

Evaluación microbiológica del proceso de manipulación de antineoplásicos en un hospital de referencia en el tratamiento de cáncer en el Estado de Pará, Brasil

Avaliação microbiológica do processo de manipulação de antineoplásicos em um hospital de referência no tratamento de câncer no Estado do Pará, Brasil

Microbial evaluation of the handling of antineoplastic agents at a reference cancer treatment hospital in Pará State, Brazil

Jackeline Sousa Carréra

Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, Hospital
Universitário João de Barros Barreto, Universidade Federal do Pará,
Belém, Pará, Brasil

Daisy Esther Batista do Nascimento

Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, Hospital
Universitário João de Barros Barreto, Universidade Federal do Pará,
Belém, Pará, Brasil

Celso da Silva Mascarenhas

Farmácia Satélite da Quimioterapia, Hospital Ophir Loyola, Belém,
Pará, Brasil

Lúcia Carla Vasconcelos de Mendonça

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará,
Brasil

Marta Chagas Monteiro

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará,
Brasil

Cristiane do Socorro Ferraz Maia

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará,
Brasil

RESUMEN

La Resolución RDC 220/04 de la Agência Nacional de Vigilância Sanitária establece los requisitos mínimos para el funcionamiento de los servicios de terapia antineoplásica y enfatiza la importancia de un sistema de garantía de la calidad que abarque las mejores prácticas para el preparo de la terapia antineoplásica. De acuerdo a los protocolos farmacéuticos, los productos deben obedecer a las especificaciones determinadas por las normas de la legislación oficial. La calidad microbiológica del ambiente en el preparo de las drogas antineoplásicas es un factor esencial para que éste sea realizado con eficiencia y seguridad. La seguridad de los pacientes depende de la esterilidad del producto, ya que son pacientes generalmente inmunocomprometidos. El objetivo de este estudio fue el de evaluar la calidad microbiológica del proceso de manipulación de drogas antineoplásicas en un hospital de referencia en el tratamiento del cáncer en el Estado de Pará, Brasil. El material se colectó de la cabina de seguridad biológica (CSB), de guantes de manipuladores y del sistema de aire acondicionado, por medio de swab de superficie y sedimentación espontánea. Los especímenes de bacteria y hongos fueron identificados por procedimientos bioquímicos estándar, bien como por microcultivo. Se aislaron 31 unidades formadoras de colonias: 22 de las muestras de la CSB, seis del sistema de aire acondicionado y tres de guantes de manipuladores. La mayoría de los microorganismos identificados en las muestras de la CSB era de *Staphylococcus* y *Bacillus* sp. Se hallaron *Staphylococcus* y *Klebsiella* sp en los guantes de manipuladores y en el sistema de aire acondicionado. Los resultados presentados demuestran una contaminación microbiológica en los procesos involucrados en el preparo de antineoplásicos. Es necesario realizar un monitoreo continuo de la calidad microbiológica de esos procesos, de los equipos y del ambiente, y que se valide la asepsia y la reestructura del espacio físico, para que se obedezcan las Resoluciones RDC 50/02 y 220/04.

Palabras clave: Agentes Antineoplásicos; Contaminación de Medicamentos; Buenas Prácticas de Manipulación; *Staphylococcus*; *Bacillus*; *Klebsiella*.

INTRODUCCIÓN

La terapia con drogas antineoplásicas, o quimioterapia, se ha vuelto uno de los más importantes y prometedoros procedimientos antineoplásicos. Comprende el uso de agentes químicos individualmente o combinados, administrados por vía oral, intravenosa,

intraarterial, intracavitaria o intramuscular para el tratamiento de enfermedades. Esta terapia es una forma de tratamiento sistémico y difiere de las terapias más antiguas y de otras opciones de tratamiento localizado, como la cirugía y la radioterapia¹.

La preparación y la manipulación de productos estériles, como los agentes quimioterápicos, exigen cuidados y deben de ser realizados por personal cualificado luego de entrenamiento específico en procedimientos asépticos, para asegurar la consistencia en la obtención de productos estériles de calidad aceptable². La contaminación microbiana puede comprometer el desempeño del producto por ocasionar un quiebre en la estabilidad de su formulación o por modificar las características físicas y organolépticas,

Correspondencia / Correspondência / Correspondence:

Cristiane do Socorro Ferraz Maia
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará
Av. Augusto Corrêa, nº 01, Bairro: Guamá
CEP: 66075-110 Belém-Pará-Brasil
Tel.: +55 (91) 3201-7202 E-mail: crismaia@ufpa.br

Traducido por / Traduzido por / Translated by:

Lota Moncada

conduciendo a la inactivación de sus ingredientes activos y de sus excipientes³.

