compressão medular (tumores de células germinativas, sarcomas de Ewing, neuroblastomas ou doenças hematológicas malignas);
- Situações excepcionais decorrentes de rápido crescimento tumoral;
- Intoxicações agudas cujo antídoto seja um citotóxico (ex.: ciclofosfamida).

Deverá ser tido em consideração que quimioterapias para administração intratecal não deverão ser preparadas e administradas fora do horário “normal” de funcionamento.

As circunstâncias excepcionais aplicáveis a cada instituição deverão ser definidas pela Direcção Clínica.

7. PROCESSOS DE SUPORTE

7.1. CONTROLO AMBIENTAL

Os valores de temperatura, humidade e diferenciais de pressão devem ser registados antes do início do trabalho, geralmente uma vez ao dia - ver 2.1.8.1.Pressão, temperatura e humidade do Capítulo I.

Qualquer desvio que tenha o potencial de afectar o produto final deve ser registado como ocorrência e ser alvo de medidas correctivas adequadas. Devem estar definidos planos de contingência a delinear por instituição, conforme sugerido no Anexo I do Capítulo II Plano de Capacidade de Preparação.

7.2. CONTROLO MICROBIOLÓGICO

As preparações de citotóxicos são, na maior parte dos casos, preparações extemporâneas pelo que o risco microbiológico é reduzido. O controlo pode ser feito pela validação do processo asséptico.

Recomendamos as seguintes periodicidades para monitorizações microbiológicas nas várias áreas de uma UPC.

Periodicidade Base:

Método	Ambiente trabalho directo (câmara fluxo ar vertical)	Sala Limpa (ambiente circundante à CFLV)
Placas de Contacto (amostras de superfície)	Semanal	Mensal
"Dedadas" da luva	No fim de cada sessão	Não aplicável
Amostras de Ar Activo	Trimestral	Trimestral
Amostras Ar Passivo (Placas Sedimentação)	No fim de cada sessão	Semanal

Periodicidade Base:

Método	Ambiente trabalho directo (câmara fluxo ar vertical)	Sala Limpa (ambiente circundante à CFLV)
Placas de Contacto (amostras de superfície)	Semanal	Mensal
"Dedadas" da luva	Semanal	Não aplicável
Amostras de Ar Activo	Trimestral	Trimestral
Amostras Ar Passivo (Placas Sedimentação)	Semanal	Semanal

A periodicidade de manutenção proposta é meramente exemplificativa e deve ser adaptada conforme os resultados obtidos e a natureza da unidade.

As amostras devem ser convenientemente identificadas da seguinte forma:

- Localização de amostragem
- Data de amostragem
- Operador responsável pela recolha da amostra

Deve haver registo das operações que decorreram durante a amostragem.

Recomenda-se uma periodicidade de manutenção se sucessivamente tivermos resultados favoráveis com a periodicidade base e se não tiver ocorrido nenhuma alteração dos procedimentos, pessoal, instalação e equipamento.

Os limites recomendados para monitorização microbiológica de áreas limpas em operação são:

	Placas de contacto (UFC/placa)	“Dedadas” da luva (UFC/placa)	Placas Sedimentação (UFC/placa)	Amostras Ar Activo (UFC/m3)
CFLV	<1	<1	<1	<1
Sala preparação (min. Classe C GMP)	25	Não aplicável	50	100

A descrição dos diferentes métodos é mencionada no ANEXO III.

É importante o conhecimento da flora normal das instalações. Qualquer organismo não usual ou qualquer desvio à flora normal deve resultar em acções complementares.

As acções a desencadear para resultados maiores ou iguais aos limites definidos são:

- Repetir a amostragem, no sentido de excluir contaminação do processo de controlo;
- Desencadear acções de limpeza complementar das áreas envolvidas, se aplicável;
- Considerar o aumento da frequência de monitorização;
- Identificar o microrganismo causador para detecção da fonte de contaminação;
- Analisar equipamentos e integridade dos filtros HEPA;
- Rever os procedimentos de limpeza;
- Rever técnica asséptica do manipulador em causa (aplicar teste *media fill*).

