

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Universidade Técnica de Lisboa
Instituto Superior Técnico



**Sistemas de Gestão da Qualidade em Farmácia
Hospitalar: Oncologia**

Sara Isabel de Almeida Gato

I MESTRADO EM ENGENHARIA FARMACÊUTICA

Lisboa

2010

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Universidade Técnica de Lisboa
Instituto Superior Técnico



**Sistemas de Gestão da Qualidade em Farmácia
Hospitalar: Oncologia**

I MESTRADO EM ENGENHARIA FARMACÊUTICA

**Dissertação orientada pelo Doutor Rogério Sá Gaspar, Professor Catedrático da
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, e pela Dra. Fátima Falcão,
Assistente Convidada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa**

O conteúdo desta publicação é da exclusiva responsabilidade da autora
Sara Isabel de Almeida Gato

Lisboa

2010

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Rogério Sá Gaspar e à Dra. Fátima Falcão, orientadores desta dissertação, pela sua disponibilidade, apoio e interesse na sua realização.

À Administração do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental pela possibilidade de poder realizar o trabalho no Hospital de S. Francisco Xavier.

A todos os profissionais dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de S. Francisco Xavier, e em especial à Dra. Patrícia Cavaco, pela disponibilidade e apoio durante a fase da recolha de dados para a realização do trabalho.

Aos meus colegas da Área Científica de Farmácia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, pela sua compreensão sempre que houve necessidade de me ausentar, para a conclusão da dissertação.

Aos meus familiares mais chegados, em especial ao meu marido, pela sua colaboração e apoio no desenvolvimento deste trabalho.

Resumo

A implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade nos Serviços Farmacêuticos ainda não está muito documentada, mas temos vindo a assistir a um aumento da sua implementação nos serviços de saúde de forma a contribuir para melhorar o seu desempenho. A Norma ISO 9001:2008 especifica os requisitos para um Sistema de Gestão de Qualidade numa organização e é uma das normas mais utilizadas mundialmente. O processo de preparação de medicamentos citotóxicos em ambiente hospitalar apresenta requisitos específicos devido à sua natureza potencialmente tóxica, a qual se deve à sua capacidade de se ligarem activamente ao DNA, RNA e proteínas e à ausência de especificidade, actuando também sobre as células normais. Por esta razão, certos efeitos adversos de curta e até de longa duração são sentidos não só pelos doentes como também pelos profissionais de saúde que preparam e administram estes medicamentos. Neste contexto, a certificação da preparação de medicamentos citotóxicos ajudará a cumprir os requisitos das Boas Práticas de Fabrico, as quais representam um papel importante na garantia da qualidade das preparações e na segurança dos profissionais de saúde. De forma a verificar esta hipótese, foi realizado um estudo de caso no Hospital de S. Francisco Xavier – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, com o objectivo geral de avaliar a importância da existência de um Sistema de Gestão da Qualidade na adequação dos procedimentos e metodologias utilizadas na manipulação de medicamentos citotóxicos em Farmácia Hospitalar.

Verificou-se que os Serviços Farmacêuticos do Hospital em estudo possuem um Manual de Qualidade com procedimentos aprovados pela Gestão, que a rotatividade dos profissionais é adequada e que é realizada uma dupla confirmação em diversos pontos do circuito de preparação de medicamentos citotóxicos. No entanto, alguns dos requisitos das Boas Práticas de Fabrico para a manipulação de medicamentos citotóxicos em Farmácia Hospitalar ainda não são cumpridos, como a verificação das pressões na zona limpa, a utilização de luvas para manipulação dos frascos fora da área limpa, a validação da limpeza para remoção da contaminação química e o controlo de qualidade do produto final. Estas não conformidades podem comprometer a qualidade da preparação final e a saúde dos profissionais envolvidos na manipulação destes medicamentos. De acordo com estas observações propôs-se a instalação de um barómetro na zona limpa, a utilização de luvas em todas as etapas do circuito dos medicamentos citotóxicos no Hospital, a aquisição de um espectrofotómetro UV-Visível para análise do produto final, bem como a redefinição do circuito de entrada e saída de produtos na sala limpa. Foi ainda proposto a realização de reuniões multidisciplinares com vista à melhor integração de todos os profissionais neste processo e como ferramenta de detecção de possíveis erros. De forma a melhorar o processo, foram também criados alguns indicadores de qualidade, que permitem avaliar a conformidade e a eficiência da preparação de medicamentos citotóxicos.

Palavras-chave: medicamentos citotóxicos; sistemas de gestão da qualidade; boas práticas de fabrico

Abstract

Quality Management System implementation in Pharmaceutical Services is not yet well documented, but we have been witnessing an increase in its implementation in health services in order to help improve their performance. ISO 9001:2008 specifies requirements for a Quality Management System in an organization and is one of the more used worldwide. The process of preparation of cytotoxic drugs in hospitals has specific requirements due to its potential toxicity, which is due to its ability to actively bind to DNA, RNA and proteins and the lack of specificity, acting also on normal cells. For this reason, certain adverse effects of short and long term to be felt not only by patients but also by health professionals who prepare and administer these drugs. In this context, certification of the preparation of cytotoxic drugs process will help meet the requirements of Good Manufacturing Practices, which play an important role in ensuring the quality of preparations and security of health professionals. In order to verify this hypothesis, we performed a case study at the Hospital S. Francisco Xavier – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, with the objective of assessing the importance of a Quality Management System in the adequacy of procedures and methodologies used in the handling of cytotoxic drugs in hospital pharmacy.

It was found that the Pharmaceutical Services of the Hospital in the study have a quality manual with procedures approved by management, that the rotation of personnel is adequate and that a double check is held in various parts of the circuit for the preparation of cytotoxic drugs. However, some of the requirements of Good Manufacturing Practice for handling cytotoxic drugs in hospital pharmacy are not met, such as checking the pressure in the clean area, wearing gloves for handling the bottles out of the clean area, the validation of cleaning to remove chemical contamination and quality control of the final product. These non-conformities may compromise the quality of the final preparation and the professionals' health involved in handling these products. According to these observations we proposed the installation of a barometer the clean area, wearing gloves at all stages of the circuit of cytotoxic drugs in hospital, the purchase of a UV-VIS spectrophotometer to analyze the final product, as well as resetting the input and output circuit of products in a clean room. It was also proposed to carry out multidisciplinary meetings with a view to better integration of all professionals in this process and as a tool to detect possible errors. In order to improve the process, some quality indicators for assessing compliance and effectiveness of the preparation of cytotoxic drugs were also created.

Keywords: cytotoxic drugs; quality management systems, good manufacturing practices

Índice Geral

Agradecimentos	1
Resumo.....	2
Abstract.....	3
Índice Geral.....	4
Lista de Siglas.....	6
1. Introdução	7
1.1. Medicamentos Citotóxicos	8
1.1.1. Classificação dos Medicamentos Citotóxicos	9
1.2. Exposição Ocupacional a Medicamentos Citotóxicos	13
1.2.1. Fontes e indicadores de exposição ocupacional.....	14
1.3. Preparação de Medicamentos Citotóxicos	17
1.3.1. Recomendações para a preparação de Medicamentos Citotóxicos.....	17
1.3.2. Erros de preparação relacionados com Medicamentos Citotóxicos	23
1.3.3. Custos associados aos Medicamentos Citotóxicos.....	26
1.2 Sistemas de Gestão da Qualidade.....	28
1.2.1. Qualidade em Saúde	28
1.2.2. O processo de Certificação	28
1.2.3. ISO 9001:2008 – Requisitos para um Sistema de Gestão da Qualidade	30
1.2.4. A ISO 9001:2008 nos serviços de saúde.....	33
1.2.5. Integração do SGQ com as Boas Práticas de Fabrico.....	35
2. Objectivos	39
2.1. Objectivo geral.....	39
2.2. Objectivos específicos	39
3. Metodologia.....	40
3.1. Estudo de Caso	40
3.2. Selecção do Caso: Serviços Farmacêuticos do H.S. Francisco Xavier – CHLO	41
3.3. Recolha de Dados	42
3.3.1. Observação.....	43

3.3.2. Inquérito por questionário	43
3.3.3. Auditoria	44
3.4. Tratamento de Dados	45
3.5. Validade Externa ou Generalizações	45
3.6. Validade Interna.....	45
3.7. Limitações.....	46
4. Apresentação e Discussão de Resultados	47
4.1. Caracterização da Instituição	47
4.1.1. Instalações e Equipamento de Protecção Colectivo	48
4.1.2. Vestuário e Equipamento de Protecção Individual.....	50
4.2. Adequação das metodologias, equipamentos e procedimentos utilizados na preparação de Medicamentos Citotóxicos	52
4.2.1. Limpeza e desinfecção	54
4.2.2. Preparação de medicamentos citotóxicos	57
4.3. Influência da implementação de um SGQ	61
4.4. Propostas de melhoria	64
4.4.1. Instalações	64
4.4.2. Adequação dos Indicadores de Qualidade	67
4.4.3. Custos Associados às propostas de melhoria	69
5. Considerações Finais	70
6. Referências Bibliográficas	73
7. Bibliografia	83
Apêndices	i
Apêndice I: Grelha de Observação.....	ii
Apêndice II: Avaliação da Preparação de Medicamentos Citotóxicos.....	vii
Apêndice III: <i>Checklist</i> de Auditoria	xvii

Lista de Siglas

ASHP – Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde, do inglês *American Society of Health-System Pharmacists*

CFALV – Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical

CHLO – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

EPI – Equipamento de protecção individual

GC – Cromatografia Gasosa, do inglês *Gas Chromatography*

GMP – Boas Práticas de Fabrico, do inglês *Good Manufacturing Practices*

HSFX – Hospital de S. Francisco Xavier

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, do inglês *High Performance Liquid Chromatography*

IARC – Agência Internacional para a Investigação sobre o Cancro, do inglês *International Agency for Research on Cancer*

ISO – Organização Internacional de Normalização, do inglês *International Organization for Standardization*

ISOPP – Sociedade Internacional de Profissionais de Farmácia Oncológica, do inglês *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*

MS – Espectrometria de Massa, do inglês *Mass Spectrometry*

NIOSH – Instituto Nacional de Segurança Ocupacional, do *National Institute for Occupational Safety*

OSHA – Organização para a Segurança e Saúde Ocupacionais, do inglês *Occupational Safety and Health Administration*

PIC – Convenção de Inspeção Farmacêutica, do inglês *Pharmaceutical Inspection Convention*

PIC/S – Convenção de Inspeção Farmacêutica e o Programa de Cooperação de Inspeção Farmacêutica, do inglês *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*

SF – Serviços Farmacêuticos

SGQ – Sistema de gestão da qualidade

TDT – Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica

UV – Ultravioleta

1. Introdução

A implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) em Unidades de Cuidados de Saúde, nas quais os Serviços Farmacêuticos (SF) estão incluídos, é cada vez mais frequente. A qualidade dos serviços e produtos que resultam destas instituições foi uma preocupação do Alto-Comissariado da Saúde ao desenvolver um Plano Nacional de Saúde para 2011-2016, na continuação do plano actual, que foca a importância da melhoria contínua da qualidade e do desempenho dos serviços de saúde.¹

Os SF asseguram um vasto conjunto de actividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares, entre as quais, a preparação e manipulação de medicamentos citotóxicos. Estes medicamentos constituem um grupo farmacoterapêutico que interfere por vários mecanismos de acção com os ácidos nucleicos, levando à destruição celular.² Estes agentes terapêuticos são preparados diariamente em Unidades Hospitalares, e posteriormente usados no tratamento de várias doenças, nomeadamente neoplasias.

Cada vez mais o recurso a estes medicamentos no tratamento da doença oncológica, e a sua utilização em outros tipos de patologias, por virtude do desenvolvimento do conhecimento médico, veio incrementar de modo significativo a exposição dos profissionais de saúde. Assim, crescem os potenciais riscos para a saúde derivados desta exposição e ganha importância a necessidade de caracterização do risco e de desenvolvimento do conhecimento dos efeitos sobre a saúde dos trabalhadores. A toxicidade destes medicamentos sobre o organismo dos indivíduos expostos manifesta-se a níveis diversos com gravidades distintas, incluindo efeitos do tipo irritante das mucosas, reacções alérgicas, ao nível do rim, fígado e aparelho cardiovascular. Os fármacos disponíveis não são específicos para as células neoplásicas pelo que, com frequência, lesam os tecidos normais. Estão ainda relacionados com efeitos adversos como a mutagénese, a teratogénese e a carcinogénese.³

Apesar da utilização de equipamentos de protecção colectivos e individuais, os profissionais envolvidos na manipulação destes fármacos, nomeadamente os Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), Farmacêuticos e Enfermeiros, podem estar expostos de forma significativa a este factor de risco.³ Estudos realizados demonstraram que a maioria das superfícies das áreas de trabalho em que os citotóxicos são manipulados está contaminada promovendo o contacto com a pele e eventual absorção.⁴ No que concerne à exposição por via aérea, esta tem sido pouco estudada, mas julga-se poder ser uma realidade e contribuir de forma significativa para a dose absorvida.⁵

Embora ainda insuficiente, a investigação desenvolvida tem-se centrado na necessidade de desenvolver conhecimento não só sobre os efeitos para a saúde mas também na necessidade de criação de medidas e programas de prevenção e vigilância da saúde.

Entidades internacionais têm mostrado uma grande preocupação em criar normas, a partir das *Good Manufacturing Practices* (GMP), direccionadas para os serviços de saúde, como a versão elaborada pela *Pharmaceutical Inspection Convention* (PIC), que possam ser adoptadas quer pelos profissionais de Farmácia quer pelos próprios Hospitais, de forma a minimizar estes efeitos para a saúde mantendo as características dos medicamentos. Uma vez que os Hospitais possuem estruturas, instalações e até suportes financeiros diferentes, estas normas, integradas num SGQ, visam uma harmonização dos procedimentos de forma a facilitar a avaliação do risco, minimizando os efeitos para a saúde dos profissionais e alterações do próprio medicamento.

1.1. Medicamentos Citotóxicos

O cancro é uma das principais causas de morte no mundo e o número total de casos a nível mundial está a aumentar, sendo uma das razões apontadas para isso, o aumento e envelhecimento da população global. Prevê-se um aumento em 45% do número global de mortes por doença oncológica até 2030, o que significa que os 7,9 milhões que ocorreram em 2007 passarão a 11,5 milhões em 2030, tendo já em linha de conta o declínio das taxas de mortalidade para alguns tipos de cancro em países com recursos para os combater. Na maioria dos países desenvolvidos, o cancro é a segunda maior causa de morte depois das doenças cardiovasculares, verificando-se paralelamente um aumento da sua incidência também nos países em desenvolvimento.⁶ São diferentes os factores de risco que têm sido associados ao desenvolvimento de cancro, como os estilos de vida pouco saudáveis, a exposição ao amianto ou carcinogéneos ambientais em profissionais, a radiação e algumas infecções (como a hepatite B ou a infecção pelo papiloma vírus humano).⁶ Em consequência desta situação, irá assistir-se a um aumento do número de novos fármacos a ser desenvolvidos para tratar o cancro e a uma crescente complexidade da combinação de quimioterapia, o que por sua vez levará a um aumento no número de profissionais de saúde expostos a estes fármacos, mais do que a estimativa actual de 5,5 milhões de trabalhadores por ano.^{7, 8} Assim, aumentam os potenciais riscos para a saúde derivados da exposição e ganham importância a necessidade de caracterização do risco e de desenvolvimento do conhecimento dos efeitos sobre a saúde dos trabalhadores.

Os citotóxicos são medicamentos que se encontram em uso clínico há décadas e são de grande importância no tratamento do cancro e de outras patologias. Com cerca de 100 fármacos actualmente em uso e muitos outros em desenvolvimento, a quimioterapia tem sido bastante importante na melhoria da qualidade de vida dos doentes e na cura de um número cada vez maior de diferentes tipos de cancro.⁸ Os fármacos citotóxicos ou citostáticos, também conhecidos como antineoplásicos, são utilizados no tratamento de neoplasias malignas quando a cirurgia ou a radioterapia não são possíveis ou se mostraram ineficazes, ou ainda como adjuvantes da cirurgia ou da radioterapia como tratamento inicial. Podem ainda ser utilizados com sucesso no tratamento de alguns tipos de neoplasias ou, noutros casos, como abordagem paliativa dos sintomas ou como meio de prolongar a vida do doente, ou a sua qualidade de vida.⁹

O facto de actuarem através de uma cinética de primeira ordem, ou seja, uma determinada dose de fármaco lesa uma proporção constante da população celular e não um número constante de células, justifica em parte, a dificuldade de obter a remissão total de um tumor, utilizando a quimioterapia. A resistência à quimioterapia é outro problema que deve ser tido em conta quando se utiliza este tipo de fármacos. Em muitos casos os mecanismos de resistência envolvem alterações a nível genético por parte das células neoplásicas, podendo resultar em resistência a um determinado fármaco ou a múltiplos fármacos.⁹

1.1.1. Classificação dos Medicamentos Citotóxicos

Os medicamentos citotóxicos podem ser genericamente classificados de acordo com a sua actividade em relação ao ciclo celular em medicamentos específicos de fase e inespecíficos de fase. Os medicamentos específicos de fase apenas são eficazes se estiverem presentes na célula neoplásica durante uma determinada fase do ciclo celular. Acima de um determinado nível de dosagem, aumentos adicionais na dose do medicamento não resultará em maior destruição celular. No entanto, se a concentração do medicamento for mantida por um período de tempo, um maior número de células estarão na fase fatal específica do ciclo celular e serão destruídas, sendo por isso mais eficazes nos tumores em que há uma grande percentagem de células em divisão. Incluem-se neste grupo os inibidores mitóticos (alcalóides da Vinca) e os antimetabolitos. Os medicamentos não específicos de fase, como os agentes alquilantes, platinas, nitrosureias e antibióticos, são fármacos activos em tumores com grande massa tumoral, com fracção de crescimento e índice mitótico baixos.¹⁰