La técnica aséptica para la preparación de soluciones intravenosas es de extrema importancia para la supervivencia del paciente, pues una vez contaminada, la terapia puede ocasionar infecciones sistémicas luego de su inoculación en la corriente sanguínea⁴. Como estos pacientes son típicamente inmunosuprimidos y la mayoría de las drogas quimioterápicas no presenta actividad antimicrobiana (especialmente contra *Pseudomonas aeruginosa* y el multirresistente *Staphylococcus aureus*), la seguridad del paciente depende de la esterilidad del producto⁵.

Por este motivo, los estudios que evalúan los procesos de preparación de productos estériles son extremadamente importantes, una vez que permiten el análisis de posibles contaminaciones microbianas en todas sus fases. El crecimiento microbiano es una evidencia de que la técnica y/o la estructura física del ambiente no siguen el Reglamento Técnico establecido por la RDC 220/04 de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), que determina los requisitos mínimos para la realización de los servicios de terapia antineoplásicas (STA). La reglamentación oficial exige que un sistema de garantía de calidad sea incorporado a las buenas prácticas de preparación de terapia antineoplásica (BPPTA), además de un efectivo control de calidad documentado y monitoreado. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue el de evaluar la calidad microbiológica de la fase de manipulación de los STA en un hospital de referencia en el tratamiento de cáncer en la ciudad de Belém, Estado de Pará, Brasil, para que se obedezca a las determinaciones previstas en las BPPTA y, consecuentemente, se asegure la calidad del producto y del servicio y se corrija el no cumplimiento de procedimientos previstos por la legislación vigente^{6,7}.

MATERIALES Y MÉTODOS

MUESTRAS Y LOCAL DEL ESTUDIO

Las muestras se colectaron durante tres días y fueron elegidas aleatoriamente durante la preparación de los agentes quimioterápicos en la sala de preparación de los STA en un hospital de referencia en oncología en la ciudad de Belém.

El material de estudio estuvo compuesto por 31 colonias colectadas mediante el siguiente procedimiento: se colocó una placa dentro de la cabina de seguridad biológica (CSB) por 6 h (método de sedimentación); una placa contenía una muestra colectada por medio de swab de superficie de la CSB; dos placas contenían una muestra cada una, obtenidas de los guantes de tres manipuladores denominados A, B y C, recolectadas al inicio y al final del período de estudio; y una placa fue colocada delante del sistema de aire acondicionado por 5 min.

PRINCIPIO DE LAS TÉCNICAS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, en el cual dos técnicas de recolección de muestras de aire fueron utilizadas para control microbiológico del ambiente: el método de sedimentación en placas^{8,9} y el método de placas de contacto de superficie¹⁰.

El método de swab de superficie se utilizó para coleccionar material de superficies de contacto y de los guantes de los manipuladores. El método de sedimentación en placas fue utilizado para recolectar muestras del sistema de aire acondicionado y de la CSB. Este método consistió en exponer una placa de Petri de 90 mm de diámetro con 20 mL de un medio selectivo o no selectivo (agar nutriente) al aire de aquel ambiente durante 6 h. Las colonias se depositan por gravedad y son entonces contadas. Las placas fueron identificadas y guardadas en cajas de poliestireno (espuma plast) en condiciones asépticas y posteriormente transportadas al laboratorio de microbiología, en donde se incubaron a 37° C durante 24 a 48 h; el análisis se realizó determinando el número de unidades formadoras de colonias (UFC¹), de acuerdo con Pasquarella et al⁸.