7.2.1. MEIOS DE CULTURA

Cada instituição deverá articular-se com o serviço de microbiologia no sentido de determinar quais os meios de cultura a utilizar. Recomenda-se a adopção de um procedimento escrito acordado entre os Serviços Farmacêuticos e o Serviço de Microbiologia, definindo responsabilidades e circuitos.

Uma possível sugestão é o uso do meio de gelose de sangue porque, embora seja inespecífico permitirá averiguar a presença de qualquer contaminação microbiológica (incluindo fungos).

7.2.2. FORMULÁRIO DE REGISTO DE RESULTADOS E DE ACÇÕES DESENCADEADAS

Neste formulário (ANEXO IV) é assinalado:

- A data em que se efectuou o controlo microbiológico;
- Qual o profissional que efectuou o procedimento;
- Qual o farmacêutico responsável;
- Resultados;
- As acções correctivas, se aplicável.

7.3. PROTOCOLOS/ PLANOS DE LIMPEZA

Correspondem a um conjunto de procedimentos que envolvem uma série de profissionais nas diversas áreas das UPC. Devem ser definidos os profissionais responsáveis, que medidas de limpeza serão efectuadas e a sua periodicidade. Adicionalmente, o plano de limpeza deve listar

os agentes de limpeza a usar, onde e como usá-los, instruções para sua diluição e tempo de exposição. O plano de limpeza deve ser alvo de alterações em função dos resultados do controlo microbiológico.

Todas as acções de limpeza e desinfeção devem estar documentadas por quem as executou. O farmacêutico responsável deverá validar o processo de limpeza através da avaliação da conformidade documental e pela utilização de metodologias adequadas (ex. controlo microbiológico).

7.3.1. LIMPEZA DAS CFLV

7.3.1.1. DESINFECÇÃO DA CFLV (remoção de microrganismos)

Agentes de Desinfeção: deve utilizar-se diariamente álcool a 70° (etanol ou isopropanol). Periodicamente (conforme os resultados da monitorização microbiológica e normas da Comissão de Controlo de Infecção Hospitalar da Instituição) devem usar-se soluções desinfectantes para superfícies com largo espectro de acção incluindo actividade esporicida. Estes agentes são muito corrosivos e tóxicos e por isso não se recomenda a sua utilização rotineira, devendo ser consultado o manual da CFLV.

A validação dos processos poderá dispensar a utilização de álcool esterilizado.

Antes de cada sessão de trabalho, e após colocação de EPIs, deve proceder-se à limpeza da CFLV com uma solução anti-séptica apropriada como o isopropanol ou etanol a 70°. Este procedimento deve ter lugar após um tempo de espera adequado à estabilização do fluxo de ar, e que depende das especificações do equipamento. Para CFLV que funcionam durante 24 horas recomenda-se uma limpeza 2 a 3 vezes por dia.

A desinfeção deve incluir todas as superfícies da câmara e deverá ser realizada do topo para baixo (no sentido do fluxo de ar) começando pela parede posterior em passagens paralelas. A superfície de trabalho é a última parte a ser desinfectada. Após esta desinfeção deverá esperar-se 5 minutos.

A limpeza da superfície superior da CFLV deve ser ponderada, já que existe probabilidade de humedecer e, por isso, afectar a qualidade dos filtros HEPA. Recomenda-se que esta operação seja realizada, em consonância com as características do equipamento.

7.3.1.2. DESCONTAMINAÇÃO DA CFLV (remoção de resíduos de fármaco)

Deve proceder-se à descontaminação sempre que:

- Se manipulem fármacos de diferente natureza, para evitar contaminação cruzada (ver 6.3.3. OUTROS AGENTES MANIPULADOS EM CFLV);
- No final do dia de trabalho;
- Sempre que ocorra um derrame;
- Após operações de manutenção.

Nas situações acima referidas recomenda-se que a câmara seja sujeita a uma limpeza com água e detergente alcalino ou outros agentes adequados para remoção de materiais soltos e resíduos.