Os medicamentos citotóxicos podem também ser classificados de acordo com o seu mecanismo de acção em agentes alquilantes, antibióticos, antimetabolitos, inibidores

mitóticos e outros agentes citotóxicos.¹¹ Estes mecanismos de acção estão esquematicamente referidos na Figura 1. Os agentes alquilantes (Figura 1-1) actuam por estabelecerem ligações covalentes (alquilação) com várias substâncias nucleofílicas. Os agentes bifuncionais, isto é, com duas cadeias alquilantes (como as mostardas nitrogenadas, por exemplo) estabelecem reacções cruzadas entre as duas cadeias dos ácidos nucleicos ou entre um ácido nucleico e uma proteína, de onde resulta a sua interferência na síntese de DNA, de RNA e das proteínas. Os antibióticos antineoplásicos (Figura 1-2) em uso clínico constituem um grupo de substâncias obtidas por triagem dos produtos de microrganismos do solo. A sua capacidade de se ligarem ao à dupla cadeia de DNA é responsável pela sua actividade biológica e citotóxica, uma vez que a transcrição do DNA pela RNA polimerase é bloqueada. Os antimetabolitos (Figura 1-3) são agentes antineoplásicos estruturais e quimicamente semelhantes aos compostos naturais necessários para a síntese das purinas, pirimidinas e ácidos nucleicos. Interferem com a síntese do DNA porque inibem enzimas necessárias para a regeneração do ácido fólico ou para a activação das purinas e pirimidinas ou incorporam-se, eles próprios ou metabolitos deles derivados, nas moléculas de DNA. Os alcalóides da Vinca (Figura 1-4) são substâncias quimicamente complexas derivadas da Vinca rósea. Ligam-se com elevada afinidade a proteínas microtubulares, originando a paragem da mitose celular em metáfase.^{9, 10, 12}

Dada a natureza destes agentes e a capacidade de muitos deles se ligarem activamente ao DNA, RNA e proteínas, seria de esperar que muitos deles fossem mutagénicos e carcinogénicos. Apesar do seu importante papel no tratamento e cura do cancro, a quimioterapia pode causar outros tipos de neoplasias. Estudos de acompanhamento de doentes com cancro da mama tratados com ciclofosfamida, epirrubicina e fluorouracilo identificaram um risco absoluto de 1,7% destes doentes desenvolverem leucemia.¹³ Se os doentes que são tratados com quimioterapia estão em risco de desenvolver neoplasias secundárias, os profissionais de saúde que preparam e administram estes medicamentos estarão também em risco, não só de desenvolver uma neoplasia como também de sofrer alguns efeitos tóxicos agudos decorrentes de derrames acidentais que possam acontecer.¹⁴

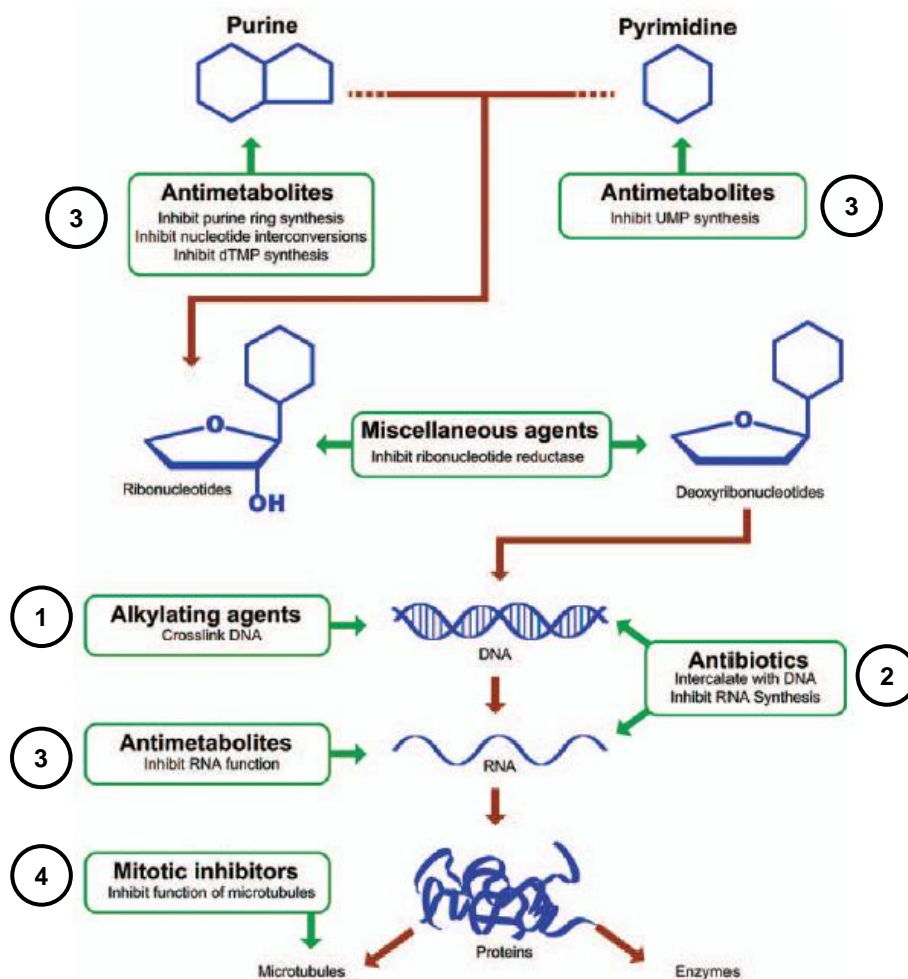


Figura 1. Local de ação de alguns fármacos antineoplásicos. Adaptado de McDiarmid MA.¹⁵

Os efeitos mutagênicos têm sido observados em mamíferos, quer em ensaios *in vitro*, como *in vivo*. Os efeitos teratogênicos têm sido reconhecidos em estudos realizados em animais. Alguns estudos epidemiológicos reportam um aumento do número de abortos espontâneos e malformações em enfermeiras, tendo sido sugerida a exposição ocupacional como causa para essas ocorrências.³ Devido a estas características, o *National Institute for Occupational Safety* (NIOSH) e a *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) adoptaram a definição de agente potencialmente tóxico para os citotóxicos.⁸

Um agente potencialmente tóxico define-se como qualquer produto químico que constitui um perigo físico ou um perigo para a saúde. Esta classificação baseia-se em evidência estatística significativa, com base em pelo menos um estudo realizado em conformidade com os princípios científicos, entre os efeitos agudos ou crônicos de saúde e a exposição ao agente químico. O termo perigo para a saúde inclui os produtos químicos que são

cancerígenos, agentes tóxicos ou altamente tóxicos, toxinas reprodutivas, irritantes, corrosivos e os agentes que produzem efeitos em órgãos-alvo.¹⁶

De acordo com a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), cerca de 20 fármacos citostáticos estão classificados como carcinogénico ou potencialmente carcinogénico, incluídos nos Grupos 1 e 2A respectivamente (Tabela 1).¹⁷ Estas conclusões baseiam-se em estudos epidemiológicos que reportam a existência de tumores secundários em doentes com cancro tratados com citotóxicos, bem como tumores primários em pacientes não oncológicos tratados com este tipo de substâncias por outras razões.³

Tabela 1. Classificação IARC de agentes antineoplásicos. Adaptado de IARC.¹⁷

Fármaco Citotóxico	Classificação IARC^a
Agentes Alquilantes	
Bussulfano	1
Carmustina	2A
Clorambucilo	1
Cisplatina	2A
Ciclofosfamida	1
Dacarbazina	2B
Ifosfamida	3
Lomustina	2A
Melfalano	1
Tiopenta	1
Treossulfano	1
Antibióticos	
Bleomicina	2B
Daunorrubicina	2B
Doxorrubicina	2A
Mitomicina	2B
Antimetabolitos	
Fluorouracilo	3
Mercaptopurina	3
Metotrexato	3
Inibidores Mitóticos	
Vinblastina	3
Vincristina	3

^a1=carcinogénico para humanos; 2A=provavelmente carcinogénico para humanos; 2B = possivelmente carcinogénico para humanos; 3 = não classificável em função da sua carcinogenicidade para humanos.

1.2. Exposição Ocupacional a Medicamentos Citotóxicos

A primeira evidência de exposição ocupacional em profissionais de saúde foi documentada por Falck e colaboradores.¹⁸ Nesse estudo, enfermeiros responsáveis pela preparação e administração de medicamentos citotóxicos apresentaram maiores índices de substâncias mutagênicas na urina, em comparação com os trabalhadores não expostos. Um outro estudo realizado em 1982 nos Estados Unidos demonstrou que os profissionais de farmácia que preparavam agentes antineoplásicos injectáveis tinham concentrações detectáveis de substâncias mutagênicas na urina, com a utilização de bancada de fluxo de ar laminar horizontal (independentemente do uso de luvas ou máscaras), enquanto que não foi detectada mutagenicidade na urina após os mesmos profissionais terem trabalhado numa câmara de fluxo de ar laminar vertical, classe II.¹⁹ Estas conclusões foram apoiadas por numerosos estudos e até à actualidade têm sido realizadas pesquisas que associam a exposição no local de trabalho aos medicamentos citotóxicos com efeitos graves para a saúde dos profissionais, incluindo alopecia, cefaleias, reacções de hipersensibilidade, bem como resultados reprodutivos adversos (infertilidade, abortos espontâneos e malformações congénitas). Estudos realizados demonstraram que a maioria das superfícies das áreas de trabalho em que os citotóxicos são manipulados estão contaminadas promovendo o contacto com a pele e eventual absorção.^{20, 21, 22} No que concerne à exposição por via aérea, esta tem sido pouco estudada, mas julga-se poder ser uma realidade e contribuir de forma significativa para a dose absorvida.⁵

Alguns estudos que utilizam o *comet assay* (uma ferramenta utilizada em estudos de monitorização biológica por detectar a presença de alterações no DNA, induzidos pela exposição ocupacional) revelam danos ligeiros no DNA dos profissionais que manipulam medicamentos citotóxicos, sugerindo que existe uma relação entre a quantidade de medicamentos manipulados, a contaminação das superfícies e os efeitos genotóxicos precoces.^{23, 24} Os resultados destes estudos demonstraram a possibilidade de risco genético para os indivíduos que manipulam antineoplásicos, se os requisitos de segurança não forem cumpridos, e enfatizam a necessidade e a importância das medidas de protecção e regras de segurança, pois os elevados níveis de contaminação do ambiente estão por vezes relacionados com as técnicas de manipulação.²⁵ Uma meta-análise de 14 estudos realizados entre 1966 e 2004, nos Estados Unidos e na Europa, descreveu uma associação entre a exposição aos antineoplásicos e efeitos adversos reprodutivos na saúde das profissionais femininas.¹⁴ Com esta meta-análise nenhuma associação significativa foi detectada entre a exposição aos fármacos antineoplásicos e malformações congénitas ou nados-mortos. No entanto, uma associação significativa foi identificada entre exposição e a

ocorrência de abortos espontâneos. Os efeitos adversos encontrados em muitos destes estudos ocorreram antes da aprovação das orientações para a manipulação segura, promovidas pela OSHA e outras organizações profissionais, em meados da década de 80. No entanto, estas orientações não são obrigatórias, pelo que se continuam a fazer estudos no sentido de demonstrar como o não cumprimento das orientações pode levar à contaminação do ambiente de trabalho e aos consequentes efeitos adversos já há muito estudados.

1.2.1. Fontes e indicadores de exposição ocupacional

Para os trabalhadores que manipulam medicamentos citostáticos, pretende-se que haja uma prevenção total da exposição, uma vez que a substituição destes agentes por outros menos prejudiciais ainda não é possível. A prioridade é a redução da exposição com a utilização de sistemas fechados. A NIOSH e a Farmacopeia dos Estados Unidos recomendam a utilização de um dispositivo de transferência em sistema fechado para minimizar os riscos ocupacionais da exposição a antineoplásicos e outros fármacos potencialmente tóxicos.^{26, 27} De acordo com a NIOSH, um sistema fechado é um sistema mecânico que impede a transferência de contaminantes do meio ambiente para o sistema e a fuga de fármaco ou vapores para fora do sistema. Alguns estudos têm mostrado os benefícios de um sistema fechado na redução do risco contaminação de superfícies com fármacos potencialmente tóxicos quando comparados com a utilização de agulhas para diluição ou reconstituição dos medicamentos. Um estudo que decorreu ao longo de 36 semanas mostrou que a utilização de um sistema fechado em associação à técnica asséptica reduziu significativamente a contaminação de ciclofosfamida nas superfícies quando comparado com a utilização exclusiva de agulhas.²⁸ Um outro estudo realizado em dois hospitais públicos australianos, com o objectivo de determinar o impacto de um sistema fechado na contaminação de superfícies da área de preparação com medicamentos citotóxicos mostrou que a utilização do dispositivo PhaSeal® reduz a contaminação do chão, em alguns casos, para níveis indetectáveis.²⁹ Num outro estudo que compara este dispositivo com outro, o ChemoCLAVE®, foi detectada ciclofosfamida em baixas concentrações nas superfícies da bancada de fluxo de ar laminar, mas não sobre a grelha ou no chão. Postulou-se que a contaminação exterior do frasco pode ter contribuído para os níveis de ciclofosfamida detectados.⁸ Se não for possível a aplicação dos dispositivos anteriores, a exposição deve ser reduzida pelo uso medidas de protecção individual combinadas com a aplicação das normas e procedimentos. Em todos os casos, o empregador devem oferecer aos trabalhadores todas as informações necessárias para atingir uma situação de trabalho seguro.

A exposição dos profissionais de saúde aos medicamentos citotóxicos é bastante variada. As principais vias de exposição são: a inalatória, cutânea e oral e pode resultar de actividades a preparação, administração, transporte ou manuseamento de resíduos.³ Os profissionais podem ser expostos por inalação através de gotas, partículas ou vapores quando se criam aerossóis, quando se gera pó por esmagamento de comprimidos ou quando se limpam derrames. Por sua vez, a exposição dérmica pode ocorrer quando os operadores tocam em superfícies contaminadas durante a preparação, administração ou eliminação de resíduos perigosos provenientes destes medicamentos. A exposição oral pode ocorrer através do contacto mão-boca. Embora seja raro, também já foi documentada a picada acidental com um medicamento citotóxico.⁷ A Tabela 2 lista as actividades das quais podem resultar exposição por inalação, contacto com a pele, ingestão ou injeção.²⁷

Tabela 2. Lista de actividades relacionadas com agentes citotóxicos realizadas na Farmácia Hospitalar e principais grupos de profissionais expostos. Adaptado de NIOSH.²⁷

Actividade	Principal Grupo de Trabalhadores Expostos
Manipulação de frascos contaminados	Farmacêuticos e Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica
Reconstituição e diluição dos medicamentos	
Expulsão do ar de seringas que contêm medicamentos potencialmente tóxicos	
Distribuição em dose unitária de comprimidos, a partir de frascos multidose	Farmacêuticos, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, Enfermeiros e Assistentes Operacionais
Reembalagem de comprimidos não revestidos	
Preparação de formulações orais líquidas a partir de comprimidos	Farmacêuticos, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, Enfermeiros, Assistentes Operacionais e equipa de limpeza
Contactar com concentrações mensuráveis de fármaco presentes no exterior do frasco, nas superfícies de trabalho, no chão e no produto final (sacos, bombas infusoras e seringas)	
Manipulação de medicamentos não utilizados ou desperdícios contaminados	
Descontaminação e limpeza das zonas de manipulação	
Remoção e eliminação do equipamento de protecção individual após manipulação de medicamentos potencialmente tóxicos	

A contaminação cutânea pode surgir de resíduos de fármaco no exterior dos frascos.⁷ São poucos os estudos que têm abordado a contaminação das superfícies externas dos frascos de medicamentos citotóxicos nas farmácias hospitalares. Um estudo sugeriu a existência de um baixo nível de contaminação na superfície externa de alguns frascos de medicamentos citotóxicos. Esta conclusão deveu-se ao facto de os autores terem detectado pequenas

quantidades de fármacos citotóxicos numa série de frascos, na área em frente às prateleiras utilizadas para armazenar estes medicamentos e também nas luvas usadas durante a limpeza dos frascos.³⁰ Este estudo sugere que alguma da contaminação encontrada na sala, fora dos isoladores, pode estar relacionada com o material fornecido pelo fabricante. Apesar do nível externo de contaminação citotóxica no frasco ou na embalagem ser muito baixa, este estudo destaca a necessidade de assegurar que são aplicadas medidas de controlo da contaminação adequadas à manipulação dos medicamentos citotóxicos fornecidos, mesmo antes da preparação propriamente dita, sendo que estas devem incluir a protecção de todos os profissionais que contactam com os frascos.

A absorção dos fármacos antineoplásicos pode também ocorrer através do sistema gastrointestinal. Estudos realizados revelam a presença de medicamentos antineoplásicos na urina e no sangue de quem manipula estes medicamentos, indicando que pode existir contaminação no ambiente de trabalho.^{25, 31, 32} Esta contaminação inclui diferentes superfícies do ambiente de trabalho, nomeadamente nas bancadas de trabalho, no chão, nas paredes interiores da câmara de fluxo de ar laminar, nos puxadores de porta e prateleiras de armazenamento, representando uma potencial fonte de exposição. As principais causas da contaminação referida são a quantidade de medicamentos preparados, a não aplicação das boas práticas de preparação e a não validação do processo de limpeza. A contaminação externa dos frascos de citotóxicos, apesar dos valores baixos detectados em estudos, não pode ser um factor a desprezar.²⁰ Apesar da utilização de medidas de protecção, é necessário verificar se existe ou não exposição. Em saúde ocupacional, estão disponíveis várias técnicas para monitorizar a exposição a medicamentos citotóxicos, a dose absorvida ou o efeito causado. As monitorizações ambientais e biológicas são utilizadas para medir a exposição ambiental e a absorção, respectivamente. Os efeitos biológicos provocados por estes medicamentos são avaliados ao longo do tempo, pela monitorização ou vigilância da saúde dos profissionais que mais contactam com os fármacos citotóxicos.³

A monitorização da exposição pode ser realizada por recolha de amostras de superfície e de ar, na área de trabalho.^{3, 5, 33} Muitos métodos cromatográficos têm sido utilizados ao longo dos anos para detecção de fármacos citotóxicos em diferentes tipos de amostras tanto de superfície como de ar.^{5, 21, 34} Mais recentemente, a associação da cromatografia líquida e gasosa à espectrometria de massa tem-se mostrado uma ferramenta bastante útil, não só para quantificação dos citotóxicos como também para identificação e quantificação dos seus metabolitos.^{22, 35, 36, 37, 38} Como indicador da exposição dos profissionais aos medicamentos citotóxicos, vários estudos utilizaram a quantificação de alguns dos medicamentos utilizados e detectados na urina dos operadores, como a ciclofosfamida, como indicador de exposição.