Posteriormente, las colonias fueron sometidas a tinción Gram e identificadas con base en sus características. En seguida, se cultivaron a 37° C en agar MacConkey (HIMEDIA) o agar manitol salado (HIMEDIA) (en dos placas para cada medio). Las colonias que presentaban cocos Gram positivos agrupados en clústeres fueron sometidas a pruebas de identificación bioquímica para identificación de catalasa, oxidasa y coagulasa¹¹. Los organismos Gram negativos fueron identificados con base a su crecimiento en agar MacConkey y sometidos a pruebas bioquímicas, con ácido cítrico, urea, H₂S, indol, motilidad, lisina descarboxilasa y fermentación de oxidasa/glucosa y sacarosa, para la identificación de enterobacterias y bacilos no fermentadores¹². El crecimiento fúngico en medio de Sabouraud se analizó en una lámina utilizando tinción azul algodón o clareada con KOH y microcultivo.

La técnica de microcultivo consiste en colocar una pequeña muestra del medio de cultivo conteniendo los hongos en una lámina para observarla al microscopio. Se posiciona una lamela sobre la muestra y la lámina se coloca en un recinto húmedo. El hongo crece en la parte inferior de la lamela y desarrolla fructificaciones que pueden analizarse directamente bajo el microscopio sin ser destruidas durante la manipulación¹¹. Los límites recomendados para el monitoreo microbiológico de ambientes limpios son determinados por la Convención de Inspección Farmacéutica (PIC), que describe la preparación aséptica de soluciones en grado A^{10,13} (Tabla 1).

Tabla 1 – Límites recomendados para contaminación microbiana, de acuerdo al *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* de la Convención de Inspección Farmacéutica

Límites recomendados para contaminación microbiana				
Grado	Muestras de aire UFC/m ³	Sedimentación en placas (diám. 90 mm) UFC/4 h	Placas de contacto (diám. 55 mm) UFC/placa	Prueba de contacto de guante (5 dedos) UFC/guante
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	25	25	–
D	200	100	50	–

Señal convencional utilizada: - Dato numérico no igual a cero resultante de redondeo
Fuente: Convención de Inspección Farmacéutica¹⁰ y European Good Manufacturing Practices¹³.

ÉTICA

Este proyecto (protocolo 1329/10) fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario João de Barros Barreto de la Universidad Federal de Pará (HUJBB/UFGPA) (CAAE - 3076.0.000.071-10) y los procedimientos adoptados siguen la Resolución 196/96 del Consejo Nacional de Salud.

RESULTADOS

Un total de 31 UFC's fue aislado de las fuentes analizadas: 22 (71%) se obtuvieron de la CSB, tres (10%) se obtuvieron de los guantes de manipuladores y seis (19%) fueron obtenidas del sistema de aire acondicionado (Figura 1).

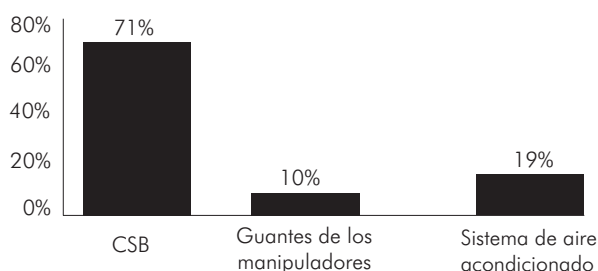


Figura 1 – Distribución de las UFC's en relación a las fuentes: CSB, guantes de los manipuladores y sistema de aire acondicionado

El análisis cualitativo de las colonias demostró que habían sido aislados microorganismos potencialmente patógenos de todas las muestras provenientes de las tres fuentes analizadas. Las bacterias del grupo con estafilococos coagulasa negativos fueron los microorganismos más frecuentes en las muestras analizadas (23 de 31 colonias o 74,19%).

En total, 18 (82%) de las 22 UFC's aisladas provenientes de la CSB se obtuvieron por medio del método de sedimentación y cuatro (18%) por el método de swab de superficie. Los resultados mostraron una frecuencia mayor de bacterias Gram positivas; el microorganismo más frecuente fue el estafilococo coagulasa negativo (73%), seguido del bacilo Gram positivo (13,5%). Apenas una bacteria Gram negativa fue aislada: un bacilo Gram negativo no fermentador (4,5%)¹⁴. Se encontraron también hongos filamentosos del género *Curvularia* sp a una frecuencia de 9% (Tabla 2).