Periodicamente (por exemplo uma vez por semana, conforme o volume de trabalho), deve efectuar-se, uma limpeza mais profunda da CFLV (remoção da grelha de superfície ou tampo de trabalho inferior). Este procedimento também deve ocorrer sempre que se verifique uma contaminação ou quando se observem mudanças importantes (por exemplo manutenção da câmara).

A responsabilidade pela limpeza e manutenção dos filtros HEPA é da empresa com quem se contratualiza a manutenção dos equipamentos.

O uso de hipoclorito de sódio poderá danificar os equipamentos, e a sua eficácia na inactivação de citotóxicos é variável, pelo que não se recomenda a sua utilização (contudo deve ser consultado o manual do equipamento).

7.3.1.3. MATERIAIS DE LIMPEZA

Deverão ser utilizadas compressas esterilizadas, preferencialmente de tecido não tecido, ou outros equipamentos e materiais específicos (tipo *micro-mop*).

7.3.2. LIMPEZA DAS SALAS ADJACENTES

7.3.2.1. METODOLOGIAS E PROCESSOS

A limpeza poderá ser feita por profissionais treinados para esta função.

A periodicidade deve ser adequada ao volume de trabalho, considerando como exemplo para a sala limpa a tabela abaixo:

Área	Frequência
Chão	Diária
Paredes e tectos	Mensal
Superfícies de trabalho e <i>transfer</i>	Diária
Cadeiras	Diária

O chão da sala limpa deverá ser limpo enquanto não ocorrerem operações assépticas.

A limpeza deve ocorrer da zona mais limpa para a mais suja. O que significa que deve ter uma orientação do tecto para o chão.

A limpeza de superfícies fora da câmara de fluxo de ar laminar vertical e da sala limpa deve ser efectuada com solução aquosa de detergente, conforme normas da instituição. Deve ser considerada a possibilidade de reacção da solução detergente com a superfície a limpar e com as luvas de quem executa a tarefa.

7.3.2.2. MATERIAIS DE LIMPEZA

Só materiais, de preferência descartáveis, que libertam poucas partículas devem ser usados para limpeza. Estes materiais deverão ser exclusivos da UPC. A solução desinfectante e descontaminante deve ser aplicada sobre esse material que irá entrar em contacto com as superfícies a desinfectar e a descontaminar. Porque a descontaminação e desactivação das superfícies também resulta da remoção mecânica promovida pelos materiais de limpeza, estes deverão ser eliminados como qualquer resíduo citotóxico.

8. RESÍDUOS

São todas as substâncias, materiais ou objectos dos quais o seu detentor se pretenda desfazer ou tenha obrigação legal de se desfazer. Devem ser definidos procedimentos respeitantes à separação de resíduos resultantes da preparação centralizada de citotóxicos.

O objectivo é dar cumprimento às directivas da legislação de resíduos hospitalares no sentido de proteger os operadores e a população em geral deste tipo de resíduos.

É da responsabilidade dos vários profissionais envolvidos (na preparação, limpeza, etc.) a separação adequada dos resíduos produzidos na UPC.

8.1. CLASSIFICAÇÃO DE RESÍDUOS

De um modo geral os resíduos hospitalares têm a seguinte classificação:

GRUPO I

Resíduos equiparados a urbanos: aqueles que não apresentam exigências especiais no seu tratamento. Acondicionados em saco preto (outras entidades de gestão de resíduos poderão definir outras cores).

GRUPO II

Resíduos Hospitalares não perigosos; não sujeitos a tratamento específico. Acondicionados em saco preto (outras entidades de gestão de resíduos poderão definir outras cores).

GRUPO III

Resíduos Hospitalares de Risco Biológico: Após tratamento eficaz de descontaminação por autoclavagem podem ter o mesmo destino dos resíduos urbanos. São acondicionados em saco branco e colocados em contentor verde (outras entidades de gestão de resíduos poderão definir outras cores).

GRUPO IV

Resíduos Hospitalares "específicos": a tratar por incineração. Acondicionar em saco vermelho e colocar em contentor amarelo (citostáticos, produtos químicos e fármacos rejeitados) ou contentor vermelho (restantes).

