

Antineoplásicos parenterais: erros de medicação, riscos e práticas seguras na utilização

Os antineoplásicos são medicamentos usados principalmente no tratamento das neoplasias malignas. Eles interferem nos mecanismos de sobrevivência, proliferação e migração de células tumorais e saudáveis.¹ Por apresentarem índice terapêutico estreito, eles possuem alto potencial para causar eventos adversos, sendo que tanto a resposta terapêutica quanto sua toxicidade são relacionadas à concentração plasmática do fármaco e seu tempo de permanência no organismo.^{1,5} Dessa forma, são considerados medicamentos potencialmente perigosos, necessitando de alta vigilância em todas as etapas da sua utilização.⁶

Na prática clínica, o tratamento das neoplasias envolve o uso simultâneo de vários medicamentos (geralmente em esquemas terapêuticos), incluindo antineoplásicos e adjuvantes, com o objetivo de obter efeito terapêutico sinérgico com a menor toxicidade possível. Os esquemas de tratamento são planejados em ciclos terapêuticos, caracterizados pela administração de uma ou várias aplicações, repetidas em intervalos regulares (ex.: a cada 8 dias; a cada 21 dias).⁷ O esquema e o ciclo terapêutico dependem do tumor a ser tratado e variam conforme o protocolo de tratamento adotado.⁷⁻⁹

O cálculo da dose dos antineoplásicos precisa ser individualizado, considerando parâmetros laboratoriais e clínicos, como superfície corporal e tolerância às reações adversas.^{8,10,11} Doses baixas podem ocasionar falha terapêutica, enquanto a sobredose pode resultar em efeitos tóxicos, afetando sobretudo as células que se dividem mais rapidamente, como as células sanguíneas, da mucosa gastrointestinal e dermatológicas.^{1,12} Entre as consequências mais graves relacionadas à toxicidade estão a neutropenia grave, trombocitopenia, estomatite

grave, mucosite, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e neurotoxicidade.¹²

Os erros de medicação com antineoplásicos têm sido tema de publicações em vários países. Em uma revisão realizada em quatro clínicas de oncologia nos Estados Unidos, entre 2005 e 2006, a partir dos registros de 1.379 consultas ambulatoriais de pacientes com câncer, os autores encontraram 45 erros em 11.908 antineoplásicos prescritos (0,37%); a maior parte na etapa de administração.¹³ Os medicamentos mais envolvidos em erros foram a cisplatina, ciclofosfamida, doxorubicina lipossomal, mecloretamina, melfalano, mitoxantrona, vimblastina e vincristina.¹⁴ Outros estudos demonstram o problema da alta gravidade potencial associada a estes erros.^{15,16} Baseados nas notificações voluntárias no *FDA's Adverse Event Reporting System*, entre 1993 e 1998, Phillips *et al* (2001) revelaram que os erros com antineoplásicos correspondiam à segunda causa mais comum de erros de medicação fatais.¹⁵ Em 2007, um estudo realizado pela *National Patient Safety Agency (NPSA)* no Reino Unido confirmou os antineoplásicos entre os cinco grupos de medicamentos com maior número de erros de medicação com desfecho fatal ou dano grave ao paciente.¹⁶

A complexidade da terapia antineoplásica contribui com a elevada taxa de erros e gravidade acentuada, e todas as etapas do processo de medicação, da prescrição ao preparo e administração, devem ser alvo de atenção e cuidado. No entanto, os erros de prescrição se destacam pelo potencial de causar danos mais graves.^{2,17,18} A prática comum do uso de abreviaturas e siglas na descrição de esquemas terapêuticos (ex.: uso de FAC para fluorouracil + doxorubicina + ciclofosfamida) e de medicamentos (ex.: MTX para metotrexato), e a seme-

lhança no som e na grafia do nome de alguns deles (ex.: vimblastina / vincristina), podem favorecer a ocorrência desse tipo de erro.^{2,4,11}

Outra importante causa de erro relatada na literatura, e associada a danos graves e fatais, é a administração equivocada de antineoplásicos por via intratecal em doses superiores às recomendadas para esta via, ou de medicamentos para uso exclusivamente endovenoso.^{11,19,20} A via intratecal é recomendada para tratamento de tumores no sistema nervoso central, pois permite a utilização de doses menores que a via endovenosa, aumentando a exposição direta do tecido acometido ao fármaco e reduzindo a toxicidade sistêmica. Dentre os medicamentos mais usados por esta via estão o metotrexato e a citarabina.^{19,20} Os efeitos tóxicos da administração equivocada de antineoplásicos pela via intratecal estão relacionados à toxicidade neurológica, incluindo aracnoidite química aguda, convulsões, lesões na medula espinhal e encefalopatia.²⁰ A administração de vincristina é o erro mais frequente envolvendo essa via, e, na maioria dos casos, o desfecho clínico é fatal. Dada a importância dos erros com esse fármaco, na próxima edição do Boletim ISMP Brasil, serão abordados os erros associados à sua administração e práticas seguras para evitá-los.¹⁹

Ações voltadas para prevenir e reduzir erros de medicação associados à terapia antineoplásica devem ser planejadas e implantadas. Nos quadros a seguir, são apresentadas recomendações gerais para seu uso seguro, bem como exemplos de erros de medicação notificados, riscos associados e práticas seguras para preveni-los.