No entanto, neste tipo de estudos, é necessário ter em linha de conta a variabilidade inter-individual de excreção dos fármacos na urina.³²

Uma vez que muitos antineoplásicos são genotóxicos, os biomarcadores para agentes genotóxicos também têm sido usados para monitorizar os efeitos biológicos da exposição a estes fármacos. Devido à sua natureza inespecífica, estes biomarcadores, embora possam ser utilizados apenas como um indicador de exposição a um agente genotóxico, são influenciados por fontes externas de exposição, sobretudo o fumo de tabaco.^{3, 7}

1.3. Preparação de Medicamentos Citotóxicos

Actualmente, a indústria consegue responder à maioria das necessidades do mercado, o que diminuiu a necessidade de efectuar reconstituições e diluições de medicamentos em ambiente hospitalar. No entanto, mantém-se ainda a exigência de satisfazer as necessidades de preparações estéreis, das quais fazem parte os medicamentos citotóxicos.³⁹ Estas preparações são da responsabilidade da Farmácia Hospitalar. Entende-se como Farmácia Hospitalar o “conjunto de actividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a acção de investigação científica e de ensino que lhes couber”.⁴⁰ Estas actividades são exercidas através dos SF, que são constituídos por departamentos com autonomia técnica que fazem parte do grupo de Serviços de apoio à acção médica nos Hospitais ou organismos de categoria equivalente em termos de produção de investigação científica e de ensino, na produção de formas farmacêuticas e distribuição dos seus produtos e serviços para os serviços clínicos e de enfermagem, assegurando, em todas as situações, a máxima qualidade dos serviços prestados, de harmonia com as boas práticas de farmácia.^{39, 40, 41} Para dar resposta às necessidades da Instituição, os SF Hospitalares apresentam diferentes áreas funcionais, como selecção e aquisição, recepção e armazenamento, distribuição, produção e controlo, informação e farmacovigilância, farmacocinética e farmácia clínica.^{39, 40}

1.3.1. Recomendações para a preparação de Medicamentos Citotóxicos

A preparação dos medicamentos citotóxicos, assim como outras preparações estéreis, necessita de cuidados especiais, de modo a minimizar os riscos de contaminação microbiológica, de partículas e de contaminação por pirogénios. Para além da protecção do produto final, devido às suas características, as instalações para a manipulação estéril de medicamentos citotóxicos devem garantir ainda a protecção do manipulador e do ambiente,

sendo por isso necessário recorrer a medidas de protecção adicionais.⁴² Neste campo, a garantia de qualidade assume grande importância sendo necessário que as operações sigam rigorosamente métodos de preparação e procedimentos cuidadosamente estabelecidos e validados.

O Volume 4 das “Regras que regem os medicamentos na União Europeia” contém orientações para a interpretação dos princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e veterinário. Os princípios das GMP e as directrizes pormenorizadas são aplicáveis a todas as operações que requerem a autorização referida no artigo 40 ° da Directiva 2001/83/CE e no artigo 44 ° da Directiva 2001/82/CE, alterada pelas Directivas 2004/27/CE e 2004/28/CE, respectivamente, sendo também relevantes para todos os outros processos de grande escala de produção farmacêutica, como a levada a cabo nos hospitais, e para a preparação de produtos para utilização em ensaios clínicos.

43, 44, 45, 46, 47

Com base no Anexo 1 do Volume 4 das GMP, diferentes instituições têm proposto normas que visam a manipulação segura de medicamentos citotóxicos, sendo as seguintes as mais frequentemente mencionadas na literatura: (1) Guia de Boas Práticas para a Preparação de Medicamentos em Estabelecimentos de Saúde, desenvolvido pela *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S); (2) Orientações para manipulação de fármacos potencialmente tóxicos, desenvolvidas pela *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP); e (3) Boas práticas para a manipulação segura de medicamentos citotóxicos, da *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* (ISOPP).

O Guia PIC/S para as boas práticas de preparação de produtos medicamentosos em estabelecimentos de saúde tem sido bastante utilizado em unidades hospitalares uma vez que contempla todas as preparações estéreis e foi adoptado pelo INFARMED. A missão deste programa da Inspeção Farmacêutica é "liderar o desenvolvimento internacional, implementação e manutenção da norma harmonizada GMP e sistemas de qualidade dos serviços de inspecção no domínio dos medicamentos." Este objectivo poderá ser alcançado através do desenvolvimento e promoção de normas harmonizadas GMP e documentos de orientação; formação de autoridades competentes, em particular os inspectores; inspecções para avaliação (e reavaliação); e cooperação e trabalho em rede das autoridades competentes e organizações internacionais.⁴⁸

As GMP nasceram nos anos sessenta, como consequência de uma série de incidentes relacionados com a produção de medicamentos que resultaram em danos graves, incluindo a morte, para os consumidores. As GMP estabelecem o caminho apropriado para

implementar e efectuar todos os processos envolvidos na produção de medicamentos, com o objectivo de proactivamente prevenir qualquer alteração na identidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos.⁴⁹

Desde 1989, o Guia PIC/S e as GMP são desenvolvidas em paralelo e sempre que uma mudança é feita num dos documentos, o outro é também alterado, de modo que ambos são guias praticamente idênticos.⁴⁸ A necessidade de formar o Programa de Cooperação de Inspeção Farmacêutica (PIC/S) surgiu devido a incompatibilidades entre a Convenção de Inspeção Farmacêutica (PIC) e a legislação europeia, as quais não permitiam que países da União Europeia e membros da PIC, individualmente, assinassem acordos com outros países que desejassem aderir à PIC. Apenas a Comissão Europeia estava autorizada a assinar acordos com países fora da Europa, e a própria Comissão não era um membro da PIC. Assim, foi desenvolvido um programa de cooperação menos formal e mais flexível para continuar e melhorar o trabalho da PIC. Em vez de ser um tratado legal entre os países (ou seja, como a PIC), o Programa PIC é um acordo de cooperação entre as autoridades de saúde. O funcionamento deste Programa teve início a 2 de Novembro de 1995, em conjunto com a PIC, que já estava em funcionamento desde 1970. Assim, o PIC/S tornou-se operacional em Novembro de 1995.⁴⁸ Existem actualmente 39 Autoridades participantes no PIC/S (Regime e Convenção em conjunto), das quais faz parte o INFARMED, que é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P. em Portugal.⁴⁸

O Programa de Cooperação PIC/S elaborou o Guia de Boas Práticas para a Preparação de Medicamentos em Estabelecimentos de Saúde, com o objectivo de dar orientações sobre Boas Práticas na preparação de medicamentos para uso humano. Considerando que o Guia PE 009 da PIC/S se aplica à produção industrial de medicamentos distribuídos, os requisitos básicos apresentados no Guia PE 010 aplicam-se à preparação de medicamentos desenvolvida pelos estabelecimentos de saúde para fornecimento directo aos doentes. Existem métodos aceitáveis, diferentes daqueles que estão descritos neste Guia, mas que também são capazes de alcançar os seus princípios. Este guia não se destina a colocar qualquer restrição ao desenvolvimento de sistemas alternativos, novos conceitos e/ou novas tecnologias, desde que proporcionem um nível de garantia de qualidade pelo menos equivalente às estabelecidas no actual documento.⁵⁰

A legislação nacional e políticas regulamentares estabelecidas pelo INFARMED devem ser sempre referidas na determinação do grau vinculativo das disposições estabelecidas no referido Guia, ou seja, a legislação nacional sobrepõe-se aos requisitos deste Guia. Assim

sendo, trata-se de um documento autónomo que deve ser utilizado para as inspecções PIC/S.⁵⁰

Originalmente, as normas PIC/S derivam das GMP e foram desenvolvidas com o objectivo de obedecer aos rigorosos requerimentos de produção e de saúde nos países que aderiram ao Programa de Cooperação PIC/S, de modo a abranger novas áreas, como por exemplo, produtos biológicos, radiofármacos, etc. e para se adaptar ao progresso científico e tecnologia industrial (biotecnologia, liberação paramétrica, etc.). O objectivo de tais melhorias foi garantir que medicamentos de alta qualidade são produzidos em conformidade com a PIC e, por consequência, com o Programa PIC.

O Guia PE 010 está dividido em nove capítulos, seguindo assim a estrutura de Guia GMP para indústria. O texto principal é complementado com os anexos, os quais especificam as regras gerais descritas para a elaboração de tipos específicos de medicamentos, tais como produtos estéreis.⁵⁰ Este documento é relevante para o manuseamento de medicamentos estéreis, uma vez que descreve os requerimentos para aplicação da técnica asséptica e apresenta um conjunto de regras, procedimentos operacionais e do próprio manuseamento dos medicamentos que permitem garantir que estes são preparados com o grau de qualidade exigido. A preparação de medicamentos estéreis exige requisitos especiais e a sua segurança deve ser sempre garantida, utilizando métodos detalhados para determinar a qualidade microbiológica e limpeza do ar, superfícies, etc. A existência de um Sistema de Garantia da Qualidade é particularmente importante, existindo sempre referência a padrões internacionais.

De forma a complementar os princípios gerais, o Guia apresenta um anexo específico, o Anexo 1, que descreve as regras específicas para a preparação de produtos estéreis.⁵⁰ Os requisitos para a preparação estéril de medicamentos são:

- Pessoal
- Instalações e Equipamento
- Vestuário
- Limpeza
- Documentação
- Técnica de esterilização
- Preparação de produtos com esterilização final
- Esterilização por calor húmido
- Técnica asséptica

- Controlo de Qualidade
- Monitorização
- Classificação “em repouso”
- Monitorização Ambiental “em operação”
- Testes limite para monitorização

A produção deste tipo de medicamentos deve ser realizada em áreas limpas, com entrada controlada por zonas estanques (*air lock*) para entrada de profissionais e materiais. Estas áreas devem ser mantidas num padrão de limpeza adequado e o ar fornecido deve ser filtrado, recorrendo à utilização de filtros de eficiência adequada.^{39, 42} Estas áreas devem possuir características de um ambiente de classe A, apresentadas na Tabela 3 (contaminação por partículas) e na Tabela 4 (contaminação microbiana).⁴³

Tabela 3. Classificação de acordo com o número de partículas. Adaptado de EudraLex. Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice.⁴³

Grade	Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
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	Not defined	Not defined

Tabela 4. Classificação de acordo com a contaminação microbiana. Adaptado de EudraLex. Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice.⁴³

Grade	Recommended limits for microbial contamination (a)			
	air sample cfu/m ³	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours (b)	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Os vários procedimentos envolvidos na preparação asséptica de medicamentos (preparação do material, equipamento de protecção individual e preparação propriamente dita) devem ser realizados em áreas separadas dentro da área limpa. Estas áreas são classificadas de acordo com as características requeridas para o meio ambiente. Cada procedimento exige

um nível adequado de limpeza ambiental com o fim de minimizar o risco de contaminação por partículas ou por contaminação microbológica dos produtos ou materiais que estão a ser manipulados. Para tal, estão estabelecidos limites quando a instalação está “em repouso” e quando está em funcionamento. Entende-se por "em repouso" a condição em que a instalação está completa e operacional, com os equipamentos necessários, mas sem profissionais presentes. O estado "em operação" é a condição em que a instalação está em funcionamento, no modo definido, e com o número de profissionais especificado. Para a preparação de medicamentos estéreis podem ser distinguidos 4 níveis:

- **Nível A:** Local para operações de alto risco. Condições geralmente atingidas por fluxo de ar laminar homogêneo de 0,45m/s+20% na posição de trabalho referida;
- **Nível B:** Condições assépticas de preparação e enchimento (*background* para zona de nível A);
- **Nível C e D:** Áreas limpas para executar etapas menos críticas da produção de medicamentos estéreis.

No entanto, e uma vez que esta norma engloba todas as preparações estéreis, com esterilização final ou com recurso à técnica asséptica, torna-se pouco específica para a manipulação de medicamentos citotóxicos, que para além dos requisitos de uma preparação estéril, apresentam um elevado potencial de toxicidade para o operador devido às suas próprias características. Torna-se então necessário mencionar as normas da ASHP e da ISOPP, uma vez que estas são direccionadas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos SF dos hospitais. A ISOPP tem como missão promover e melhorar a prática da farmácia em oncologia em todo o mundo, a fim de melhorar os cuidados prestados ao doente.⁵¹ Em 2007, a ISOPP publicou as suas normas de Boas Práticas para a manipulação segura de medicamentos citotóxicos. Este documento global impõe uma série de medidas específicas que devem ser postas em prática pelos fabricantes de medicamentos citotóxicos e pelos profissionais que manipulam este tipo de medicamentos, incluindo medidas para maximizar a manipulação segura e limitar a contaminação.⁴

As Normas de Boas Práticas para a manipulação segura de medicamentos citotóxicos da ISOPP englobam todos os pontos importantes do manuseamento destes medicamentos, tendo como referência as GMP, mas com directrizes específicas, desde os procedimentos para o transporte, limpeza, protecção individual, técnica asséptica, verificação, actuação em caso de acidente, lavagem da roupa dos doentes e dos profissionais e tratamento dos desperdícios, até à formação necessária dos profissionais, equipamento de protecção colectiva, material específico que pode ser utilizado na manipulação, monitorização da

contaminação química e documentação necessária. Para elaboração destas normas foram também utilizadas como referência as Orientações para manipulação de fármacos potencialmente tóxicos da ASHP. A ASHP é uma associação profissional Americana, que representa profissionais de farmácia que trabalham não só em Farmácia Hospitalar como também em todas as áreas do Sistema de Saúde Americano.⁵² A missão desta associação é melhorar e sustentar a prática profissional nos hospitais e serviços de saúde, servindo como “voz” dos profissionais em assuntos relacionados com o uso do medicamento e a saúde pública. A ASHP desenvolve e elabora políticas profissionais oficiais, sob a forma de documentos de orientação, como declarações e normas, pela continuidade da definição das práticas em farmácia nos sistemas integrados.

1.3.2. Erros de preparação relacionados com Medicamentos Citotóxicos

Quando são preparados medicamentos citotóxicos para administração intravenosa, os procedimentos de assepsia devem ser rigorosamente assegurados de forma a impedir a contaminação microbiana. Além disso, como a maioria destes agentes têm um índice terapêutico estreito, a precisão da preparação deve ser assegurada.

“Erro de Medicação” pode ser definido como qualquer erro que seja produzido durante o processo de utilização do medicamento, sendo “sempre uma falha, não intencional, na realização de uma acção planeada”.⁵³ O *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* define Erro de Medicação como “qualquer acontecimento/incidente evitável que pode causar ou conduzir ao uso inapropriado da medicação ou causar danos no doente enquanto a medicação está sob controlo de um profissional de saúde, do doente ou consumidor. Estes acontecimentos/incidentes podem estar relacionados com as práticas profissionais, com os produtos, com os procedimentos ou com os sistemas, incluindo as prescrições, prescrições transmitidas oralmente, os rótulos, a embalagem, nomenclatura, preparação, dispensa, distribuição, administração, educação, monitorização/seguimento e utilização dos medicamentos”.⁵⁴

No caso dos medicamentos antineoplásicos, os erros de medicação representam 21% dos efeitos adversos fatais e 23% das incapacidades permanentes imputáveis a qualquer tipo de medicação.^{55, 56} O *Institute for Safe Medication Practices* classifica a medicação antineoplásica, quer oral quer parentérica, como medicação com elevado risco associado. A grande complexidade dos protocolos utilizados em doentes oncológicos potencia a ocorrência de erros em qualquer das fases do processo terapêutico - desde o diagnóstico até à administração - e a implicação dos vários profissionais de saúde.⁵⁷ Para evitar estes

erros devem ser utilizadas ferramentas que permitam a sua detecção durante a preparação ou no momento do controlo final.⁵⁸ Para melhorar a qualidade da prática farmacêutica e evitar os erros de medicação, é necessário identificar o tipo de erros que ocorre na preparação e os factores a eles associados.

Grande parte da literatura centra-se nos erros de prescrição de medicação, existindo poucos estudos sobre os erros na preparação. Um estudo com o objectivo de analisar e avaliar os erros de preparação numa unidade centralizada de preparação de citotóxicos detectou 185 erros em 1957 preparações.⁵⁹ Durante o processo de preparação foram detectados 21 erros, entre os quais o tipo e o volume de solvente, o volume real do medicamento e o tipo de perfusor usado. Não houve erros no fármaco ou tipo de embalagem, revelando uma taxa de erro no processo de preparação de 11,34%. Verificou-se também que o aumento da taxa de erro esteve directamente relacionado com o aumento do número de preparações diárias. Apesar de os erros detectados na dose de fármaco citotóxico serem em número reduzido (três erros), o seu significado clínico para o doente mostra a grande importância do controlo dos erros durante a manipulação.

Vários parâmetros foram identificados como potenciais factores de risco: número de preparações por dia, forma farmacêutica (pó ou solução), forma farmacêutica final (seringa ou saco), número de frascos-ampola e volume de medicamento necessários para a preparação, restrição de tempo e custo do medicamento.⁵⁸

Dado que os factores de risco são dependentes da organização geral da Instituição, é muito importante realizar este tipo de estudo em cada instituição, devendo existir um incentivo à recolha de dados de rotina sobre os erros de medicação e preparação. Para tal, os SF devem desenvolver um programa de orientação sobre os erros associados aos medicamentos antineoplásicos, consciencializando os profissionais de farmácia sobre a ocorrência de erros, criando estratégias para a prevenção dos mesmos, elaborando relatórios locais e nacionais e criando sistemas nacionais de avaliação para todos os profissionais que têm contacto directo com o doente.⁶⁰

A verificação de todo o processo, desde a prescrição até à administração permite a diminuição da ocorrência de erros.^{4, 48, 60} É imperativo que os prestadores de cuidados de saúde esclareçam todas as dúvidas antes do início do tratamento, devendo os mesmos reconhecer que a verificação, associada a outros mecanismos para detecção de erros, garante a segurança dos doentes.⁶⁰

De acordo com a Figura 2, fornecer medicamentos aos doentes inclui quatro etapas: prescrição, preparação, dispensa e administração. O sistema de verificação ideal deve ter nove pontos de verificação estabelecidos para garantir que um antineoplásico é prescrito, preparado, dispensado, e administrado ao doente a quem se destina. Diferentes indivíduos devem completar cada verificação de modo que nenhuma pessoa seja responsável pela verificação de seu próprio trabalho.