Obs. Materiais cortantes e perfurantes devem ser acondicionados primariamente em contentores amarelos rígidos próprios, antes de serem introduzidos nos sacos vermelhos (outras entidades de gestão de resíduos poderão definir outras cores).

Na UPC são produzidos vários tipos de resíduos, pelo que deve ser efectuada uma triagem para o seu tratamento diferenciado.

Em saco preto é colocado todo o lixo que não é para reciclagem e que não está contaminado (ex.: luvas não contaminadas, compressas não contaminadas, etc. GRUPO I).

Em saco vermelho é colocado todo o material contaminado não cortante ou perfurante (ex.: batas, luvas, máscaras e toucas usadas. GRUPO IV).

No contentor rígido amarelo é colocado todo o lixo contaminado produzido dentro da câmara de fluxo de ar laminar vertical e, também, material cortante ou perfurante contaminado ou não. Os frascos vazios de citotóxicos/ anticorpos monoclonais, agulhas utilizadas, *spikes*, compressas contaminadas, frascos de soro ou água contaminados com citotóxicos e tratamentos preparados mas não administrados, incluem-se neste item. GRUPO IV.

8.2. RECOLHA DO LIXO

Na sala de apoio, os sacos de lixo pretos são recolhidos pela equipa de limpeza no decorrer do dia de trabalho.

Na sala da CFLV, o contentor rígido amarelo é fechado pelo utilizador logo que esteja cheio; os sacos vermelhos deverão ser selados de forma inviolável.

Os sacos vermelhos deverão depois ser colocados em contentores rígidos, para posterior recolha pela entidade de gestão de resíduos hospitalares.

9. ANEXOS E BIBLIOGRAFIA DO CAPÍTULO III _____

9.1. ANEXOS



9.1.1. ANEXO I - Modelo exemplificativo de ficha de preparação de Citotóxicos

Serviço Farmacêutico	SF/ FOR / Nº ___-00 Data: Pag. ___ de ___
----------------------	---

FICHA DE PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS

Doente:	Peso: _____Kg	Altura: __cm	SC: __m ²	Idade: __anos
Número Observação:	Diagnóstico:	Serviço:	Cama/Localização:	
Protocolo:	Ciclo Actual:	Dia Actual:	Última Adm.: __-__-20__	

PREPARAÇÕES (DATA __-__-__)

P.Active/Composto	Doses	Forma de Preparação	Volume	Unid	Apresentação
CLORETO DE SÓDIO 0,9%	250 ml		250 ml	1	Cloreto de Sódio 0.9% 250 ml
GEMCITABINA	1.700 mg	Reconstituir com 25 ml de Cloreto de Sódio 0,9%	44,7 ml	2	Gemcitabina 1000 mg Pó sol inj Fr
		Total:			

RELAÇÃO DE MEDICAMENTOS E MATERIAL DESCARTÁVEL

Código	Unid	P.Active/Composto	Apresentação	Lote	Validade
	1	CLORETO DE SÓDIO 0,9%	Cloreto de Sódio 0.9% 250 ml		
	2	GEMCITABINA	Gemcitabina 1000 mg Pó sol inj Fr		
			Prazo de validade da preparação:		

Rótulos

Prescrição Validada por (rubrica e data)	Processado por (rubrica e data)	Preparado por (rubrica e data)	Validação Final por (rubrica e data)	Observações:

9.1.2. ANEXO II – Modelo exemplificativo de *checklist* de auditoria interna a uma Unidade de Preparação de Citotóxicos

Auditoria Interna Nº _____ / _____		Data:	
NÚMERO	CRITÉRIOS	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
1. PROCEDIMENTOS E DOCUMENTAÇÃO			
1.1	Existem procedimentos escritos relativos ao circuito de preparação de citotóxicos, estão actualizados e encontram-se implementados.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
2. INSTALAÇÕES			
2.1	As instalações são adequadas à preparação de citotóxicos. (natureza, dimensão e organização do espaço, diferenciais de pressão, etc..)	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
2.2	A classe da sala limpa é a adequada à preparação de medicamentos estéreis.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
2.3	As Câmaras Fluxo Ar Laminar Vertical têm manutenção periódica.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
2.4	As áreas de armazenamento têm controlo de temperatura e humidade.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
2.5	Existem procedimentos escritos relativos à limpeza e manutenção das instalações.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
2.6	Existem procedimentos escritos relativos ao controlo ambiental das instalações.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
3. RECURSOS HUMANOS			
3.1	Existe evidência de um plano de formação.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
3.2	O equipamento de protecção individual é adequado para as funções a que se destina.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	



NÚMERO	CRITÉRIOS	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
3.3	Existe um procedimento de actuação em caso de derrame de citotóxicos e é evidenciada a existência de kits de derrame nas zonas apropriadas.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
3.4	Existe monitorização clínica regular dos elementos directamente ligados à preparação de citotóxicos.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
4. PROCESSOS			
4.1	Está descrito na ficha de funções que a validação da prescrição médica e a libertação do produto final é da responsabilidade de um farmacêutico.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
4.2	Existe um procedimento escrito que define o circuito de validação e preparação de medicamentos no âmbito de ensaios clínicos a decorrer na instituição.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
4.3	Está implementada uma dupla verificação nas etapas críticas do processo de preparação.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
4.4	Estão assegurados os princípios da técnica asséptica na preparação de citotóxicos.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
4.5	As preparações são correctamente rotuladas e acondicionadas.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
5. GESTÃO DA QUALIDADE E AUDITORIAS			
5.1	O sistema documental garante a completa rastreabilidade do processo de preparação e distribuição dos medicamentos produzidos. Os documentos são mantidos pelo período exigido pela	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
5.2	legislação em vigor e, na ausência desta, estes períodos estão definidos no sistema de gestão documental implementado.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
5.3	Está estabelecido um plano de auditorias internas.	CONFORME NÃO CONFORME OPORTUNIDADE DE MELHORIA N/A	
Auditor:		Data:	

9.1.3. ANEXO III – Métodos de Controlo Microbiológico

Teste de *media-fill*:

É um método que, de acordo com a Farmacopeia Americana, permite a uma instituição que prepare soluções estéreis avaliar a técnica asséptica dos operadores. Pode também ser parte da metodologia de validação do processo. Este teste deve mimetizar as condições de trabalho mais extremas, já que são estas que normalmente produzem desvios à técnica asséptica durante a manipulação.

Para a operacionalização deste teste dá-se como exemplo:

Com uma agulha calibre 20G (sem filtro) e seringa de 5ml, retirar 1 ml de água estéril sem conservantes e injectar em dois sacos com meio de cultura soja-caseína (por exemplo com 100 ml). Repetir o processo mais 5 vezes para cada saco de meio de cultura. Transferir o conteúdo de ambos os sacos, através de um sistema em "Y" para um saco vazio semelhante aos utilizados para administração de citotóxicos. O sistema deve ser fechado conforme procedimento habitual, e incubado durante 7 dias entre 20 e 25°C, seguido por 7 dias de incubação a 30-35°C. A turvação do meio após incubação é indicativa de crescimento microbiológico.

Um teste positivo poderá indicar deficiências na técnica asséptica, instalações e equipamentos ou do processo. Recomenda-se como acções correctivas a formação do manipulador, revisão do controlo da sala limpa e limpeza profunda da CFLV.

Vantagens:

- Controlo da técnica asséptica;
- Validação do processo de preparação.

Limitações:

- Não permite identificar a origem do problema.

Placas de contacto (Amostras de Superfície):

O objectivo da amostragem de superfícies é determinar a eficiência dos procedimentos de limpeza rotineiros na remoção da contaminação.