Coordenadores: Elaine de Andrade Azevedo; Tânia Azevedo Anacleto.

Corpo Editorial: Elaine de Andrade Azevedo; Emília Vitória da Silva; Lídia Freitas Fontes; Mariana Martins Gonzaga do Nascimento; Mário Borges Rosa; Priscila Oliveira Fagundes; Tânia Azevedo Anacleto.

Revisores: Camila Paranhos Martins; Edson Perini; Graziela Gomes Baptista Moreno; Nathália Pires Barbosa.

Copyright 2014. ISMP Brasil – Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução deste boletim por quaisquer meios ou processos existentes, especialmente programas de computador, internet, material gráfico, impressão, microfilmagem, fotografia, bem como a inclusão dos artigos em qualquer outro material que não seja do ISMP Brasil sem a prévia autorização dos editores, por escrito.

Av. do Contorno, 9215 - sl 502 - Prado - CEP 30110-063 - Belo Horizonte - Minas Gerais | Tel.: 55 31 3016-3613 | www.ismp-brasil.org | E-mail: ismp@ismp-brasil.org

RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA USO SEGURO DE ANTINEOPLÁSTICOS POR VIA PARENTERAL

- Elaborar protocolos de quimioterapia especificando dose usual, via de administração compatível, tempo de infusão, sequência adequada de administração dos medicamentos, reações adversas esperadas e sinais e sintomas de alerta para detecção dos eventos adversos graves.
- Implantar programa de educação permanente para profissionais da equipe multidisciplinar de terapia antineoplásica e aperfeiçoar a comunicação entre estes, realizando reuniões periodicamente.⁹
- Realizar o manejo (preparo e administração) de antineoplásicos somente por profissionais treinados e especializados. Na administração intratecal, é recomendado que o procedimento seja realizado por profissionais experientes e formalmente autorizados.^{19,20}
- Realizar dupla checagem (duplo *check*) independente em todas as etapas do processo de uso dos antineoplásicos considerando-se como critérios mínimos a identificação do paciente, medicamento, dose e via de administração, sobretudo no caso de administração por via intratecal.¹⁹
- Implantar processo de validação da prescrição de antineoplásicos por farmacêutico.^{5,21-23}
- Implantar sistema de monitoramento e investigação de reações adversas a antineoplásicos, especialmente no caso de medicamentos novos e de reações raras.²⁴
- Implantar sistema informatizado de prescrição com suporte clínico.^{22,23}
- Proibir a prescrição verbal de antineoplásicos.⁹
- Armazenar medicamentos antineoplásicos com nomes ou embalagens semelhantes em locais separados, distantes uns dos outros, e bem sinalizados. Utilizar letras maiúsculas e negrito para destacar partes diferentes de nomes semelhantes.²⁵
- Não utilizar abreviaturas que possam confundir a interpretação da prescrição (ex.: MTX para metotrexato).^{9,26}
- Utilizar embalagens e rótulos distintos para identificar medicamentos a serem administrados por via endovenosa e intratecal.^{19,20}
- Programar a administração de quimioterapia por via intratecal em local, dia e horário diferentes da quimioterapia por via endovenosa. Caso não seja possível, os medicamentos por via intratecal devem ser dispensados somente após os demais medicamentos terem sido administrados.^{19,20}
- Verificar os ‘*nove certos*’ antes da administração da quimioterapia: medicamento certo, na dose, via, hora e forma farmacêutica certas, administrado para o paciente certo, por um profissional treinado e com conhecimento sobre a ação do medicamento e que monitore seu efeito após a administração (resposta certa), realize o registro adequadamente (registro certo) e esteja apto a orientar o paciente (orientação certa).²⁶
- Compartilhar as experiências de erro ou quase erro, realizar análise de causa raiz e desenvolver Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA), para identificar os pontos vulneráveis dos processos de trabalho e direcionar as estratégias para prevenção de erros.
- Informar ao paciente todo o esquema terapêutico e procedimentos prescritos para que ele fique alerta e ajude a evitar possíveis erros.⁹