Tabla 2 – Valores de microorganismos y número de UFC's provenientes de la CSB por dos métodos diferentes de recolección

Microorganismos aislados	Sedimentación espontánea (UFC)	Colecta por swab de superficie (UFC)	CFU	
			N	%
Estafilococos Coagulasa negativos	14	2	16	73
Bacilos Gram positivos	2	1	3	13.5
Bacilos Gram negativos no fermentadores	1	–	1	4.5
Hongos filamentosos del género <i>Curvularia</i> sp	1	1	2	9
Total	18	4	22	100

N: Número; %: Porcentaje; Señal convencional utilizada: - Dato numérico no igual a cero resultante de redondeo.

Las muestras extraídas de los guantes se colectaron en dos momentos distintos: antes y después del proceso de manipulación. No se observó crecimiento en las muestras de los guantes obtenidas al inicio de la manipulación, lo que demostró que los guantes eran estériles. Sin embargo, se observó contaminación en las muestras obtenidas al segundo día de colecta.

De los tres pares de guantes analizados, apenas las muestras colectadas del manipulador B presentaron contaminación microbiológica por bacterias coagulasa negativas (dos UFC's, 67%) y *Klebsiella* sp (una UFC, 33%).

En las muestras extraídas del sistema de aire acondicionado del ambiente de manipulación se encontraron cinco (83%) UFC's de estafilococos coagulasa negativos y una (17%) UFC de *Klebsiella* sp. Además, se observó variación en la temperatura del ambiente de manipulación y ausencia de filtro en el sistema de aire acondicionado.

DISCUSIÓN

La cuantificación de microbios en el aire es difícil de realizar y los cuatro métodos principales son: conteo de UFC/m³ de aire, conteo de UFC's en placas, medición de componentes químicos en células microbianas/m³ en el aire; y conteo con uso de microscopio. Las muestras de aire puede ser colectadas de dos formas: muestreo activo del aire, que involucra la colecta de un volumen conocido de aire en medio nutriente utilizando técnicas diferenciadas y específicas; y muestreo pasivo, que consiste en utilizar placas de Petri conteniendo medio nutriente sólido expuestas al aire por un determinado período de tiempo. Este último es considerado un método cualitativo⁸.

En este estudio el análisis reveló una alta tasa de contaminación en las muestras analizadas, especialmente en la cabina de clase 2BII y en los guantes de los técnicos, en donde no debería ocurrir ningún crecimiento microbiano¹⁵.

Los principales microorganismos aislados de las muestras extraídas de la CSB, que fueron identificados como estafilococos coagulasa negativos (73%) y bacilos Gram positivos (13,5%), están bastante distribuidos en el medio ambiente y constituyen parte de la flora normal de la piel y membranas mucosas de humanos y animales. Estudios recientes sobre el monitoreo microbiológico en ambientes no clasificados utilizando la misma metodología detectaron la presencia de estos microorganismos⁹.

A pesar de que esos microorganismos son considerados contaminantes ambientales, pueden comportarse como patógenos oportunistas, causando enfermedades en individuos inmunocomprometidos. Este hecho es relevante, ya que la mayor parte de los pacientes de cáncer es inmunocomprometida¹⁶. Estafilococos coagulasa negativos, en particular, han sido señalados como importantes agentes de enfermedades en humanos, como la bacteriemia, la endocarditis, la osteomielitis, además de la emergencia de la resistencia a antimicrobianos frecuentemente utilizados¹¹.

Los dos métodos utilizados para la colecta de muestras de la CSB presentaron un crecimiento de bacilos Gram positivos y de hongos filamentosos del género *Curvularia* sp, considerado un contaminante ambiental común¹⁶. Las bacterias y los hongos están más asociados a biocontaminantes que comprometen la calidad del aire interno de ambientes¹⁷.

Los hallazgos de un estudio conducido por Andrade Silva et al¹⁸ en un ambiente de manipulación de un hospital usando la misma metodología adoptada en esta investigación, también demostraron la presencia de hongos filamentosos y de otros microorganismos.

La presencia de esos organismos sugiere que el proceso de limpieza del ambiente y de los equipamientos no es adecuado o que no hay control de la entrada y salida de los individuos de esos ambientes. Estudios realizados en Brasil enfatizan la importancia de restringir el acceso al área de manipulación apenas a personal capacitado para, de esta forma, minimizar la contaminación por microbios y partículas^{19,20}.