- Antes do início da sessão de trabalho, e após limpeza da CFLV, aplicar o meio de cultura em placa, com uma pressão uniforme sobre toda a placa, durante 2-5 segundos, sobre a superfície da CFLV. (1ª placa)
- Repetir o procedimento no final da sessão de trabalho. (2ª Placa)
- Para uma amostragem em CFLV deve escolher-se uma área de operações de elevado risco asséptico.
- Acondicionar devidamente as placas e enviar ao Laboratório de Microbiologia, para incubação.
- Após 24 a 72 h, consultar os resultados do crescimento microbiológico fornecidos pelo laboratório de microbiologia e preencher o formulário de registo de resultados (ANEXO IV).

Vantagens:

- Método quantitativo;
- Resultados com bastante significado microbiológico;
- Permite detecção de microrganismos em baixo número.

Limitações:

- Não permite determinação da contaminação microbiológica de cantos;
- Exige cuidado na obtenção das amostras para se tornar reprodutível;
- Contaminação acidental com as luvas do operador;
- Amostragem de uma pequena área superficial.

Placas Sedimentação (Amostras de Ar Passivo):

Método directo de estimar o número provável de microrganismos que se depositam num produto ou numa superfície num determinado tempo. Têm 90 mm diâmetro.

- Após limpeza da câmara de fluxo de ar vertical colocar uma placa com meio de gelose de sangue num determinado ponto da câmara. O número de placas e locais de distribuição na CFLV deve ser definido consoante o plano de amostragem desenvolvido em conjugação com o departamento de microbiologia.
- A localização recomendada de amostragem destas placas na sala limpa é, por exemplo: cantos da sala e local onde os citotóxicos aguardam a entrada na CFLV antes de se proceder à sua manipulação.
- Retirar a placa após 4 horas de exposição. Ou no final da sessão de trabalho.
- Acondicionar devidamente a placa e enviar ao Laboratório de Microbiologia, para incubação.
- Após 24 a 72 h, consultar os resultados do crescimento microbiológico fornecidos pelo laboratório de microbiologia e preencher o formulário de registo de resultados.

Vantagens:

- Não dispendioso;
- Fácil utilização.

Limitações:

- Método qualitativo;
- Resultados pouco reprodutíveis;
- Contaminação acidental com as luvas do operador;
- Requer elevado tempo de exposição para detectar baixos níveis de microrganismos.

Amostras de Ar activo:

Método que implica a passagem de um fluxo de ar a uma velocidade suficiente para permitir a fixação de microrganismos num meio de cultura escolhido.

- Método de amostragem baseado na recolha de um determinado volume de ar (nunca menos de 1 m³) durante um período de ar definido.
- O ar é veiculado através de uma superfície com meio nutritivo a uma velocidade tal que as partículas contaminantes se fixam à superfície desse meio.
- Método muito mais sensível que o método de amostragem de ar passivo.
- Acondicionar devidamente o meio de cultura (em fita ou placa) e enviar ao Laboratório de Microbiologia, para incubação.
- Após 24 a 72 h, consultar os resultados do crescimento microbiológico fornecidos pelo laboratório de microbiologia e preencher o formulário de registo de resultados.

Vantagens:

- Método quantitativo

Limitações:

- Dispendioso.
- Requer cuidado na obtenção das amostras.
- Poderá perturbar fluxo de ar na CFLV.
- Imprecisão na obtenção das amostras.
- Distribuição não aleatória de microrganismo no ambiente.
- Contaminação acidental com as luvas do operador.

Dedadas da luva:

Permite avaliar quebra de técnica asséptica.

- No final da sessão de trabalho, pressionar levemente os cinco dedos, com luvas, durante 5 a 10 segundos, numa placa de gelose de sangue. Podem usar-se placas de sedimentação de 90 mm.
- Antes de recolher a amostra as luvas do operador devem estar secas e livres de desinfectante.

- Deve recolher-se uma amostragem de cada uma das mãos do operador.
- Acondicionar devidamente a placa e enviar ao Laboratório de Microbiologia, para incubação.
- Após 24 a 72 h, consultar os resultados do crescimento microbiológico fornecidos pelo laboratório de microbiologia e preencher o formulário de registo de resultados.