EXEMPLO DE ERRO DE MEDICAÇÃO	CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA E RISCOS ASSOCIADOS	PRÁTICAS SEGURAS RECOMENDADAS
<p>Paciente em tratamento com protocolo que prevê o uso de gencitabina e cetuximabe no primeiro dia, oxaliplatina no segundo dia e cetuximabe no oitavo dia teve a sequência do tratamento alterada. Os medicamentos do primeiro e segundo dia foram administrados corretamente. Porém, no oitavo dia, a farmácia preparou e a enfermagem administrou novamente o esquema do primeiro dia e do segundo dia. O paciente tolerou as doses de quimioterapia sem apresentar reações indesejáveis.²⁷</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Erro na sequência de administração dos medicamentos do mesmo esquema terapêutico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Registrar adequadamente, na prescrição, os medicamentos já administrados no ciclo, anotando dia, horário e responsável pela manipulação e dispensação (na cópia da farmácia) e pela administração (na cópia da enfermagem). • Realizar dupla checagem (duplo <i>check</i>) independente antes da administração de medicamentos antineoplásicos.¹⁹ • Implantar processo de verificação da administração de medicamentos por meio de código de barras associado ao sistema informatizado de prescrição.
<p>Paciente com câncer metastático de ovário apresentava prescrição escrita da seguinte forma: “cisplatina 100 mg/m² infusão endovenosa contínua, dias 1 a 4”. O farmacêutico dispensou e a enfermagem administrou uma dose de 100 mg/m² por dia durante 4 dias. Após alguns dias em UTI, a paciente foi a óbito.⁹</p> <p>Observação: a dose usual de cisplatina para este protocolo de tratamento é de 100 mg/m² por ciclo, via endovenosa, ou seja, 25 mg/m²/dia durante 4 dias.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrição inadequada e confusa. • Desconhecimento da posologia do medicamento conforme protocolo de tratamento utilizado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estabelecer os limites de dose máxima para cada 24 horas, e por ciclo, para os antineoplásicos em protocolos de quimioterapia padronizados pela equipe multidisciplinar.⁹ • Elaborar, divulgar e garantir fácil acesso a tabelas contendo as informações básicas dos protocolos de quimioterapia, como dose diária máxima de medicamentos, via, tempo e sequência de administração. • Especificar, na prescrição, a dose diária e a data de administração de cada medicamento no caso de ciclos de mais de um dia. • Definir o procedimento de avaliação e autorização que deverá ser executado antes do preparo e dispensação de medicamentos quando sua dose exceder os limites estabelecidos nos protocolos.⁹
<p>O médico esqueceu-se de prescrever o anti-histamínico clemastina para um paciente em uso de doxorrubicina, ciclofosfamida e docetaxel. Este apresentou reações alérgicas, sendo necessária a prescrição de medicamento anti-histamínico para controle dos sinais e sintomas.²⁷</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Omissão de medicamento adjuvante. 	<ul style="list-style-type: none"> • Elaborar protocolos para a prescrição de medicamentos adjuvantes na pré e pós-quimioterapia.^{21,28} • Incorporar os esquemas de pré-quimioterapia padronizados no sistema informatizado de prescrição ou nas prescrições pré-digitadas.^{18,22,27} • Implantar processo de validação da prescrição de antineoplásicos pelo farmacêutico.^{5,21,23}
<p>Paciente internado para tratamento de câncer de esôfago foi a óbito após receber infusão de fluorouracila. Após investigação das causas da morte, constatou-se um erro de cálculo durante a programação da bomba de infusão, que havia sido programada para infundir o medicamento em 4 horas em vez de 4 dias, como prescrito.²⁹</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Programação incorreta da bomba de infusão. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estabelecer limites para tempo de infusão e via de administração adequada de acordo com a dose.⁹ • Utilizar bombas de infusão inteligentes com limites de doses durante a infusão de fluorouracila.³⁰ • Realizar dupla checagem (duplo <i>check</i>) independente da programação da bomba de infusão antes do início da administração de medicamentos antineoplásicos.¹⁹ • Afixar etiqueta de alerta nas soluções contendo antineoplásicos que devem ser administradas por bomba de infusão, indicando o tempo mínimo para infusão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bittencourt HNS, Ribeiro AFT, Neuenschwander LC. Antineoplásicos. In: Fuchs FD, Wannmacher L (ed). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 646-84.
2. Santell JP, Protzel MM, Cousins D. Medication Errors in Oncology Practice. *US Pharm*. 2004;29:04.
3. Market A, Thierry V, Kleber M, et al. Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in-and outpatient treatment. *Int J Cancer*. 2009;124:722–728.
4. Livinalli A. Erros de Medicação em Oncologia. *Revista Onco*. 2012;2(10):22-27.
5. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on preventing medication errors with chemotherapy and biotherapy. ASHP. 2014. Disponível em <https://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/MedMisGdlAntineo.aspx>. Acesso em 12 out 2014.
6. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos Potencialmente Perigosos. *Boletim ISMP Brasil*. 2013;2(1):1-3. Disponível em: http://www.boletimismpbrasil.org/boletins/pdfs/boletim_ISMP_13.pdf. Acesso em: 17 ago 2014.
7. Ministério da Saúde. Sistema de Informação Ambulatorial do SUS. Oncologia: Manual de Bases Técnicas. 14ª edição. Brasília, 2013.
8. Fyhr A, Akselsson R. Characteristics of medication errors with parenteral cytotoxic drugs. *Eur J Cancer Care*. 2012;21:606–613.
9. Cohen MR. Preventing medication errors in cancer chemotherapy. In: Cohen MR (ed.). *Medication errors*. Washington: American Pharmaceutical Association, 2006. 445-468.
10. Cajaville G, Tamés M, Liceaga G. Errores de medicación en oncología. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*: 313-324. Disponível em sefh.es/bibliotecavirtual/erroresmedicacion/028.pdf. Acesso em 14 out 2014.
11. Carrington C, Stone L, Koczwarra B, et al. Guidelines for the safe prescribing, dispensing and administration of cancer chemotherapy. *Clinical Oncological Society of Australia*. 2008.
12. Hutchinson TA, Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village; 2014. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian?partner=true>. Acesso em: 17 ago 2014.
13. Walsh KE, Dodd KS, Seetharaman K, et al. Medication errors among adults and children with cancer in the outpatient setting. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):891-896.
14. García JLS, Pérez ML, González JG, et al. Sistema integrado de prevención de errores en el proceso de utilización de medicamentos en oncología. *Rev Cubana Farm*. 2007;41(2).
15. Phillips J, Beam S, Brinker A, et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58(19):1835-1841.
16. National Patient Safety Agency. National Reporting and Learning Service. Safety in doses. Improving the use of medicines in the NHS. Learning from National Reporting. 2009. Disponível em: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=61625>. Acesso em: 25 ago 2014.
17. Barber N, Rawlins M, Dean FB. Reducing prescribing error: competence, control, and culture. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(1):i29-i32.
18. Ranchon F, Moch C, You B, et al. Predictors of prescription errors involving anticancer chemotherapy agents. *Eur J Cancer*. 2012;48:1192-1199.
19. Scalzone M, Coccia P, Cerchiara G, et al. Errors involving patients receiving intrathecal chemotherapy. *J Chemother*. 2010; 22(2):83-87.
20. Gilbar PJ. Intrathecal chemotherapy. Potential for medication error. *Cancer Nurs*. 2014;37(4):299-309.
21. Clinical Oncological Society of Australia. Guidelines for the safe prescribing, supply and administration of cancer chemotherapy. 2008. Disponível em: https://www.cosa.org.au/media/1093/cosa_guidelines_safeprescribingchemo2008.pdf. Acesso em 10 out 2013.
22. Velo GP, Minuz P. Medication errors: prescribing faults and prescription errors. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):624-628.
23. Safe Administration of Systemic Cancer Therapy. Part 1: Safety During, 2012. <https://www.google.com.br/?gfe_rd=cr&ei=q_ODU6f6Ecjd8gf9soGQAw#q=safe%20administration%20of%20systemic%20cancer%20therapy>. Acesso em 14 out 2014.
24. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia. Guia para notificação de reações adversas em oncologia. 2011. Disponível em <http://www.sobrafo.org.br/site/public/docs/ATT00373.pdf>. Acesso em 14 out 2014.
25. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Nomes de medicamentos com grafia ou som semelhantes: como evitar os erros? *Boletim ISMP Brasil*. 2014;3(1):1-3. Disponível em: http://www.boletimismpbrasil.org/boletins/pdfs/boletim_ISMP_23.pdf. Acesso em: 17 ago 2014.
26. Ministério da Saúde. Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos. Brasília; 2014. Disponível em: <http://proqualis.net/sites/proqualis.net/files/000002490IQmWD8.pdf>. Acesso em: 9 maio 2014.
27. Market A, Thierry V, Kleber M, et al. Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: Strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in-and-out patient treatment. *Int J Cancer*. 2009;124:722–728.
28. Neus MN, Polovich M, McNiff K, et al. American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration safety standards including standards for the safe administration and management of oral chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2013;9(2s):5s-13s. <http://qopi.asco.org/Documents/2013updatedoralstandards.pdf>. Acesso em 30 maio 2014.
29. White R, Cassano-Piché A, Fields A, et al. Intravenous chemotherapy preparation errors: Patient safety risks identified in a pan-Canadian exploratory study. *Oncol Pharm Pract*. 2014;20:40.
30. Institute for Safe Medication Practice. ISMP Medication Safety Alert. Acute care. Smart pump custom concentrations without hard “low concentration” alerts. 2012;17(4):1-3. <https://www.ismp.org/newsletters/acute-care/showarticle.aspx?id=16>. Acesso em 14 out 2014.