La contaminación de los guantes de manipuladores por microorganismos normalmente involucra la flora normal, estafilococos coagulasa negativos y *Klebsiella* sp y confirma el papel del técnico como un vehículo de contaminación²¹. En los casos en que se detectó contaminación en los guantes de manipuladores, se observó que las manos fueron retiradas de la cabina repetidamente durante el proceso de manipulación, para tomar frascos de medicamentos, jeringas u otros materiales; este hecho no se observó con otros técnicos. Este procedimiento debe ser evitado, pues puede resultar en contaminación, ya que el flujo laminar se interrumpe y pueden transferirse microorganismos de los guantes para la CSB²². De acuerdo con *American Society of Health-System Pharmacists*, todo el material necesario para la preparación aséptica debe ser manipulado en el área crítica, o sea, dentro de la CSB, para evitar la interrupción del flujo de aire entre el filtro HEPA y la manipulación de frascos y otros recipientes. Este fue el escenario probable en el estudio en cuestión, ya que la ausencia de crecimiento microbiológico en las muestras colectadas de los guantes antes del proceso de manipulación confirmaba su esterilidad¹². Por lo tanto, la validación de la esterilización de las manos de los manipuladores, su concienciación y su capacitación son extremadamente importantes para la manutención de la asepsia del ambiente.

Los principales grupos de partículas contaminantes en el aire de locales con ambiente climatizado incluyen hongos, bacterias, esporos y virus que tiene origen en el aire externo, en el sistema de aire acondicionado, en la construcción, en el mobiliario y especialmente en sus ocupantes²³. En esta investigación, la contaminación de las muestras extraídas de los guantes de los manipuladores fue igual a la encontrada en las muestras del sistema de aire acondicionado, con excepción del número de UFC's (cinco colonias de estafilococos coagulasa negativos y una colonia de *Klebsiella* sp). Con base en esta metodología, no fue observada la presencia de hongos contaminantes, tal vez debido al tiempo de

exposición del estudio. No obstante, otros estudios ya han relatado la frecuencia de contaminación bacteriana en ambientes hospitalarios limpios. Muchos estudios han demostrado que la evaluación del nivel de contaminación en áreas consideradas de riesgo es muy importante para la prevención de infecciones²⁴.

Es importante señalar que el espacio físico de la farmacia de quimioterápicos analizada no obedecía a lo dispuesto en las RDCs 220/04 y 50/02, lo que puede contribuir a la contaminación del aire ambiente. En 2004, la Anvisa estableció los requisitos mínimos para la operación de los STA en el Reglamento Técnico previsto por la RDC 220/04. Estos requisitos abarcan la exigencia de que los STA tengan un sistema de garantía de calidad que incorpore las BPPTA y un efectivo control de calidad documentado y monitoreado. Ese sistema asegura la evaluación y el registro periódico de los puntos críticos del proceso, bien como la implementación de acciones correctivas y el perfeccionamiento de los procesos, de modo a asegurar la calidad de esos productos^{6,7}.

Esta investigación fue compartida con los farmacéuticos del Departamento de Oncología del hospital en cuestión, en donde se realizaron de inmediato cambios en los procedimientos operacionales estándares, adoptando, principalmente, la presencia de un asistente en el ambiente de manipulación para evitar las retiradas excesivas de la mano del manipulador de dentro de la CSB, bien como la desinfección de medicamentos y del aire acondicionado del ambiente limpiado con alcohol a 70%, minimizando de esta manera la contaminación microbiológica. No obstante, la validación de los procedimientos para la garantía de la asepsia de los productos es de gran importancia.

CONCLUSIÓN

En resumen, este estudio demostró la contaminación del ambiente y durante el proceso de manipulación especialmente por bacterias y hongos, que son potencialmente patógenos para individuos inmunocomprometidos.

Esos hallazgos, junto a los descritos por otros autores y por la legislación en vigor, sugieren la necesidad de un monitoreo continuado de la calidad microbiológica de los procesos, equipamientos y preparación ambiental de los agentes quimioterápicos, bien como de una validación de la asepsia y reestructuración del espacio físico, de acuerdo a las RDC's 50/02 y 220/04, con el objetivo de optimizar la terapia y minimizar los riesgos a la salud pública.

Serán necesarios otros estudios para evaluar el producto final y confirmar la contaminación como resultado de procesos de manipulación imprecisos y no validados.