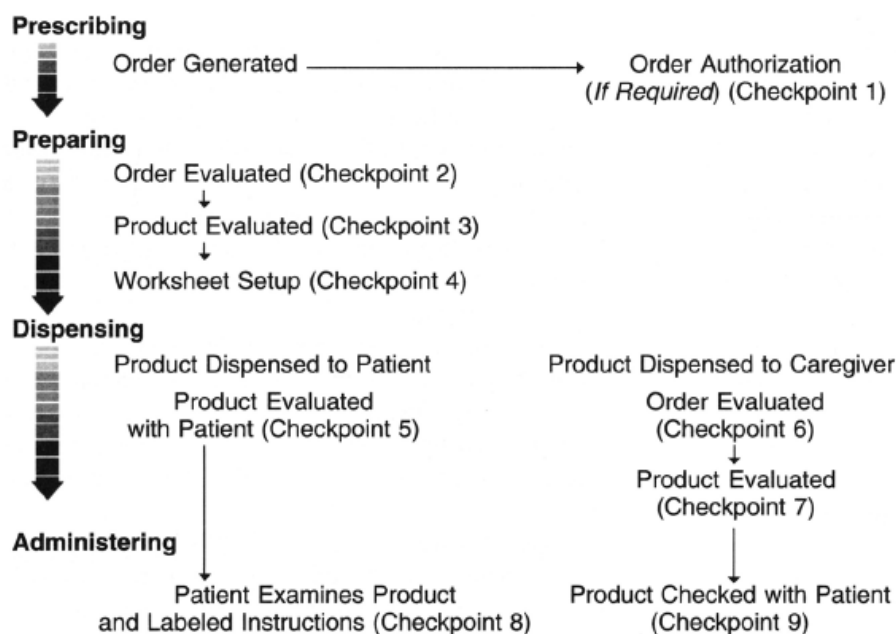


Figura 2. Sistema ideal de verificação da medicação na prescrição, preparação, dispensa e administração de medicamentos antineoplásicos. Adaptado de ASHP.⁶⁰

Durante a preparação, há uma série de verificações que devem ser realizadas em diferentes fases do processo de preparação. No ponto de verificação (2), a prescrição deve ser verificada de acordo com as normas e protocolos publicados ou os protocolos internos do Hospital. Devem ainda ser verificados os solventes escolhidos, a sequência e duração da administração, o número de ciclos e a data de início do tratamento, bem como a adequação das medidas complementares, como a prescrição de antieméticos por exemplo. As verificações previstas no ponto (3) incluem a selecção de todas as matérias-primas necessárias, a verificação da dosagem e dos cálculos de volume e uma verificação final do produto acabado, incluindo os produtos e volumes utilizados, a rotulagem e as embalagens.^{4, 60} Todos os itens necessários para a preparação de um produto devem ser seleccionados e, de seguida, verificados por outra pessoa, que será um farmacêutico ou técnico de farmácia qualificado, antes de entrar na câmara de fluxo de ar laminar. Também os volumes de medicamento necessário devem ser calculados, independentemente, por

dois profissionais diferentes. No caso do cálculo inicial ser efectuado por via electrónica, deve depois ser confirmado manualmente. O rótulo deve também ser confirmado, devendo incluir o nome do doente, número do processo hospitalar, nome do medicamento, dose, solvente, volume, via de administração, a duração da infusão, data e hora da preparação, validade, identificação do preparador e do supervisor, condições de armazenamento recomendadas e que qualquer advertência adicional necessária. A integridade do rótulo deve ser verificada antes da libertação do produto final.⁶⁰

No ponto (4), os medicamentos devem ser verificados, após a preparação, contra a folha de trabalho e a prescrição original por um indivíduo que não estava envolvido na preparação da folha de trabalho. A criação de listas de verificação pode ser útil para esta etapa.^{4, 60}

1.3.3. Custos associados aos Medicamentos Citotóxicos

O relatório do Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde de Setembro de 2010 sobre consumo de medicamentos em meio hospitalar engloba 58 hospitais e salienta que a Oncologia e a Infeciologia continuam a ser as áreas terapêuticas com maiores encargos e juntas representam 40% da despesa com medicamentos em meio hospitalar. Foi efectuada uma análise mais desagregada dos grupos terapêuticos com maior consumo, nomeadamente Imunomoduladores, Antivíricos e Citotóxicos. Nos Imunomoduladores, grupo que representa 23% da despesa, o Trastuzumab é a substância activa com maior peso relativo e uma das que mais contribui para o crescimento da despesa em meio hospitalar. Os Citotóxicos continuam a apresentar um abrandamento do crescimento, com uma variação homóloga de -0,5% relativamente a 2009 (Figura 3). O consumo deste grupo farmacoterapêutico em meio hospitalar representa 10,2% da despesa total com medicamentos. As substâncias activas com maior peso neste grupo são o Imatinib, Pemetrexedo e Erlotinib. O Docetaxel, embora ainda apresente uma quota de mercado em valor elevada, tem apresentado um decréscimo da despesa provavelmente devido à introdução de medicamentos genéricos desta substância. Ao invés, a despesa com Sorafenib apresentou no período em análise uma variação homóloga de 62,9%.⁶¹

Substância Activa	Valor Acumulado	Peso Relativo	Variação Homóloga	Peso na Variação
Imatinib	17.029.279	22,6%	6,7%	-263,4%
Docetaxel	10.634.539	14,1%	-30,0%	1127,5%
Erlotinib	5.022.394	6,7%	29,9%	-285,9%
Pemetrexedo	4.786.273	6,4%	23,8%	-227,4%
Capecitabina	4.286.556	5,7%	5,5%	-55,6%
Bortezomib	3.769.209	5,0%	0,2%	-1,6%
Sunitinib	3.667.990	4,9%	4,4%	-37,8%
Temozolomida	3.526.876	4,7%	10,8%	-85,2%
Doxorrubicina	2.998.137	4,0%	7,7%	-53,0%
Sorafenib	2.539.740	3,4%	62,9%	-242,3%
Outras Substâncias Activas	16.946.903	22,5%	-5,1%	224,9%
Total	75.207.898	100%	-0,5%	100%

Unidade: EUR

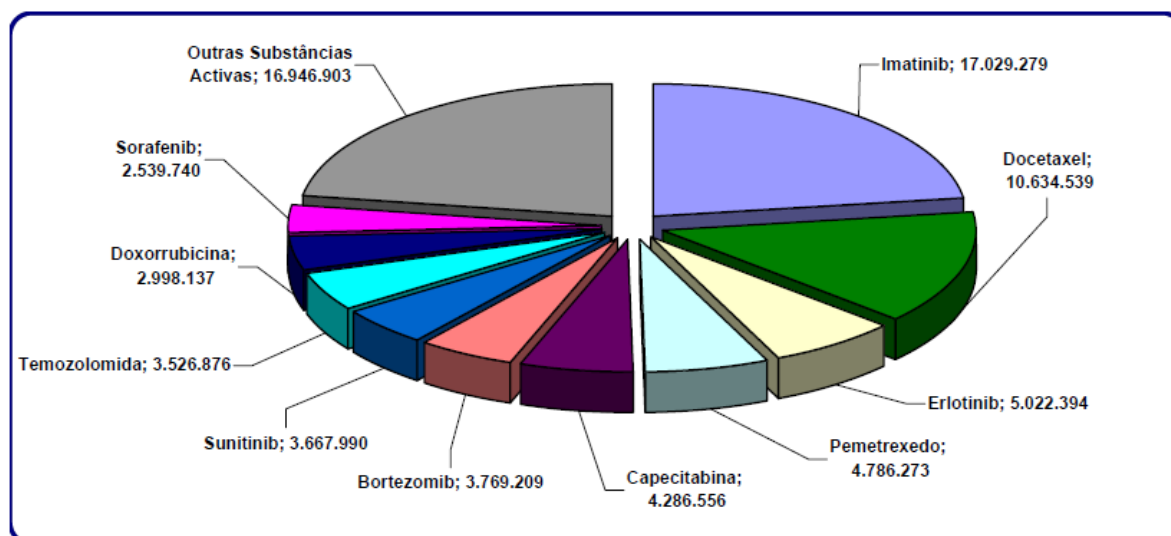


Figura 3. Distribuição do Consumo de citotóxicos por DCI – Janeiro a Setembro de 2010. Adaptado de INFARMED.⁶¹

1.2 Sistemas de Gestão da Qualidade

1.2.1. Qualidade em Saúde

A Qualidade é um conceito multidimensional para o qual contribuem vários factores. Apesar de ser possível medir alguns aspectos que reflectem a qualidade, não é fácil traduzir este conceito numa simples medida quantitativa, pois nem sempre os critérios mais facilmente mensuráveis são os melhores ou mais adequados. A Qualidade pode ter diferentes significados em diferentes situações bem como pode variar com o tempo. Os constantes progressos clínicos e organizacionais vão aumentando a capacidade e qualidade do desempenho dos profissionais mas vão aumentando também as expectativas dos doentes.⁶²

A qualidade é mais facilmente reconhecida na sua ausência e muitas das percepções dos cidadãos sobre os Serviços de Saúde resultam da medição da ausência de Qualidade.⁶² É visível que o nosso Sistema de Saúde peca por uma escassa cultura de qualidade, desde logo na resposta que dá às expectativas legítimas dos cidadãos utilizadores. Perante a situação actual do nosso Sistema de Saúde, e com vista à melhoria da qualidade da prestação de serviços, o Ministério da Saúde elaborou o Plano Nacional de Saúde para 2011-2016, onde uma das principais estratégias é a implementação de um sistema de garantia de qualidade, de acordo com as normas vigentes, como as normas ISO.⁶³ A Norma ISO 9001:2008 é a norma mais conhecida e utilizada universalmente para a certificação de sistemas de gestão da qualidade em qualquer área de actividade, incluindo os serviços de saúde.^{64, 65}

1.2.2. O processo de Certificação

A certificação é um procedimento pelo qual uma terceira parte independente dá uma garantia escrita de que um sistema, produto, processo ou serviço está conforme as exigências específicas. A certificação de uma organização ou de uma empresa consiste numa declaração (certificado) emitida por um Organismo de Certificação em que este certifica, com base num relatório de auditoria feita pelo próprio organismo, que o sistema de gestão (ou garantia) da qualidade dessa organização ou empresa está de acordo com uma norma de referência. A certificação do sistema de qualidade (que inclui os processos) é a forma de certificação mais conhecida nos serviços de saúde. A certificação da qualidade consiste no reconhecimento formal da eficácia e conformidade das disposições que a organização tomou ao criar o seu sistema de gestão da qualidade de acordo com os requisitos expressos na norma de referência pela qual pretende ser certificada. A

certificação do sistema da qualidade pode ser obtida apenas por um serviço de uma organização, se esta decidir que apenas uma parte dos seus processos estão prontos para serem certificados, não havendo necessidade de abranger toda a instituição.⁶⁴

Os Organismos de Certificação são organismos acreditados no âmbito do Sistema Português da Qualidade, que é a estrutura organizacional que engloba, de forma integrada, as entidades envolvidas na qualidade e que assegura a coordenação dos três subsistemas: da Normalização, da Qualificação e da Metrologia. Em termos legislativos, o enquadramento genérico da qualidade em Portugal foi iniciado com a publicação do Decreto-Lei nº 165/83, de 27 de Abril, que criou, na dependência do então Ministério da Indústria, Energia e Exportação, o Sistema Nacional de Gestão da Qualidade. Aquele enquadramento foi alterado, 10 anos depois, pelo Decreto-Lei nº 234/93, de 2 de Julho, que mudou a sua designação para Sistema Português da Qualidade, tendo sido mantida a sua dependência do Ministério da Indústria e Energia. Actualmente encontra-se sob a tutela do Ministério da Economia e da Inovação.⁶⁶

O Sistema Português da Qualidade é coordenado pelo Instituto Português da Qualidade, I. P., ao qual compete a missão de promover a qualidade em Portugal, assumindo-se como um agente privilegiado de mudança no país, ao nível da economia interna e da competitividade internacional. Detentor da primeira experiência em Portugal na formulação de um sistema nacional da qualidade, segundo os princípios e metodologias universalmente aceites, ao Instituto Português da Qualidade, I. P., incumbe criar e disponibilizar a infraestrutura indispensável para potenciar a prática de melhores processos e métodos de gestão pela qualidade. Constituindo a qualidade, a par da inovação, um vector determinante da competitividade indispensável para o crescimento sustentado da economia, o Instituto Português da Qualidade, I. P., enquanto instituto público inserido na estrutura do Ministério da Economia e da Inovação, é responsável pela gestão e coordenação do Sistema Português da Qualidade, devendo prosseguir a sua intervenção em perfeita sintonia com os objectivos de construção de um Portugal moderno e da qualidade de vida dos cidadãos.⁶⁷

Actualmente, a norma mais conhecida e universal para a certificação de sistemas de gestão da qualidade em qualquer área de actividade (incluindo os serviços de saúde) e em todo o mundo é a norma ISO 9001:2008, primeiro, porque é um sistema aceite internacionalmente, e depois, porque engloba a padronização em todo o mundo.^{68, 64}

1.2.3. ISO 9001:2008 – Requisitos para um Sistema de Gestão da Qualidade

A Organização Internacional de Normalização (ISO) é uma federação mundial de organismos nacionais de normalização. O trabalho de preparação das Normas Internacionais é normalmente executado através dos comités técnicos da ISO, tendo cada um interesse numa determinada matéria. A Norma ISO 9001:2008 especifica os requisitos para um SGQ numa organização que necessite demonstrar a sua aptidão para proporcionar um produto que vá ao encontro dos requisitos do cliente e regulamentares aplicáveis, bem como visa aumentar a satisfação do cliente através da aplicação eficaz do sistema, incluindo processos para melhoria contínua do sistema e para garantir a conformidade com os requisitos do cliente e regulamentares aplicáveis. Todos os requisitos desta Norma são genéricos e podem ser aplicados a todas as organizações, independentemente do tipo, dimensão e produto que proporcionam.⁶⁴

A série ISO 9000 é constituída por normas que definem os requisitos (9001) e orientações (9004) para o SGQ. Enquanto a ISO 9001 está focada na eficácia do SGQ para ir ao encontro dos requisitos do cliente, a ISO 9004 é recomendada como um guia para as organizações cuja gestão de topo pretenda, na busca da melhoria continua do desempenho, ir além dos requisitos da ISO 9001, não sendo, no entanto, destinada para certificação ou para fins contratuais.^{64, 69} A ISO emitiu pela primeira vez as normas em 1987 e a série ISO 9000 já foi revista em 1994, em 2000 e em 2008. Estas normas são normas genéricas, o que significa que as mesmas podem ser aplicadas a qualquer organização, grande ou pequena, seja qual for o produto ou serviço, em qualquer sector ou actividade. As normas ISO 9000 foram criadas sob o conceito de que a garantia de consistência do produto ou qualidade do serviço é melhor alcançada pela simultânea aplicação de normas de produtos e normas de gestão da qualidade do sistema. Estas normas representam um consenso internacional sobre boas práticas de gestão com o objectivo de assegurar que a organização possa continuamente entregar o produto ou serviço que:

- Cumpra as exigências de qualidade do cliente;
- Cumpra os requisitos regulamentares aplicáveis;
- Aumente a satisfação do cliente;
- O seu desempenho seja alvo de melhoria contínua.

Um Sistema de Gestão da Qualidade assenta nos seguintes princípios: ⁶⁴

Focalização no cliente: uma organização depende sempre de seus clientes; portanto, esta deve compreender e antecipar as suas necessidades actuais e futuras, satisfazê-las e tentar superar as suas expectativas. Nos SF de uma unidade hospitalar, o cliente do SGQ é o doente e os profissionais que usufruem do sistema implementado.

Liderança: os líderes são responsáveis por estabelecer a finalidade e o âmbito de uma organização. A liderança deve esforçar-se para criar e manter um ambiente interno que propicie o envolvimento total do pessoal para alcançar as metas da organização.

Participação dos profissionais: os profissionais são o núcleo de uma organização. Somente através do seu compromisso com a organização se podem utilizar as suas competências ao máximo para atingir os objectivos.

Abordagem por processos: Qualquer resultado desejado pode ser alcançado de forma mais eficiente se as actividades e os recursos forem geridos como um processo.

Sistema de gestão centrado: identificar, compreender e gerir os processos interligados como um sistema melhora a eficácia e eficiência do trabalho de uma organização, para ir de encontro aos seus objectivos.

Melhoria contínua: melhorar continuamente o seu desempenho global deve ser um objectivo permanente da organização.

Decisão baseada em evidências: a tomada de decisões eficazes deve ser baseado na análise de dados e informação.

Relações mutuamente benéficas com os fornecedores: uma organização e os seus fornecedores são mutuamente interdependentes. Portanto, uma relação benéfica entre ambas as partes, aumenta a sua capacidade para a criação de valor.

De acordo com a ISO 9001:2008, um Sistema de Gestão da Qualidade apresenta os seguintes requisitos: ⁶⁴

Sistema de Gestão da Qualidade: a organização deve implementar, documentar, aplicar, manter e melhorar o seu SGQ. A implementação de um SGQ deve começar com a identificação dos processos que devem ser geridos.

Responsabilidades da Gestão de Topo: a administração tem que se dedicar ao desenvolvimento, aplicação e melhoria do SGQ, tem que transmitir aos funcionários a importância de cumprir com os requisitos legais e processuais do cliente e instituir uma política de qualidade. Também se deve esforçar para assegurar que os objectivos desta política sejam cumpridos, fazendo revisões periódicas e assegurando a disponibilidade de todos os recursos necessários.

Gestão de recursos: a organização deve identificar e proporcionar os recursos necessários para implementação e manutenção do SGQ, melhorando continuamente a sua eficácia e a satisfação do cliente pelo cumprimento dos seus requisitos.