Vantagens:

- Resultados representativos da principal fonte de contaminação do produto final.
- Não dispendioso

Limitações:

- Método qualitativo
- Requer cuidado na obtenção das amostras
- Avalia apenas uma parte das mãos do operador

9.1.4. ANEXO IV - Modelo exemplificativo de formulário de registo de resultados e de acções desencadeadas no âmbito do controlo microbiológico

Serviço Farmacêutico				SF/ FOR / Nº ___-00	
				Data:	
				Pag. ___ de ___	
Data do controlo	Tipo de controlo	Controlo realizado por	Resultados	Acções Tomadas	Farmacêutico Responsável

9.2. BIBLIOGRAFIA

Legislação Farmacêutica Compilada, Portaria nº 348/98, de 15 de Junho - Boas práticas de distribuição de medicamentos de uso humano e medicamentos veterinários.

Pharmaceutical Inspection Convention; Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-3, October 2008.

ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health Syst Pharm. 2006 (63):1172-93.

ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. Am J Health Syst Pharm. 2002 Sep 1; 59 (17):1648-68.

SHPA Standards of Practice for the Transportation of Cytotoxic Drugs from Pharmacy Departments August 2007, J Pharm Pract Res 2007; 37 (3): 234-5.

European Society of Oncology Pharmacy (ESOP); QuapoS 4 -Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service with Commentary; January 2009.

Portaria nº 594/2004 que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.

Institute of Safe Medication Practices. "ISMP List of Error-Prone Abbreviations, Symbols, and Dose Designations." ISMP 2010.

ISOPP Standards of Practice. Safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract. 2007;13 Suppl:1-81.

Orientação de Boa Prática para a Higiene das Mãos nas Unidades de Saúde, 2010-06-14. Circular Normativa nº 13/DQS/DSD de 14/06/2010 e documento de apoio.

MecEvoy GK, ed. American Hospital Formulary Service Drug Information 2008, Bethesda, American Society of Health-System Pharmacists, 2008.

Gilbar PJ, Carrington CV. The incidence of extravation of vinca alkaloids supplied in syringes or mini-bags. J Oncol Pharm Pract. 2006 Jun; 12(2): 113-8.

Davis NM. The preparation of vincristine in minibags will prevent deadly medication errors [editorial]. Hosp Pharm 2001; 36:707.

Brien J, Gilbar PJ, Dooley MJ. Inadvertent intrathecal administration of vincristine: are we fulfilling our roles as oncology pharmacists? J Oncol Pharm Pract. 2004; 10:187-9.

Trissel LA, Zhang Y, Cohen MR. The stability of diluted vincristine sulphate used as a deterrent to inadvertent intrathecal injection. Hosp Pharm 2001; 36:740-5.

"Guideline for the Preparation or Manipulation of Monoclonal Antibodies (MABs) and related compounds such as Fusion Proteins, used in the Treatment of Cancer". Pan Birmingham NHS, July 2012.

Bonnes pratiques de fabrication, Agence Française de sécurité Sanitaire dès Produits de santé, Bulletin officiel N° 2007/1 bis Fascicule spécial.

USP Chapter 797: Establishing a practice standard for compounding sterile preparations in pharmacy. Kastango et al. Am J Health-Syst Pharm. 2004; 61:1928-38.

"Guidelines on test methods for environmental monitoring for aseptic dispensing facilities". Produced by a working group of the Scottish quality assurance specialist interest group. Second Edition. February 2004.

D.L. nº 239/97 de 09 de Setembro.

D.L. nº 178/2006 de 5 de Setembro.

Despacho 242/96 de 13 de Agosto – Normas de organização e gestão dos resíduos hospitalares.

Despacho nº 761/99 de 31 de Agosto – Gestão de resíduos hospitalares.

Kastango ES. A Practical Guide to Aseptic Technique Verification: Policies and Procedures that Meet USP Chapter <797> Requirements. Pharmacy Purchasing and Products Magazine, 2005; 3:16-18.

Pharmaceutical Inspection Convention; Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S Recommendation on the Validation of Aseptic Processes. PI 007-6, January 2011.