APOYO FINANCIERO

Proyecto financiado por becas del Programa de Residencia Multiprofesional en Salud, vinculado al HUJBB/UFPA, Ministerio de Educación, Brasil.

Avaliação microbiológica do processo de manipulação de antineoplásicos em um hospital de referência no tratamento de câncer no Estado do Pará, Brasil

RESUMO

A Resolução RDC 220/04 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária estabelece os requisitos mínimos para o funcionamento dos serviços de terapia antineoplásica e enfatiza a importância de um sistema de garantia da qualidade que abranja as melhores práticas para a preparação da terapia antineoplásica. De acordo com os protocolos farmacêuticos, os produtos devem obedecer às especificações determinadas pelas normas da legislação oficial. A qualidade microbiológica do ambiente na preparação das drogas antineoplásicas é um fator essencial para que seja realizada com eficiência e segurança. A segurança dos pacientes depende da esterilidade do produto, pois eles são geralmente imunocomprometidos. O objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade microbiológica do processo de manipulação de drogas antineoplásicas em um hospital de referência no tratamento de câncer no Estado do Pará, Brasil. O material foi coletado da cabine de segurança biológica (CSB), de luvas de manipuladores e do sistema de ar-condicionado, por meio de swab de superfície e sedimentação espontânea. Os espécimes de bactéria e fungo foram identificados por procedimentos bioquímicos padrões, bem como por microcultura. Foram isoladas 31 unidades formadoras de colônias: 22 de amostras da CSB, seis do sistema de ar-condicionado e três de luvas de manipuladores. A maioria dos micro-organismos identificados nas amostras da CSB era de *Staphylococcus* e *Bacillus* sp. Foram encontrados *Staphylococcus* e *Klebsiella* sp nas luvas dos manipuladores e no sistema de ar-condicionado. Os resultados apresentados demonstraram uma contaminação microbiológica nos processos envolvidos na preparação de antineoplásicos. É necessário que se faça um monitoramento contínuo da qualidade microbiológica desses processos, dos equipamentos e do ambiente, e que seja feita a validação da assepsia e a reestruturação do espaço físico, para que sejam obedecidas as Resoluções RDC 50/02 e 220/04.

Palavras-chave: Antineoplásicos; Contaminação de Medicamentos; Boas Práticas de Manipulação; *Staphylococcus*; *Bacillus*; *Klebsiella*

Microbial evaluation of the handling of antineoplastic agents at a reference cancer treatment hospital in Pará State, Brazil

ABSTRACT

The Agência Nacional de Vigilância Sanitária RDC 220/04 sets minimum requirements for operating an antineoplastic therapy service, which emphasizes the importance of a quality assurance system that incorporates the best practices for the preparation of antineoplastic therapy. According to pharmacy protocols, pharmaceutical products must be of a quality that complies with specifications determined by official codes. The microbiological quality of the environment for the preparation of these medicines is a critical factor in achieving efficiency and safety. Patient safety depends on the sterility of the product because these patients are usually immunocompromised. The aim of this study was to assess the microbiological quality of the process of handling anti-cancer drugs at a reference cancer treatment hospital in Pará State, Brazil. Material was collected by surface swab and spontaneous sedimentation from the biological safety cabinet (BSC), the handlers' gloves and the air conditioning system. The bacteria and fungi were identified using standard biochemical procedures and microculture. We isolated 31 colony forming units: 22 were from samples from the BSC, six from the air conditioning system and three from the handler's glove. The majority of the microorganisms identified in the BSC samples were *Staphylococcus* and *Bacillus* sp. *Staphylococcus* and *Klebsiella* sp were found on the handlers' gloves and in the air conditioning system. These results showed microbiological contamination of processes involved in antineoplastic preparations. A continuous monitoring of microbiological quality of the processes, equipment and the environment is necessary as well as a validation of asepsis and restructuring of the physical space to conform to the RDC 50/02 and 220/04.

Keywords: Antineoplastic Agents; Drug Contamination; Good Manipulation Practices; *Staphylococcus*; *Bacillus*; *Klebsiella*.