Produto: a organização deve planear e desenvolver os processos necessários para a adaptação do produto tendo em conta os interesses do cliente. Para isso, deve conceber e controlar o seu design, bem como desenvolver, definir e implementar processos de compra que garantam que os recursos adquiridos vão de encontro aos requisitos da compra, seleccionando e avaliando cuidadosamente os fornecedores, bem como verificando os parâmetros de qualidade dos bens adquiridos. A organização deve ainda planear e implementar os produtos ou serviços que quer fabricar, controlando o acompanhamento e os instrumentos de medida para o controlo dos mesmos.

Medição, análise e melhoria: a organização deve elaborar e implementar todos os procedimentos para o acompanhamento, medida e análise para comprovar a conformidade do produto. Deve também garantir a conformidade do SGQ e continuamente melhorar a sua eficácia.

As vantagens de um SGQ baseiam-se num claro entendimento das necessidades de condução à mudança para uma nova abordagem da gestão da qualidade. Estas vantagens são:⁶⁴

- força a organização a definir objectivos, políticas de qualidade, tarefas, responsabilidades, métodos e critérios de avaliação;
- dá ênfase ao planeamento cuidadoso e a uma abordagem dinâmica para prevenir os problemas;
- conduz a implementação de revisões periódicas, melhoria contínua e formação de pessoal.
- melhorias internas em relação à comunicação, motivação e empenho, avaliação de fornecedores, capacidade de mudança dos profissionais e sua adaptabilidade.

- melhorias externas relativas à qualidade do produto, satisfação dos clientes, imagem corporativa e confiança do cliente.
- diminui esforços inúteis, reprocessamento e rotatividade de pessoal.

A ISO apresenta uma abordagem por sistemas e processos para melhorar a organização e desempenho financeiro, com um foco específico em gestão da qualidade, controlo de processos e técnicas de garantia de qualidade para obter os resultados previstos e evitar um desempenho não satisfatório ou não-conforme.

As Normas ISO 9000 são utilizadas com sucesso em todo o mundo e adoptadas pela indústria e por organizações de prestação de serviços. Até ao final de Dezembro de 2008, pelo menos 982 832 certificados ISO 9001 (2000 e 2008) foram emitidos em 176 países e economias. O total de 2008 representa um aumento de 3% em relação a 2007, quando o total foi de 951 486 em 175 países e economias. Os serviços têm aumentado significativamente a sua quota de certificados, sendo que os prestadores de serviços representam 40% de todas as certificações ISO 9001, comparativamente a 32% em 2007.⁶⁵ Em Portugal, houve um crescimento de 5 128 certificados em 2008, o que acompanha o aumento de certificações que aconteceu em 2008 em toda a Europa.⁶⁵

Estas normas oferecem flexibilidade suficiente para poderem ser aplicadas em organizações relacionadas com a prestação de cuidados de saúde.⁶⁸ Nos cuidados de saúde, a aplicação das normas ISO não é ainda muito comum, tendo a sua utilidade nesta área sido definida recentemente. Em todo o mundo, foram atribuídos 19 712 certificados no sector da saúde e serviço social. Apesar de não ser um número elevado, representa um crescimento de 16% relativamente a 2007.⁶⁵ Na Europa, países como a Holanda, a Finlândia e Espanha já têm um SGQ implementado em hospitais.^{68, 69, 70, 71}

Em Novembro de 2008 foi publicada a ISO 9001:2008 em substituição da edição anterior, a ISO 9001:2000. Uma vez que a edição mais recente não inclui nenhum requerimento novo em comparação com a edição de 2000, optou-se pela utilização da ISO 9001:2008 como referência, utilizando dados das duas sempre que estes estiverem disponíveis.

1.2.4. A ISO 9001:2008 nos serviços de saúde

As informações sobre a aplicação a nível mundial da ISO 9001:2008 nos hospitais só podem ser obtida pelas organizações de certificação ou através de comunicações por parte dos próprios hospitais. Uma pesquisa na Internet mostrou que, na maioria dos países europeus, há um número limitado de hospitais que tenham obtido um certificado ISO.

Em Dezembro de 2000, o sistema de saúde *Freeman* tornou-se o primeiro sistema de saúde no Missouri e o sexto nos Estados Unidos da América a ter um certificado ISO 9002, a marca mais reconhecida de qualidade no mundo dos negócios hoje em dia. Posteriormente, o sistema *Freeman* ganhou o certificado ISO 9001:2000, em 2003, e o ISO 9001:2008 em 2009.⁷²

O maior número de certificações atribuídas a hospitais ou serviços hospitalares verifica-se no Extremo Oriente, em países como a Tailândia, Filipinas ou Singapura, onde a taxa de crescimento do número de certificados ISO 9001:2000 é de 36,28%.^{69, 65} Na Europa, mesmo nos países onde um SGQ é um requerimento legal, a taxa de implementação é baixa. Até 2006, na Hungria, nenhum dos hospitais tinha obtido um certificado ISO 9001, enquanto na Holanda e na Finlândia 4% e 3%, respectivamente, dos hospitais já tinham.⁷⁰ Pode dizer-se que a aplicação da norma ISO 9001 em hospitais de todo o mundo tem sido relatada, mas até agora apenas numa escala limitada.

Dentro do Hospital, os SF são também alvo da aplicação desta norma. Existem várias razões para considerar a existência de um SGQ nos Serviços Farmacêuticos. Se os Serviços Farmacêuticos conseguirem mostrar que funcionam de acordo com uma norma reconhecida internacionalmente como a ISO 9000, e que os profissionais foram devidamente formados, o equipamento é adequado, tal como a sua manutenção, e as instalações são apropriadas às actividades a desenvolver, então a ausência de responsabilidade quando alguma coisa corre mal diminui e o prestígio da farmácia melhorará certamente.⁶⁸

As bases que suportam a introdução de um SGQ são as mesmas em qualquer organização, embora exista a necessidade de adaptar os procedimentos e os indicadores a cada área. Um aspecto essencial para a introdução de um SGQ é o compromisso dos membros da organização e da gestão desta tarefa, que deve integrar-se na cultura da organização e ser considerada parte da sua rotina diária. A participação e a experiência levam ao desenvolvimento de novas ideias que podem contribuir para a melhoria dos processos. Em suma, a aplicação das normas ISO deve ser entendida não como uma acção que ocorre de tempos em tempos, mas como um processo dinâmico que promove a melhoria contínua do SGQ.⁷¹

1.2.5. Integração do Sistema de Gestão da Qualidade com as Boas Práticas de Fabrico

A Garantia de Qualidade é um conceito amplo que engloba todas as medidas organizadas e estabelecidas com o objectivo de garantir que os medicamentos tenham a qualidade necessária para os fins previstos. A sua eficácia e sua adequação devem ser avaliadas regularmente. A Garantia de Qualidade deve assegurar que:⁵⁰

- a.** a preparação dos medicamentos é realizada de acordo com Boas Práticas de Fabrico (GMP).
- b.** as operações de preparação e controlo devem estar claramente especificadas e devem ser adoptadas das GMP.
- c.** os medicamentos apenas são administrados se tiverem sido preparados correctamente, verificados e armazenados em conformidade com o procedimento definido e aprovados pela pessoa responsável.
- d.** existem medidas apropriadas para garantir que os medicamentos são manipulados, armazenados e libertados de tal forma que a qualidade requerida possa ser assegurada em todo o seu período de vida útil e a data-limite de utilização.
- e.** existem sistemas de documentação que são mantidos actualizados.

As Boas Práticas de Fabrico são a parte do sistema de garantia de qualidade que assegura que os produtos são preparados para os padrões de qualidade adequados. A fim de preparar os medicamentos de qualidade consistente, os SF dos hospitais devem cumprir os seguintes requisitos básicos:⁵⁰

- a.** o pessoal deve ser treinado e qualificado de acordo com as suas funções.
- b.** as responsabilidades e competências devem ser claramente definidas.
- c.** as instalações e equipamentos devem ser adequados à sua finalidade.
- d.** todos os processos de garantia de qualidade devem ser avaliados na sua adequação e descritos em instruções e procedimentos adequados.
- e.** os processos relacionados com a preparação de medicamentos devem ser realizados de acordo com os princípios das GMP. Os registos devem demonstrar que todos os passos necessários foram concluídos. A documentação deve permitir a completa rastreabilidade de um medicamento.

- f. a qualidade dos produtos preparados deve ser avaliada. A avaliação deve ser documentada e geralmente inclui:
 - a revisão da documentação de preparação;
 - a comparação dos resultados dos testes, os resultados ambientais e caderno de encargos, se for o caso;
 - uma avaliação dos eventuais desvios.
- g. os medicamentos só são liberados depois de uma pessoa adequadamente competente (ou seja, o Responsável) certificar que eles cumprem todos os requisitos especificados.
- h. os medicamentos, matérias-primas e embalagens devem ser manuseados e armazenados de modo que sua qualidade seja assegurada em toda a sua vida útil. As reclamações de produtos são avaliadas, as causas de defeitos de qualidade devem ser investigadas, as medidas apropriadas devem ser tomadas contra a preparação incorrecta e devem existir precauções a fim de evitar a repetição dos erros.

O Controlo de Qualidade é a parte das GMP que está relacionada não só com a amostragem, as especificações e os testes, como também com os procedimentos, documentação, organização e libertação que garantem que os ensaios necessários e relevantes são efectivamente realizados e que as matérias-primas e embalagens, bem como produtos intermediários e acabados só são libertados se a sua qualidade estiver em conformidade com os requisitos.⁵⁰

O fabricante, ou neste caso, o responsável pela preparação de medicamentos citotóxicos, deve realizar sucessivas auto-inspecções como parte do sistema de garantia da qualidade, de modo a monitorizar a implementação e respeito pelas normas de bom fabrico, propondo quando necessário as adequadas medidas correctivas. Os registos das auto-inspecções e subsequentes acções correctivas devem ser mantidos.

Ao longo da última década foram introduzidas diferentes abordagens para ajudar os hospitais a melhorar a qualidade dos cuidados médicos. Algumas destas abordagens focam-se na competência dos profissionais através de normas de orientação clínica, formação contínua e revisões clínicas entre pares; outras, no controlo externo através de relatórios públicos de desempenho. Muitas das abordagens organizacionais utilizadas na indústria tornaram-se cada vez mais populares na implementação de estratégias para melhoria da qualidade a nível hospitalar.⁷³

A aplicação da norma ISO 9001:2008 não substitui a lei em vigor, mas constitui uma ferramenta de trabalho para a criação de um sistema de gestão otimizado. De uma forma geral, a introdução desta norma não promove alterações significativas nos métodos de trabalho, mas permite a criação de um sistema padrão, onde os processos mais importantes estão perfeitamente descritos e documentados. Por conseguinte, "tudo o que é feito tem que ser escrito e tudo o que está escrito deve ser feito", facilitando a rastreabilidade do processo e a optimização e monitorização de todas as etapas envolvidas.⁷¹

A relação entre as GMP e os SGQ não é antagónica ou exclusiva, antes pelo contrário, tem um efeito sinérgico, seja qual for o âmbito de aplicação, uma vez que os requisitos gerais do SGQ ajudam a garantir que se cumpram os requisitos específicos das GMP. Uma análise dos dois documentos mostra semelhanças entre os requisitos estabelecidos por ambos, que surgem essencialmente porque o seu objectivo é estabelecer os princípios com os quais se deve trabalhar para alcançar um nível adequado de garantia da qualidade. A maioria dos requisitos das GMP está incluída nas ISO 9001:2008, com excepção de alguns mais específicos, tornando possível combinar as GMP e o SGQ. É desejável integrar as exigências específicas das GMP com a norma ISO 9001:2008, de forma a criar um sistema de gestão da qualidade que irá beneficiar da natureza abrangente, integrada e sistémica do último levando a um melhor cumprimento das GMP, e por sua vez, a um nível mais elevado de organização e eficiência como base para a satisfação do cliente e preservação da vantagem competitiva da entidade.⁴⁹

Pode então dizer-se que os princípios e as exigências das GMP estão, fundamentalmente, alinhados com os princípios dos Sistemas de Gestão da Qualidade recomendado pela Norma ISO 9001:2008. Para além disso, este último documento antecipa e recomenda a integração do SGQ com outros sistemas que são ou serão implementadas na organização. A comparação dos dois documentos revela que os seus conteúdos estão intimamente relacionados, o que deriva essencialmente do seu principal objectivo ser comum, ou seja, estabelecer os princípios e requisitos para um nível adequado de garantia de qualidade. A maioria dos requisitos das GMP já está contida na norma ISO 9001:2008, como por exemplo, o controlo de documentos, o controlo de registos, as auditorias internas, as inspecções das instalações pela gestão e pelos profissionais de saúde. No entanto, os requisitos mais específicos estão cuidadosamente detalhados nas GMP, tais como o manuseio das substâncias, os materiais de referência, a estabilidade, a validação ambiental, as instalações, etc.

Apesar de as semelhanças serem evidentes, existem diferenças conceptuais e abordagens diferentes para lidar com certos temas que têm um efeito directo na qualidade, tais como:

ISO 9001:2008	GMP
Estabelece a documentação necessária para um sistema de qualidade completo.	Estabelece a documentação necessária para uma parte do sistema de qualidade.
Estabelece o controlo de documentação interna e externa, bem como a documentação dos fornecedores.	Estabelece alguns elementos para o controlo da documentação.
Aplicável a todas as organizações, independentemente do tipo ou dimensão.	Aplicável a estabelecimentos de saúde que preparam medicamentos estéreis.
Não menciona os requisitos específicos para manuseio dos medicamentos.	Dá grande ênfase aos requisitos específicos das instalações e procedimentos para manuseamento dos medicamentos.
Implementação voluntária.	Implementação obrigatória.

O conceito de melhoria contínua da qualidade não é desenvolvido nas GMP, embora se reconheça que, juntamente com o planeamento, garantia e controlo da qualidade, forma um dos quatro pilares da Gestão da Qualidade (o qual também não é desenvolvido nas GMP). As normas ISO apresentam uma visão maior e mais abrangente dos elementos que influenciam o ciclo de qualidade de um produto, começando com a identificação das necessidades do cliente e terminando com a avaliação da satisfação do cliente, incluindo os processos implementados para atingir a meta da melhoria contínua. Apesar da sua ampla aplicabilidade se dever à exclusão implícita de todos os detalhes específicos para um determinado sector, incluindo produção de medicamentos, a ISO 9001:2008 inclui os requisitos para a implementação e desenvolvimento de um Sistemas de Gestão da Qualidade eficiente que pode assegurar um acordo duradouro com os requisitos da GMP. As GMP têm orientações mais específicas que identificam as condições necessárias para o desenvolvimento e funcionamento dos processos relacionados com a preparação de medicamentos, mas com uma abordagem menos abrangente que deixa de fora muitos temas que são indispensável para a gestão eficiente dessas actividades e processos. Os SF deverão preparar medicamentos com um elevado grau de qualidade, num espaço definido e seguindo os procedimentos específicos estabelecidos. Evitar erros e ineficiências, detectando e identificando as causas de erros, corrigir e melhorar os processos, ir de encontro às necessidades dos clientes e provar a sua conformidade com os requisitos, são os objectivos de um sistema de qualidade.^{43, 64}

2. Objectivos

2.1. Objectivo geral

Este estudo teve como objectivo geral avaliar a importância da existência de um SGQ na adequação dos procedimentos e metodologias utilizadas na manipulação de medicamentos citotóxicos em Farmácia Hospitalar.

2.2. Objectivos específicos

Com este estudo pretendeu-se:

- i. Caracterizar as instalações dos SF onde são preparados os medicamentos citotóxicos tendo em conta a legislação em vigor.
- ii. Avaliar a adequação das metodologias, equipamentos e procedimentos da preparação de medicamentos citotóxicos às Boas Práticas de Fabrico.
 - a. Registar os diferentes procedimentos ao longo de um dia de trabalho;
 - b. Averiguar a percepção dos profissionais que trabalham com medicamentos citotóxicos (farmacêuticos, técnicos de diagnóstico e terapêutica e assistentes operacionais) relativamente à realidade do local de trabalho.
- iii. Analisar a contribuição do SGQ para a conformidade do processo de preparação de medicamentos citotóxicos.
 - a. Realizar uma auditoria aos documentos relacionados com a preparação de medicamentos citotóxicos;
 - b. Averiguar a percepção dos profissionais em relação às mudanças proporcionadas pela implementação de um SGQ.
- iv. Propor alteração aos pontos críticos não conformes.

3. Metodologia

Com os objectivos propostos pretendeu-se realizar um estudo cujo resultado deverá ter efeito no aperfeiçoamento e melhoria contínua das condições de trabalho, e por consequência, do serviço prestado ao doente. Os objectivos bem como a metodologia foram apresentados à Administração do Hospital em estudo, a qual teve conhecimento e autorizou todos os procedimentos a realizar. Foi assegurada a confidencialidade dos dados obtidos, que foram tratados de forma abstractizada, bem como de qualquer elemento identificativo.

3.1. Estudo de Caso

O estudo desenvolveu-se em torno da preparação de medicamentos citotóxicos e da influência que a implementação de um SGQ pode ter neste processo. Neste sentido, optou-se por uma metodologia qualitativa para a interpretação dos fenómenos que ocorreram. As abordagens qualitativas são adequadas à compreensão de um determinado fenómeno, que neste caso foi a influência de um SGQ na preparação de medicamentos citotóxicos, utilizando para tal dados recolhidos no contexto natural em que os indivíduos participantes do estudo trabalham, através de um contacto próximo e aprofundado.^{74, 75, 76}

O modo como o estudo se desenvolveu, o seu contexto de inserção e os objectivos anteriormente definidos reforçam as suas características como seguindo uma metodologia qualitativa. O facto da situação natural constituir a fonte de dados, sendo o investigador o principal instrumento de recolha de dados, a preocupação com a descrição, centrando-se no processo e não apenas nos resultados e produtos, e a análise indutiva dos dados obtidos, dando grande importância ao significado dos acontecimentos, são as principais características de uma investigação qualitativa, verificando-se todas elas neste estudo.⁷⁴

Tendo em consideração a natureza da situação que se pretendia investigar, optou-se por um método baseado no estudo de caso de entre as metodologias de investigação qualitativas. O método de estudo de caso é um método específico de pesquisa de campo, onde, tal como acontece neste caso, o investigador não terá qualquer interferência no processo que está a estudar.⁷⁴

Um estudo de caso “é uma investigação que se assume como particularística, isto é, que se debruça deliberadamente sobre uma situação específica que se supõe ser única ou especial, pelo menos em certos aspectos, procurando descobrir o que há nela de mais essencial e característico e, desse modo, contribuir para a compreensão global de um certo fenómeno de interesse.”⁷⁴ Neste caso, o fenómeno é a influência de um SGQ na preparação

de medicamentos citotóxicos em contexto hospitalar, e as características específicas do local e conseqüentemente, das estratégias adoptadas para o funcionamento deste SGQ e as propostas de melhoria elaboradas para uma maior conformidade com as GMP, tornam o caso em estudo único, sendo então o estudo de caso a opção mais adequada.

Pode ainda definir-se um estudo de caso como uma abordagem empírica que investiga um fenómeno actual no seu contexto real, colocando em evidência que o estudo de caso constitui a estratégia preferida quando se quer responder a questões de “como” ou “porquê”, sem controlo sobre os acontecimentos por parte investigador, referindo a existência de estudos de casos exploratórios e descritivos.⁷⁴

Para garantir que o processo seja credível, apropriado, consistente, confirmável e neutral, é necessário circunscrever limites e encontrar linhas orientadoras, tornando-se importante a definição do problema de investigação por parte do investigador seguida da especificação das questões de investigação, escolha do caso a analisar e os critérios para a interpretação dos dados. Foi este processo que se tentou reproduzir ao longo deste estudo. Deste modo, o estudo desenvolveu-se de um forma cronológica, que se iniciou numa primeira fase com a selecção do hospital onde decorreria o estudo, seguido da elaboração dos instrumentos de recolha de dados, com posterior implementação nos SF seleccionados.

Não se estuda este caso para compreender outros casos, mas sim para compreender o “caso”. No entanto, haverá certas informações que poderão ser generalizadas para outros casos.

3.2. Selecção do Caso: Serviços Farmacêuticos do Hospital de S. Francisco Xavier – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Num estudo de caso a escolha da amostra adquire um sentido muito particular, sendo fundamental uma vez que a amostra constitui o cerne da investigação. Apesar da selecção da amostra ser extremamente importante, a investigação com estudo de caso não é baseada em amostragem.⁷⁴

A garantia de qualidade nos serviços de saúde tem-se tornado uma questão crucial nos últimos anos.⁷⁷ Estudos apontam a implementação de um SGQ nos serviços de saúde como uma boa medida, que leva a melhoria contínua dos diferentes processos, à focalização no cliente e à organização da documentação que serve as necessidades dos serviços sem levar à burocracia.^{69, 70, 78} No entanto, é necessário compreender como se podem traduzir os princípios normativos da ISO 9001:2008 em princípios aplicáveis à realidade dos SF.

Para este estudo, o caso seleccionado intencionalmente foi a implementação do SGQ na preparação de medicamentos citotóxicos nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de S. Francisco Xavier (HSFX), não só pelo facto de este Serviço estar em processo de certificação e permitir ao investigador avaliar determinadas mudanças que esse processo implica, como também por ser um caso de fácil acesso e que aceitou acolher esta investigação, podendo por isso, ser considerada uma amostra por conveniência.⁷⁵

O HSFX, criado ao abrigo do D.L. 11/86, de 5 de Novembro, com o objectivo de prestar assistência médico-hospitalar à área ocidental de Lisboa, foi inaugurado a 24 de Abril de 1987. O Decreto-Lei nº 279/2002, de 9 de Dezembro, constituiu-o como sociedade anónima de capitais exclusivamente públicos.⁷⁹ Desde então, o HSFX, E. P. E. é um Hospital Geral, Central, onde estão sediadas a Urgência Geral de grau 4, a Urgência Pediátrica e a Urgência Obstétrica da Zona Ocidental de Lisboa, abrangendo cerca de 1 milhão de habitantes. Em 29 de Dezembro de 2005, o hospital foi integrado no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO), E.P.E., juntamente com os Hospitais de Egas Moniz e de Santa Cruz.⁷⁹

O consumo de medicamentos nos hospitais representa cerca de 7% do seu orçamento total.⁸⁰ Entre Janeiro e Setembro de 2010, este consumo foi superior a 738 milhões de euros, o que representa um crescimento de 4,3% relativamente ao período homólogo. Em Setembro de 2010 observou-se um aumento da taxa de crescimento da despesa em meio hospitalar com uma variação homóloga de 2,6%. O Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E, contribuiu em 8,1% para o crescimento total da despesa, ocupando o 5º lugar num grupo de 58 hospitais em Portugal. Tendo em conta que o consumo de medicamentos citotóxicos representa 10,2% da despesa hospitalar com medicamentos, pode-se assumir que a despesa do CHLO, E.P.E. com medicamentos citotóxicos foi de 4,5 milhões de euros, entre Janeiro e Setembro de 2010.⁶¹

3.3. Recolha de Dados

A recolha de dados decorreu durante os meses de Maio e Junho de 2010. Antes de proceder à recolha dos dados, todos os objectivos do estudo bem como plano de recolha de dados foram apresentados à Direcção dos SF, à Comissão de Ética, ao Departamento da Qualidade e à Administração do Hospital, sendo que todos os pareceres foram positivos à realização do estudo em questão.

No processo de recolha de dados, o investigador recorreu a três técnicas próprias da investigação qualitativa, nomeadamente o inquérito, a observação e a auditoria. A utilização

destes diferentes instrumentos permitiu assegurar as diferentes perspectivas dos participantes no estudo e obter várias “medidas” do mesmo fenómeno, criando assim condições para uma triangulação dos dados, durante a fase de análise dos mesmos. Além disso, os potenciais problemas de validade do estudo são atendidos, pois as conclusões, nestas condições, são validadas através de várias fontes de evidência.

3.3.1. Observação

As **observações** conduzem o investigador a uma maior compreensão do caso.⁷⁴ Neste estudo, de forma a melhor compreender se os procedimentos descritos para a preparação de medicamento citotóxicos são cumpridos ou não, elaborou-se uma grelha de observação com diferentes critérios, baseada nas instruções de trabalho do Manual de Qualidade e nas *guidelines* específicas para este processo, e que foi preenchida pelo investigador (Apêndice I). Durante dois dias, o investigador registou todos os acontecimentos, de forma a providenciar uma descrição relativamente incontestável para análise posterior. Apesar de se tratar de uma observação não participante pois o observador não interagiu de forma alguma com o objecto de estudo no momento em que realizou a observação, os observados tinham conhecimento do seu papel de observador.⁷⁵ De forma a reduzir a influência do observador no observado, o investigador memorizou todos os pontos a observar e só preencheu a grelha imediatamente depois de deixar o local onde ocorreu a observação. Assim, apesar da tensão inicial que se possa sentir pelo facto de um observador estar presente, ao longo do decorrer da investigação os participantes tendem a esquecer este papel.

3.3.2. Inquérito por questionário

Com vista a avaliar o conhecimento dos profissionais sobre os procedimentos relativos à manipulação de medicamentos citotóxicos e as alterações que a implementação do SGQ trouxe a este processo, foi realizado um inquérito por **questionário**. O questionário é um instrumento rigorosamente normalizado tanto no texto das questões, como na sua ordem. Com o objectivo de garantir a comparabilidade das respostas de todos os indivíduos, cada questão foi colocada a cada pessoa da mesma forma, sem adaptações por parte do entrevistador.⁷⁶

O questionário foi adaptado a partir de um questionário sobre a produção e preparação de medicamentos citotóxicos, disponibilizado pela *European Society of Oncology Pharmacy* (Apêndice II). Tendo em conta os procedimentos práticos, o questionário continha dois tipos de questões: questões fechadas, onde se apresentou ao entrevistado uma lista preestabelecida de respostas possíveis, depois de lhe ter sido colocada a questão, e

questões abertas, às quais o entrevistado podia responder como quisesse, utilizando o seu próprio vocabulário.⁷⁶ No momento do inquérito, o investigador esteve presente e forneceu uma cópia do questionário ao participante, de forma a facilitar o acompanhamento das questões que foram sendo colocadas. Inicialmente, o investigador apresentou-se a ele próprio, apresentou o problema da pesquisa e explicou o que esperava do inquirido. Desta forma, o investigador tentou fornecer aos participantes dados que lhe permitissem entender a sua importância como fornecedor de informação e, por consequência, a sua utilidade para a investigação em curso.^{75, 76}

A circunstância de ser uma situação em interação presencial pode originar o surgimento de três problemas no acto de inquirir: a influência do investigador no entrevistado, as diferenças culturais que entre eles podem existir; e por fim, a sobreposição de canais de comunicação. Para evitar tais problemas, o investigador foi cuidadoso na forma como colocou as perguntas, tentando não induzir as respostas com formas enfáticas de perguntar ou com modos de excluir respostas possíveis, e existiu ainda um cuidado especial na escolha da estratégia formal adoptada em termos não verbais.⁷⁵

Para responder ao questionário foram seleccionados os profissionais que têm um papel activo na manipulação de medicamentos citotóxicos: Farmacêuticos, TDT e Assistentes Operacionais, num total de 19 indivíduos. Apesar do total de profissionais envolvidos na manipulação de medicamentos citotóxicos ser 20, foi necessário excluir um, uma vez que este participou na realização do pré-teste. Os 19 indivíduos apenas responderam às questões relacionadas com as suas competências e responsabilidades no processo de preparação de medicamentos citotóxicos.

3.3.3. Auditoria

A **análise de documentos** também constou do plano de trabalho. Foram analisados os procedimentos do processo e as instruções de trabalho relativos à preparação de medicamentos citotóxicos presentes do Manual da Qualidade, o qual tem como objectivo fazer a síntese do Sistema da Qualidade implementado no HSFX-CHLO, servindo como garantia de um padrão de serviços prestados (Apêndice III). Um Procedimento integra o conjunto das actividades e respectivas responsabilidades que levam ao desenvolvimento do produto, enquanto as Instrução de Trabalho descrevem as actividades desenvolvidas dentro de cada Procedimento. Este material foi analisado para validar a evidência do funcionamento do SGQ. É preciso ter em conta que nem sempre os documentos retratam a

realidade, sendo por isso importante recorrer a outros instrumentos de recolha de dados que esclareçam o investigador acerca da realidade.

Neste estudo, tanto a grelha de observação como a entrevista foram submetidas a um pré-teste. Um pré-teste é um conjunto de procedimentos realizados depois de se ter uma primeira versão dos instrumentos e recolha de dados, necessário para garantir que estes são aplicáveis e que respondem efectivamente aos problemas colocados pelo investigador.⁷⁶

3.4. Tratamento de Dados

Depois de recolhidos os dados, as informações foram transformadas em formato electrónico tendo em vista a sua exploração com recurso ao programa informático Excel versão 2007. Esta transcrição permitiu a criação de uma base de dados organizada que facilitou o cruzamento de informação.

3.5. Validade Externa ou Generalizações

Tendo em conta que um estudo de caso se baseia num caso específico, circunscrito e limitado, não é unânime entre os diferentes autores que se possam fazer generalizações com a informação obtida. Se por um lado existem casos em que a generalização não faz sentido, por outro existem estudos de caso em que os resultados podem, de alguma forma, ser generalizados. No presente estudo, no que diz respeito à caracterização das instalações e procedimentos, adequação das metodologias e equipamentos, e as sugestões de melhoria, devido às especificidades do hospital, não poderão ser generalizadas. No entanto, uma vez que o investigador procede não só à descrição deste caso mas também à interpretação do fenómeno qualidade e do seu impacto no departamento de oncologia dos SF, asserções sobre o SGQ nesta realidade poderão ser generalizadas, pois existe coerência entre os resultados do estudo e os resultados de outras investigações semelhantes que serão apresentadas juntamente com os resultados.^{74, 75}

3.6. Validade Interna

O estudo de caso é também conhecido como uma estratégia de investigação de triangulação. Os protocolos que são utilizados para garantir a sua precisão e explicações alternativas são chamados triangulação. A necessidade de triangulação surge da necessidade ética para confirmar a validade dos processos. Em estudos de caso, isto pode ser feito utilizando várias fontes de dados.^{74, 75}

Para aumentar a credibilidade das interpretações realizadas pelo investigador, este deverá recorrer a um ou a vários “protocolos de triangulação”. Neste caso recorreu-se à triangulação das fontes de dados, na qual se confrontam os dados provenientes de diferentes fontes, nomeadamente do questionário, da observação e da análise de documentos.

3.7. Limitações

O estudo de caso, enquanto plano de investigação, apresenta falta de rigor, no entanto existem maneiras de evidenciar a validade e confiabilidade do estudo. Também a influência do investigador pode “contaminar” o estudo através de falsas evidências ou visões distorcidas da realidade que se observa. Para além disso, o estudo de caso fornece pouca base para generalizações, porém é importante lembrar que o que se procura é generalizar proposições teóricas (modelos) e não proposições sobre populações. Os planos de investigação como o estudo de caso são muito extensos e demoram muito tempo a ser concluídos, todavia nem sempre é necessário recorrer a técnicas de recolha de dados que são mais demoradas. Além disso, a apresentação do documento não precisa ser uma narrativa detalhada. Por último, a escrita torna-se um problema quando se recorre ao estudo de caso. De facto, ao usar materiais de diferentes origens e dada a análise em profundidade que o processo implica, o estudo de caso apresenta claramente problemas na literatura e de uma forma mais geral na linguagem.^{74, 75, 76}

Este estudo limitou-se ao processo de preparação de medicamentos citotóxicos e às actividades com ele relacionadas, levadas a cabo pelos SF. Para os objectivos propostos, o estudo de caso é o indicado, sobretudo porque assenta numa pesquisa intensiva e aprofundada de um determinado objecto de estudo, que se encontra extremamente bem definido e que visa compreender a singularidade e globalidade do caso em simultâneo.

4. Apresentação e Discussão de Resultados

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os principais resultados obtidos com a realização deste trabalho, tendo em conta os objectivos definidos inicialmente, e reflectem a realidade do caso estudado durante o tempo de recolha de dados.

4.1. Caracterização da Instituição

Nos Serviços Farmacêuticos do HSFX-CHLO, trabalham 31 profissionais, dos quais 20 têm contacto directo com Medicamentos Citotóxicos: 3 Farmacêuticos, 13 TDT e 4 Assistentes Operacionais. O Hospital tem em média 4 doentes oncológicos submetidos a internamento e 33 em Hospital de Dia. Neste Hospital são efectuadas cerca de 55 preparações por dia, sendo os TDT responsáveis pela manipulação dos medicamentos citotóxicos, com supervisão de um Farmacêutico.

Apesar de estes profissionais possuírem as competências necessárias para desenvolver esta actividade, é recomendado que a formação seja contínua para contemplar a introdução de novos fármacos na prática clínica ou qualquer outra inovação técnica. Para além disto, a formação deve acontecer sempre que ocorre alguma mudança importante com impacto na prática profissional.⁴ Dos dezanove profissionais, nove disseram que fazem formação contínua nesta área, enquanto dez responderam que não.

A preparação de medicamentos citotóxicos decorre ao longo de todo o dia, num total de dois turnos diários. No primeiro, entre as 7:30 e as 16:30, exercem funções 3 TDT, dos quais dois preparam medicamentos citotóxicos e no segundo, entre as 10:30 e as 19:30, exercem funções dois TDT, dos quais um prepara medicamentos citotóxicos. Esta equipa mantém-se durante três meses, no fim dos quais entra uma outra equipa com o mesmo número de profissionais. Num Hospital como o HSFX-CHLO, onde a preparação de medicamentos citotóxicos é bastante elevada, é importante que exista esta rotação entre os profissionais, para que nenhum deles esteja exposto mais do que duas horas seguidas.⁴

Sempre que iniciam e terminam um período de três meses na preparação de medicamentos citotóxicos, os profissionais são submetidos a exames médicos que têm como objectivo verificar se existe alguma alteração nos parâmetros biológicos que possa decorrer da exposição a estes fármacos. Dos dezanove profissionais, o questionário foi aplicado a 15 (Farmacêuticos e TDT) e apesar da maioria deles reconhecer a existência desta prática, quatro deles responderam que não realizavam exames periodicamente. Dos nove que reconheceram que os exames são realizados periodicamente, um não sabia qual a

periodicidade. Todos os outros sabiam que os exames são realizados com uma frequência que varia entre os três e os seis meses.

A preparação de medicamentos citotóxicos para os doentes do CHLO estava centralizada no HSFX. A centralização permite uma optimização dos recursos humanos e materiais. A preparação destes medicamentos deve ser centralizada nos SF de forma a garantir um controlo de qualidade tanto na preparação como no produto final. A criação de uma unidade de preparação centralizada com condições adequadas, permite não só proteger o produto final da contaminação microbiológica e de partículas, como também proteger os operadores e o ambiente da exposição a estes medicamentos potencialmente tóxicos.⁴

O local de preparação de medicamentos citotóxicos situava-se no Hospital de Dia de Oncologia, local onde é administrada a maioria dos medicamentos. Isto oferece vantagens em termos de facilidade de transporte dos citotóxicos, bem como o reforço da comunicação entre os SF, o médico e a equipa de enfermagem.^{4, 81} Noutros estudos realizados, esta comunicação tem demonstrado ser um passo importante para a diminuição dos erros, uma vez que estes poderão ser avaliados e discutidos pelas equipas multidisciplinares. A prescrição médica contém os dados necessários (identificação do doente, diagnóstico, estágio da doença, dose de fármacos ou fármacos utilizados e parâmetros antropométricos) para a interpretação e validação pelo farmacêutico. Esta interpretação e validação será utilizada para a criação do perfil farmacoterapêutico e ficha de produção do doente que dará, então, início à preparação do ciclo. Prescrições ambíguas, incompletas ou confusas podem levar à má compreensão das informações fundamentais para a correcta preparação ou distribuição de medicamentos.⁸² A análise dos dados relativos aos erros deverá contribuir para melhorar a qualidade geral do serviço prestado e a segurança do doente.⁸¹

4.1.1. Instalações e Equipamento de Protecção Colectivo

De acordo com o que está descrito nas normas, devido ao risco de contaminação, a preparação de medicamentos citotóxicos é realizada numa sala dedicada exclusivamente a essa tarefa. O acesso à sala onde a preparação é realizada é restrito a profissionais autorizados pelos SF (farmacêuticos, TDT e assistentes operacionais), não só pela utilização de um sinal de alerta que identifica claramente que o acesso é controlado e limitado, como também pelo facto de a abertura das portas ser feita mediante introdução de um código de segurança, ao qual apenas têm acesso as pessoas autorizadas. No entanto, apesar do acesso restrito, não existe um sistema de segurança que impede que as portas

sejam abertas em simultâneo nem um alarme sonoro que sinalize a abertura simultânea das duas portas.