REFERENCIAS

- 1 Cleton FJ. Chemotherapy: general aspects. In: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi H, editors. Oxford textbook of oncology. New York: Oxford University Press; 1995. vol. 1, p. 445-53.
- 2 Schneider PJ. Process validation. In: Buchanan EC, McKinnon BT, Scheckelhoff DJ, Schneider PJ, editors. Principles of sterile product preparation. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1995. p. 121-4.
- 3 Yamamoto CH, Pinto TJA, Meurer VM. Controle de qualidade microbiológico de produtos farmacêuticos, cosméticos e fototerápicos produzidos na Zona da Mata, Minas Gerais. Anais do 2º Congresso Brasileiro de Extensão Universitária; 2004 set 12-15; Belo Horizonte. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2004. p. 1-7.
- 4 Dalgo ML. Normatização farmacêutica em terapia nutricional. In: Waitzberg DL, editor. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 929-45.

- 5 Krämer I, Wenchel HM. Viability of microorganisms in antineoplastic drug solutions. *Eur J Hosp Pharm.* 1991 Jun;1:14-9.
- 6 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004. Aprova o regulamento técnico de funcionamento dos serviços de terapia antineoplásica. *Diário Oficial da União.* Brasília, 23 set. 2004.
- 7 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. *Diário Oficial da União,* 20 mar. 2002.
- 8 Pasquarella C, Pitzurra O, Sarno A. The index of microbial air contamination. *J Hosp Infect.* 2000 Dec;46(4):241-56.
- 9 Morais GR, Silva MA, Carvalho MV, Santos JGS, Dolinger EJO, Brito DD. Qualidade do ar interno em uma instituição de ensino superior brasileira. *Biosci J.* 2010 mar-abr;26(2):305-10.
- 10 Pharmaceutical inspection convention. Pharmaceutical inspection co-operation scheme: guide to good manufacturing practice for medicinal products. Geneva: PIC/S; 2004. 143 p.
- 11 Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr WC. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. São Paulo: Medsi; 2001. 1465 p.
- 12 Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr WC. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 6. ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2008. 1468 p.
- 13 European good manufacturing practices. Guide to manufacture of sterile medicinal products; 1997.
- 14 Neder RN. Microbiologia: manual de laboratório. São Paulo: Nobel; 1992. p. 25-6.
- 15 ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *Am J Health Syst Pharm.* 2000 Jun;57(12):1150-69.
- 16 Zanon U. Riscos infecciosos imputados ao lixo hospitalar: realidade epidemiológica ou ficção sanitária? *Rev Soc Bras Med Trop.* 1990 jul-set;23(3):163-70.
- 17 Gontijo Filho PP, Silva CRM, Kritski AL. Ambientes climatizados, portaria 3.523 de 28/8/98 do Ministério da Saúde e padrões de qualidade do ar de interiores do Brasil. *J Bras Pneumol.* 2000 set-out;26(5):254-8.
- 18 Andrade SI, Gontijo Filho PP, Melo GB. Análise microbiológica quantitativa e qualitativa do ar do centro cirúrgico durante realização de cirurgias cardíacas no hospital de clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. *Hor Ci.* 2010;3(2):1-19.
- 19 Maravich MD, Morgan B. Alkylating Agents. In: Kirkwood JM, Lotze MT, Yasko JM, editors. *Current Cancer Therapeutics.* 2. ed. Churchill Livingstone; 1996. p. 1-36.
- 20 Polliack A. A handbook of essential drugs and regimens in hematological oncology. Chur: Harwood Academic Publishers; 1991. 180 p.
- 21 Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA, Loveday HP, Haper PJ, Jones SRLJ, et al. Epic2: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect.* 2007 Feb;65 Suppl 1:S1-64.
- 22 Flores A. Appropriate glove use in the prevention of cross-infection. *Nurs Stand.* 2007 May;21(35):45-8.
- 23 World Health Organization. Indoor air quality: biological contaminants, report on a WHO meeting, Rautavaara, 29 August - 2 September 1988. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1990. 67 p.
- 24 Wanner H-U, Verhoeff A, Colombi A, Flannigan B, Gravesen S, Mouilleseaux A, et al. European collaborative action: environment & quality of life indoor air quality and its impact on man. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1993. 81 p. (Environment and quality of life, Report No. 12: Biological particles in indoor).

Recebido em / Recibido em / Received: 3/9/2011
Aceito em / Aceito em / Accepted: 4/12/2011