A área limpa não é constituída por três zonas separadas fisicamente. A sala que antecede a sala de preparação (sala limpa) tem uma porta que a liga directamente ao corredor, local por onde passam todos os profissionais e também doentes. Não sendo esta a situação ideal, uma maior preocupação recai sobre a pressão que se verifica na sala de preparação, relativamente à sala adjacente. Apesar de 80% dos quinze profissionais inquiridos responder que a pressão da sala limpa é negativa em relação à sala adjacente, o resultado da auditoria mostra que o registo diário das pressões das salas não é realizado nem existe um controlo dessas mesmas pressões nos SF. De acordo com a Farmacopeia Americana, não existe outra opção para a sala de preparação a não ser pressão negativa.²⁶ A diferença de pressões entre a zona A (câmara de fluxo de ar laminar vertical) e a zona B (sala limpa) não deve ser inferior a 15 Pa. Entre as restantes salas, não deverá ser inferior a 10 Pa.⁴³

Ainda em relação às instalações é importante mencionar três factores, não apenas pela sua importância na prevenção da contaminação microbológica como também pela sua influência no conforto dos profissionais que manipulam os medicamentos citotóxicos: a circulação de ar nas salas, a temperatura e a humidade. Em relação ao ar, deve existir uma renovação de pelo menos 20 volumes/hora. Nas áreas conhecidas por gerarem um grande número de partículas, como os vestiários por exemplo, pode existir uma taxa de renovação do ar de até 60 volumes/hora. No que respeita à temperatura da sala de preparação, esta deve encontrar-se entre os 18 e os 22°C. A humidade também deve ser controlada para evitar corrosão e condensação em qualquer superfície de trabalho, e também para proporcionar conforto ao operador. O intervalo de humidade que assegura o conforto humano encontra-se geralmente entre os 30% a 70% de humidade relativa.⁴

Quando questionados sobre estes parâmetros, 47% dos profissionais responderam que a temperatura se encontra entre os 18 e os 22°C. No entanto, nos SF não existem registos de controlo de temperatura nem de humidade. O não controlo de temperatura e humidade pode comprometer as preparações e ser uma fonte de desconforto para quem manipula.

Para a preparação de medicamentos citotóxicos é necessária a utilização de equipamento específico, nomeadamente uma câmara de fluxo de ar laminar vertical. No HSFX são utilizadas duas câmaras de fluxo de ar laminar vertical (CFALV) classe II, tipo B2. Este equipamento protege o operador, o produto e o meio ambiente, sendo por isso o mais adequado para este tipo de preparações.⁴ O facto de serem duas CFALV faz com que dentro da sala limpa se encontrem duas pessoas a dar apoio. Sabe-se que uma das

principais fontes de contaminação microbiológica no ar das salas limpas é os profissionais de saúde, podendo a sua movimentação na sala aumentar os níveis de contaminantes, contribuindo para cerca de 25% de partículas no ar.^{4, 83} Para além disso, quanto maior for a movimentação dentro da sala, maiores serão os distúrbios que afectam o fluxo de ar existente.⁸⁴ No entanto, se por um lado isto acontece, por outro lado a existência de mais dois profissionais dentro da sala limpa permite que seja feita a dupla verificação, muito importante da prevenção de ocorrência de erros.⁶⁰ Outro factor que contribui para o aumento de partículas no ar é o material utilizado na preparação de medicamentos citotóxicos. Este pode acumular pó, devendo evitar-se que este seja armazenado na sala limpa. A sua preparação e confirmação devem ser realizadas na sala adjacente.⁴ No caso em estudo, verificou-se que o material se encontra dentro de armários na sala limpa, motivo que origina uma grande movimentação na sala devido à preparação dos tabuleiros antes de se iniciar a manipulação de cada ciclo.

Todas as superfícies na sala limpa são lisas, impermeáveis e de fácil limpeza, o que está conforme as normas.⁴³

Os *transfers* são fundamentais para evitar o acesso directo entre a sala limpa e o contexto externo. Tal como as *guidelines* indicam, existe um *transfer* entre a antecâmara e a sala limpa e outro entre a sala limpa e o meio externo. Os *transfers* existentes não permitem que as portas estejam abertas em simultâneo. A fim de minimizar a contaminação cruzada, a entrada e saída de produtos deveria ser feita por *transfers* diferentes.⁴ Isto acontece no caso dos medicamentos citotóxicos preparados para os doentes do Hospital de Dia, uma vez que o produto final sai da sala limpa directamente para a sala de administração através de um *transfer* instalado na sala para esse efeito. No entanto, no caso dos medicamentos preparados para serviços de internamento, isso não acontece, pois os medicamentos preparados saem da sala limpa pelo mesmo *transfer* por onde entram as matérias-primas.

4.1.2. Vestuário e Equipamento de Protecção Individual

De forma a garantir a esterilidade do produto final bem como a protecção do operador é necessário seleccionar e utilizar correctamente o equipamento de protecção individual (EPI). O EPI inclui as luvas, batas descartáveis, de preferência com punhos e reforço nos braços e abdómen, protectores de calçado, touca, máscara facial e óculos de protecção. Todo o equipamento é utilizado nos Serviços Farmacêuticos do HSFY-CHLO, à excepção dos óculos protectores, os quais são recomendados quando existe probabilidade de ocorrer uma projecção durante a preparação ou durante a limpeza. A não utilização de óculos de

protecção durante a preparação pode não ser necessária na maioria dos casos, pois o vidro da CFALV oferece protecção suficiente contra qualquer possível projecção de soluções durante a reconstituição de medicamentos citotóxicos.⁴

Um dos objectivos da utilização de EPI é proteger o profissional de saúde, não só durante a reconstituição de medicamentos citotóxicos como também durante outras actividades onde possam entrar contacto com estes medicamentos potencialmente tóxicos. Estas actividades podem incluir a abertura das embalagens, a rotulagem ou a eliminação de resíduos. Para além destas actividades, a utilização de EPI deve também ser considerada para funções desempenhadas fora da área limpa, quando existe risco de contaminação química, como na manipulação dos frascos por exemplo.⁴ Desde o final dos anos noventa, vários estudos realizados têm indicado que os frascos e ampolas entregues a partir de empresas farmacêuticas podem estar contaminados no exterior com fármaco citotóxico. Em alguns dos casos foi detectada contaminação em 30-50% dos frascos examinados. Isto pode ser resultado de contaminação gerada durante o processo de fabrico ou da lavagem inadequada dos frascos antes da embalagem. Muitas empresas têm focalizado esforços na resolução deste problema, mas com diferentes níveis de sucesso.^{30, 85, 86, 87}

Durante o tempo em que decorreu o estudo, nas actividades como o transporte e a manipulação dos frascos para os retirar da embalagem secundária não se recorreu à utilização de EPI. Apesar de os níveis de fármacos citotóxicos encontrados nos estudos anteriores serem baixos, estes podem ser responsáveis pela contaminação de algumas superfícies e, desta forma, pela exposição ocupacional dos profissionais. Sendo que a absorção pode ocorrer por via dérmica e através do sistema gastro-intestinal, a não utilização de luvas durante o manuseio dos frascos fora da área limpa pode constituir mais uma via de exposição a estes agentes potencialmente tóxicos.²⁰

No que respeita aos acidentes e derrames, as instituições devem estabelecer procedimentos operacionais padrão em caso da sua ocorrência com medicamentos citotóxicos. Quando se limpa um derrame, toda a limpeza deverá começar fora da área do derrame e trabalhar gradualmente para o centro. Todos os profissionais envolvidos na manipulação de medicamentos citotóxicos devem ter formação adequada sobre os procedimentos a serem seguidos em caso de um derrame.⁴ No caso em estudo verificou-se que existe um procedimento escrito sobre como actuar em caso de acidente ou derrame. No entanto, dos 19 profissionais envolvidos na manipulação de medicamentos citotóxicos, 3 não sabiam da existência deste procedimento. Para além disso, mostraram que desconheciam a existência de um kit de emergência para actuar em caso de acidente ou

derrame nem a sua localização nos SF. O kit de emergência citotóxica oferece um sistema para protecção da contaminação em caso de acidentes com medicamentos citotóxicos, devendo por isso estar localizado em todas as áreas onde se encontram estes medicamentos, tal como acontece no HSFX-CHLO. Os Assistentes Operacionais são os profissionais que armazenam e transportam os medicamentos citotóxicos, actividades que apresentam risco de ocorrência de acidente ou derrame, e os que mostraram um nível de conhecimento sobre a forma de actuar em caso de acidente mais baixo. Esta falha deverá ser colmatada com formação contínua adequada e respectivos registos de funcionários submetidos a essa formação.⁴

Relativamente aos resíduos dos medicamentos citotóxicos, os SF do HSFX-CHLO não têm nenhum procedimento para o tratamento dos excretas do doente, nem são feitas recomendações ao Serviço de Enfermagem sobre este tópico. De forma a melhorar a prestação de cuidados de saúde, deveria existir uma melhor comunicação entre estes dois Serviços.

4.2. Adequação das metodologias, equipamentos e procedimentos utilizados na preparação de Medicamentos Citotóxicos

A utilização do questionário como um dos instrumentos de recolha de dados teve como objectivo avaliar a percepção que os profissionais têm relativamente ao trabalho desenvolvidos, não só por eles próprios como também pela Instituição, com vista ao cumprimento das boas práticas na manipulação de medicamentos citotóxicos. Quando questionados sobre a utilização de *guidelines* para a realização de actividades relacionadas com a preparação de medicamentos citotóxicos, cinco dos quinze profissionais inquiridos responderam que não sabiam. Os restantes dez responderam que sim, mas no entanto sete deles não souberam identificar quais as *guidelines* utilizadas. Ainda destes dez, dois profissionais identificaram o manual de qualidade como *guidelines* utilizadas na preparação de medicamentos citotóxicos e um identificou as *guidelines* da AHSP como referência para as actividades em questão (Figura 4).

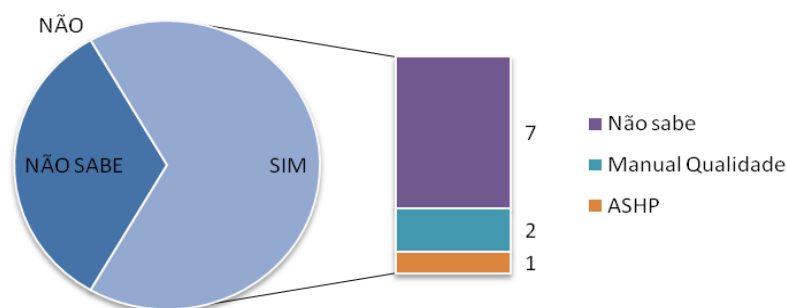


Figura 4. Conhecimento dos profissionais relativamente às *guidelines* utilizadas na preparação de medicamentos citotóxicos no HSFX-CHLO.

Quando questionados sobre quais os medicamentos citotóxicos mais preparados, todos foram unânimes em referir o Fluorouracilo (Figura 5). Entre os medicamentos mais preparados, encontra-se a Ciclofosfamida, um agente Alquilante, classificado pela IARC como carcinogénico para humanos (Grupo 1). A Ciclofosfamida tem sido amplamente utilizada desde o início dos anos cinquenta no tratamento de linfoma maligno, mieloma múltiplo e cancro da mama, ovário e pulmão. Também tem sido usada no tratamento de certas doenças crónicas, como artrite reumatóide e outras doenças não-malignas. É um agente classificado pela IARC como carcinogénico para humanos devido às evidências epidemiológicas demonstradas ao longo do tempo.⁸⁸

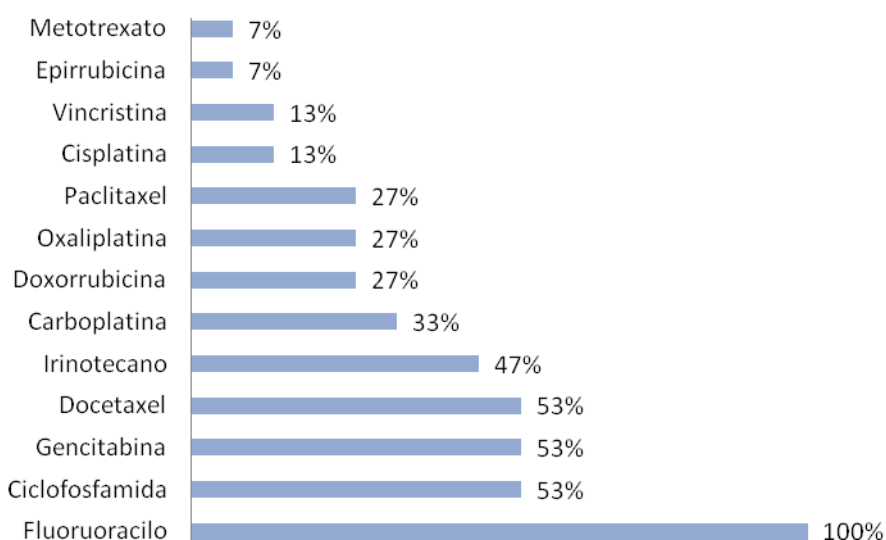


Figura 5. Medicamentos citotóxicos preparados no HSFX-CHLO.

A Doxorubicina e a Cisplatina, também preparados no Hospital com alguma frequência, pertencem ao Grupo 2A, provavelmente carcinogénicos para humanos.

Uma meta-análise realizada em 2005 com o objectivo de analisar se os profissionais de saúde que manipulam medicamentos citotóxicos apresentam um elevado risco de desenvolver doença oncológica, complicações reprodutivas e eventos tóxicos agudos, identificou um potencial risco para abortos espontâneos em mulheres que manipulam estes medicamentos. No que diz respeito ao desenvolvimento de doença oncológica e aos efeitos tóxicos agudos existem poucos dados disponíveis para estes profissionais. Alguns estudos abordaram este tema e relataram alguns casos de cancro entre os profissionais, mas devido às metodologias utilizadas não se conseguiu fazer uma avaliação do risco.¹⁴

A exposição a estes agentes tem sido bastante documentada, dando a conhecer os efeitos decorrentes da sua absorção. Uma vez que não se pode evitar a preparação destes medicamentos, medidas como o cumprimento dos procedimentos estabelecidos para a preparação, protecção individual e colectiva e validação dos procedimentos de limpeza e desinfeção devem ser rigorosamente cumpridas por todos. Um estudo realizado recentemente em cinco Hospitais no Japão, com o objectivo de avaliar a contaminação de superfícies com fármacos antineoplásicos e relaciona-la com as práticas utilizadas, permitiu detectar Ciclofosfamida, Fluorouracilo e compostos de platina na CFALV. Nos testes realizados à urina de 24h dos trabalhadores foi também possível detectar Ciclofosfamida.²⁵

Foi sugerido que o nível de contaminação dos antineoplásicos está relacionado com a quantidade de medicamentos manipulados, os métodos de limpeza dos equipamentos e a utilização correcta da técnica asséptica, nomeadamente o equilíbrio de pressões dentro de um frasco quando se fazem diluições ou reconstituições com recurso a agulha.²⁵

4.2.1. Limpeza e desinfeção

Quando analisados os procedimentos relacionados com a limpeza e desinfeção da CFALV, 19% não estão de acordo com as *guidelines* (Figura 6). Este número deve-se ao facto de se prepararem medicamentos não citotóxicos na mesma CFALV onde se preparam medicamentos citotóxicos, não existindo uma descontaminação entre as diferentes preparações. Apesar de não ser recomendada a utilização da mesma CFALV para os dois tipos de preparações, estes podem ser realizados no mesmo local desde que seja feita a descontaminação entre as preparações.⁴

Outra não conformidade que contribuiu para os 19% foi o facto de, quando ocorreu um pequeno derrame, a bancada ter sido apenas desinfectada com álcool. Neste caso, deve limpar-se cuidadosamente a área do derrame, da zona menos contaminada para a mais contaminada, utilizando uma solução de detergente, seguida de água limpa e álcool no final.^{16, 89}

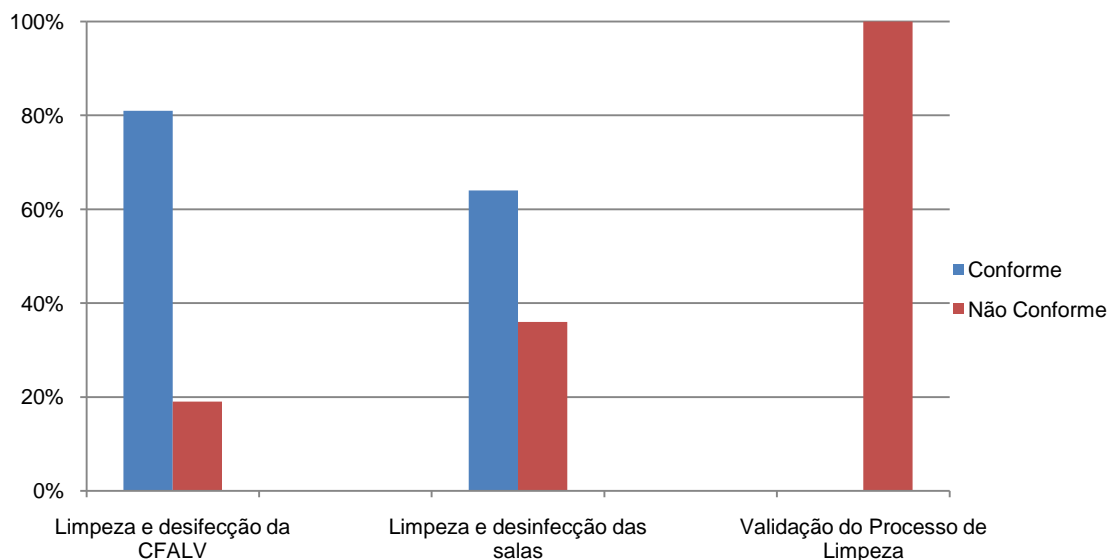


Figura 6. Avaliação da conformidade da limpeza e desinfecção CFALV e das salas.

A utilização exclusiva de álcool não é aconselhada pois os medicamentos citotóxicos representam uma diversificada série de estruturas químicas, não existindo até à data um único agente capaz de desactivar todos os fármacos citotóxicos. Idealmente, a contaminação citotóxica deve ser eliminada recorrendo à remoção física do fármaco de uma determinada superfície e à decomposição do fármaco em produtos menos tóxicos.⁸⁹

Em 1985, a IARC incluiu medicamentos citotóxicos no seu programa para o tratamento de resíduos contaminados, tendo sido sugerida a oxidação como um método para a degradação destes compostos.⁹⁰ Estudos realizados para investigar a eficácia de agentes oxidantes utilizados em hospitais mostraram que o hipoclorito de sódio foi 99,96% eficiente na degradação de vários fármacos, nomeadamente a Ciclofosfamida e a Doxorrubicina.^{91, 92}

Um estudo mais recente, realizado com o objectivo de avaliar a efectividade da descontaminação nas zonas utilizadas para a preparação de medicamentos citotóxicos, mostrou que a Doxorrubicina foi mais persistente à remoção, mas mais fácil de degradar com a utilização de detergentes alcalinos do que o Fluorouracilo e a Ciclofosfamida.⁸⁹

Uma vez que a maioria dos medicamentos citotóxicos são solúveis em água, recomenda-se que a descontaminação seja feita com água, e as superfícies sejam posteriormente limpas com um detergente de pH elevado, seguido por um detergente de pH baixo. É possível que um pH elevado promova a degradação do fármaco em compostos mais solúveis e mais fáceis de remover a pH baixo.⁸⁹ Finalmente, deverá utilizar-se o álcool a 70%.^{4, 16, 89}

O processo de limpeza não se encontra validado, o que constitui uma não conformidade. O objectivo da validação da limpeza é confirmar que contaminantes microbiológicos, químicos ou outro tipo são removidos ou inactivados durante a limpeza. A validação microbiológica pode ser realizada utilizando placas de contacto antes e depois da limpeza, e verificar se há ou não crescimento de microrganismos. A validação química é um processo mais complexo, uma vez que são preparados diferentes fármacos. Desta forma, pode sugerir-se que a validação seja feita para aqueles que são utilizados com mais frequência, determinando a contaminação das superfícies antes e depois da limpeza.⁴

Em relação à limpeza e desinfectação das salas, os procedimentos não se encontram descritos, o que foi confirmado com a realização da auditoria aos documentos do SGQ. Durante o processo de limpeza, os profissionais utilizam uma bata não descartável, comum a outros serviços, e luvas como equipamento de protecção individual. O interior dos armários que existem na sala limpa não é limpo diariamente. Os desperdícios resultantes da limpeza são colocados nos resíduos tipo IV. Em relação ao material não estéril utilizado na preparação de medicamentos citotóxicos, os panos e a esfregona utilizados na limpeza são lavados separadamente do restante material, mas as fardas utilizadas pelos TDT não. Estas são enviadas para o serviço de lavandaria sem identificação de ser material contaminado. Apesar de estarem protegidas pela bata estéril e descartável as fardas são consideradas roupa contaminadas, pelo que devem ser mantidas e lavadas separadamente de outro tipo de roupa.⁴

Á semelhança do que foi referido em relação à limpeza da CFALV, a validação da limpeza das salas seria também importante, de forma a confirmar se o processo é eficiente na remoção de partículas tóxicas e microrganismos. Uma abordagem pode ser a investigação dos fármacos utilizados mais frequentemente (por exemplo, Fluorouracilo, Ciclofosfamida, Docetaxel) por amostragem das diferentes superfícies antes e após a limpeza.^{5, 21, 22, 34, 38} Se estiver disponível um procedimento analítico para fármacos lipofílicos (por exemplo, paclitaxel, carmustina), este também pode ser realizado para garantir que o procedimento de limpeza é eficiente.⁴

Actualmente, para determinar a contaminação química no local de trabalho, os principais procedimentos utilizados são a determinação da contaminação na superfície de trabalho e no ar. Para determinar a contaminação das superfícies normalmente emprega-se uma matriz de colecção (por exemplo, tecidos ou toalhetes de papel de filtro) e um sistema de solventes que tenham demonstrado conseguir recuperar o fármaco que ficou retido na matriz. A recolha das amostras deve ser realizada em vários pontos da bancada, do chão e dos espaços adjacentes e a confirmação da presença ou ausência do fármaco nesses locais é realizada por técnicas como a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com detecção ultravioleta (UV), cromatografia gasosa (GC) acoplada com espectrometria de massa (MS) ou HPLC-MS.

Pode também ser realizada a amostragem do ar, de forma a avaliar a contaminação ambiental dos locais de trabalho onde os medicamentos citotóxicos são manipulados. A maioria dos estudos tem utilizado a fibra de vidro ou papel de filtro para capturar partículas no ar, mas os resultados não tem sido os melhores, em parte devido à ineficiência das técnicas de amostragem.

A eficácia da remoção de resíduos citotóxicos durante a limpeza de superfícies é poucas vezes questionada. Idealmente, a descontaminação deve envolver a remoção física das partículas de uma superfície bem como a decomposição do fármaco em compostos menos tóxicos.⁸⁹ Devido à diversidade de estruturas químicas e ao facto de nenhum agente único ser conhecido por desactivar todos os fármacos citotóxicos, em muitos casos a descontaminação está limitada à remoção mecânica das partículas de uma superfície não descartável para uma superfície descartável, ou seja, à limpeza da superfície de trabalho com um agente de limpeza. O NIOSH recomenda que todas as superfícies sejam descontaminadas de acordo com um protocolo, que inclui um agente de desactivação apropriado. O agente usado deve, de preferência, demonstrar remoção/degradação da contaminação química e biológica.²⁷ Actualmente, a prática mais comum consiste em limpar a superfície com água, com ou sem detergente, fazendo uma lavagem completa, seguida de limpeza com álcool 70%.

4.2.2. Preparação de medicamentos citotóxicos

Desde que a exposição ocupacional a agentes antineoplásicos foi reconhecida como um potencial perigo para os trabalhadores nos anos setenta, têm publicados inúmeros artigos relativos a esta questão.⁹³ Mesmo com a publicação e implementação das normas existentes para a manipulação segura de agentes citotóxicos, alguns estudos têm mostrado

que estas nem sempre são cumpridas. Um estudo onde farmacêuticos foram questionados sobre as condições e práticas de trabalho, a utilização dos equipamentos de protecção e a política do hospital para a prevenção da exposição a agentes antineoplásicos, mostrou que apesar das luvas de protecção serem usadas pela maioria (87,9%), os óculos e as máscaras faciais eram utilizados com pouca frequência.⁹⁴ No mesmo grupo, mais de 40% tiveram contacto com fármacos citotóxicos através da pele, pelo menos uma vez por mês. Cerca de 83% dos entrevistados relataram que sua instituição tinha uma política formal que regia a manipulação destes agentes, no entanto, a vigilância médica dos trabalhadores expostos, apenas estava disponível em 28% dos locais de trabalho. No caso em estudo, apesar de todo o material estar disponível, os óculos de protecção não são utilizados pela maioria dos profissionais. Os óculos de protecção são recomendados quando existe risco de qualquer projecção. Uma vez que o vidro frontal da CFALV oferece a protecção adequada contra qualquer vaporização das soluções durante a reconstituição dos medicamentos, os óculos podem ser dispensados. De qualquer das formas, os óculos de protecção devem ser sempre usados quando se faz a limpeza de um derrame.⁴

Na preparação de medicamentos citotóxicos no HSFX-CHLO são utilizados *spikes* compressas esterilizadas em todas as medições que envolvem o medicamento. Os *spikes* evitam a formação de aerossóis, uma vez que promovem o equilíbrio das pressões entre a seringa e o frasco-ampola e as compressas permitem uma fácil e segura eliminação de pequenos vazamentos que possam ocorrer.⁴ As não conformidades encontradas no processo de preparação de medicamentos citotóxicos (Figura 7) estão relacionadas com 2 procedimentos: a verificação das condições de temperatura, humidade e pressão antes do início da preparação e a substituição do 2º par de luvas de 30 em 30 minutos.

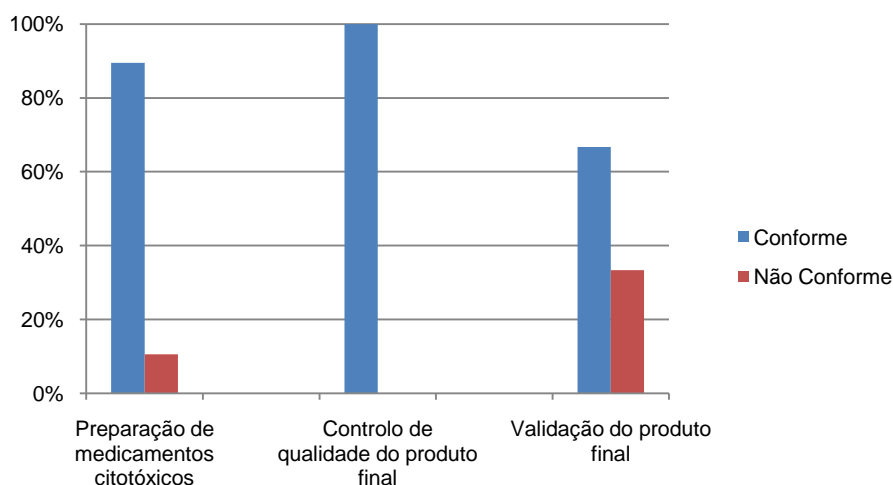


Figura 7. Avaliação da conformidade da preparação de medicamentos citotóxicos.

Tal como já foi descrito anteriormente, as condições de temperatura e humidade são importantes para o conforto do operador, um importante factor na diminuição de probabilidade de ocorrência de erros. A verificação da pressão, bem como a substituição do segundo par de luvas, estão relacionados com a protecção do operador. Um estudo mostrou que a maioria dos materiais das luvas é permeável a uma grande variedade de fármacos citotóxicos durante o período de teste de uma hora. O vinil foi o material mais permeável e a Carmustina foi o fármaco que permeou a mais ampla variedade de materiais. O neopreno, o látex de borracha natural e as luvas de borracha nitrílica foram os que apresentaram maior resistência à penetração dos 13 agentes citotóxicos estudados. Os factores estudados que também afectaram a permeabilidade foram a duração da exposição, a espessura de luva e a lipossolubilidade e peso molecular do fármaco.⁹⁵ É devido a estes factores que se deve ter em atenção a escolha do material das luvas, bem como da sua substituição de 30 em 30 minutos ou sempre que acontece um derrame.

As diferentes dosagens de medicamentos citotóxicos não são produzidas em grande escala, pois existe a necessidade de adaptar a dose a cada doente de acordo com a sua superfície corporal, o que designa estas preparações de magistrais. Assim sendo, o seu controlo analítico não é exigido pela regulamentação farmacêutica; no entanto, a etapa de garantia de qualidade parece ser necessária a partir de um ponto de vista ético e de certificação das instituições de saúde. Na verdade, erros na dose ou no fármaco expõem os doentes a tratamentos não eficazes ou maior toxicidade. Existem já algumas publicações referentes à existência de erros durante a preparação de medicamentos citotóxicos mas poucas sobre o controlo de qualidade destas preparações. Quando se fala neste problema, os métodos de controlo mais vezes propostos são essencialmente o duplo controlo visual ou o peso. Devido à falta de especificidade, estes métodos parecem bastante insuficientes perante a importância da precisão da dosagem na eficácia e segurança da quimioterapia.⁹⁶

Neste estudo, o processo de controlo de qualidade do produto final foi considerado totalmente conforme pois é feita uma inspecção visual do produto acabado e os medicamentos, os volumes e o rótulo são duplamente confirmados. Estas são as recomendações das normas e da maioria dos estudos. No entanto, é importante validar o produto final de forma a confirmar que os processos utilizados são reprodutíveis, resultando num produto que contenha os componentes correctos na concentração que é aceitável dentro dos limites definidos e que a integridade química e microbiológica do produto seja mantida.⁴

A validação da contaminação microbiológica é realizada através do controlo microbiológico da CFALV e das luvas utilizadas durante a preparação. No entanto, a validação da concentração química das bolsas não é realizada. Durante a preparação, reconstituição e diluição dos medicamentos citotóxicos injectáveis os procedimentos internos são cumpridos, os medicamentos seleccionados e solventes são duplamente controladas e rótulos e as soluções são examinados visualmente duas vezes. Para além disso, poderia ser feita a pesagem dos sacos de infusão de produtos com uma estreita margem terapêutica, antes e depois da injeção no veículo.⁹⁷ A validação do produto final foi considerada parcialmente conforme (cerca de 67%) pois é feita a validação microbiológica mas a validação da concentração de fármaco está incompleta, sendo apenas realizada através da dupla confirmação dos volumes medidos (Figura 7).

De forma a maximizar o controlo sobre o conteúdo de todos os sacos de perfusão dispensados, alguns estudos têm sido feitos no sentido de encontrar uma técnica automática para o efeito. Algumas unidades hospitalares fazem um controlo de qualidade analítico ao produto final para cumprir os objectivos da garantia de qualidade, sendo que este diz respeito a um único fármaco, Fluorouracilo ou Etoposido, podendo assim ser considerado um indicador da qualidade da preparação. Outros estudos mais recentes foram desenvolvidos de forma a conseguir abranger um maior número de fármacos a um custo acessível e sem aumentar o tempo de espera do doente, desempenhando um papel mais importante na conformidade das preparações e diminuição dos erros.^{96, 97, 98} O HPLC demonstrou ser uma técnica adequada para o controlo químico de preparações citotóxicas, incluindo uma série de fármacos, onde o tempo entre a prescrição médica, validação farmacêutica, preparação e controlo, tinha que ser tão curto quanto possível, a fim de limitar o tempo de espera do doente. O custo destes controlos parece ser razoável, devendo ser possível inseri-lo no orçamento das unidades de produção. Este estudo destaca a viabilidade da implementação de um controlo de rotina.⁹⁸

Outro estudo apresentou como alternativa ao HPLC a utilização de um espectrofotómetro com possibilidade de dupla detecção, nos comprimentos de onda UV e infravermelho, o que estende o número de potenciais agentes citotóxicos analisáveis. Para além desta vantagem, o espectrofotómetro é menos dispendioso do que HPLC, tal como o tempo de análise e o custo de formação de profissionais de saúde.⁹⁷

4.3. Influência da implementação de um SGQ

O SGQ encontra-se na fase final de implementação no HSFY-CHLO. Nesta Instituição todos os procedimentos relacionados com a manipulação de medicamentos citotóxicos foram aprovados pela Gestão da Qualidade e fazem parte do Manual de Qualidade dos SF.

A implementação de um SGQ implica que todos os profissionais estejam devidamente esclarecidos para poderem colaborar de forma activa. Quando questionados sobre a existência de um SGQ no HSFY, apenas um dos 19 profissionais inquiridos disse que não existia, sendo que todos os outros têm conhecimento da sua implementação. Todos eles consideram que a implementação de um SGQ é muito importante e referem como principais motivos a uniformidade dos procedimentos (8 respostas em 18) e o aumento da segurança no trabalho (5 respostas em 18). Houve ainda quem apontasse a “definição de procedimentos e instruções de trabalho”, “atribuição de responsabilidades” e “a qualidade nos serviços prestados ao doente” como resultados da implementação do SGQ.

Relativamente à preparação de medicamentos citotóxicos, três profissionais disseram que é um processo que já está certificado, cinco não sabem e onze responderam que ainda não está certificado, apontando o final de 2010 como data limite para a finalização da certificação. Um aspecto essencial da implementação de um SGQ é o comprometimento de todos os profissionais envolvidos na gestão desta nova ferramenta, a qual deve tornar-se parte da cultura da organização e fazer parte das actividades diárias. A participação de todos dá origem a novas ideias que poderão melhorar os processos.⁷¹ Assim, torna-se bastante importante que todos os profissionais dos SF tenham conhecimento das etapas de implementação do SGQ, bem como da certificação dos diferentes processos.

De forma a cumprir os requisitos da norma ISO 9001:2008 para a garantia de qualidade do produto final, é necessário adoptar medidas relacionadas com a qualidade do produto e com o ambiente onde este é preparado. A dupla verificação dos medicamentos e dos volumes é apontada pelas normas e por alguns estudos como uma medida para a garantia de qualidade do produto final. Uma vez que este ponto faz parte tanto das normas ISO 9001:2008 como de normas específicas para a manipulação de medicamentos citotóxicos, como as GMP, é de esperar que faça parte dos procedimentos implementados, quando se fala numa instituição candidata ao certificado ISO 9001:2008. No decorrer deste trabalho, entre a primeira e a segunda observação dos procedimentos (realizadas a 10 e 19 de Maio de 2010, respectivamente) verificou-se alteração deste procedimento. Na primeira observação não era feita a dupla confirmação do medicamento e dos volumes medidos,

enquanto na segunda observação verificou-se que já se realizava a dupla confirmação. Tal medida foi potenciada pela inspecção do INFARMED, que promove a cumprimento das normas, neste caso das PIC/S. A dupla confirmação facilita o controlo do produto final e diminui a possibilidade de ocorrência de erros. No entanto, será necessário quantificar os possíveis erros para avaliar se existiu realmente uma diminuição na probabilidade de ocorrência de erros.⁷¹

Um ponto importante das normas, e que é reforçado pela ISO 9001:2008, é a formação dos profissionais. A fim de compreender os riscos envolvidos e assegurar o manuseio dos agentes, todos os profissionais de saúde envolvidos na manipulação de medicamentos citotóxicos deve ser sujeito a formação contínua e adequada às suas tarefas. Todos os funcionários que manuseiam ou sejam susceptíveis de manusear medicamentos citotóxicos devem receber a formação antes da exposição ao risco. Isto inclui Farmacêuticos, TDT, Enfermeiros, Médicos e pessoal de apoio, incluindo assistentes técnicos e equipa de limpeza, uma vez que podem transportar agentes citotóxicos ou podem limpar uma área potencialmente contaminada. Além disso, doentes e cuidadores que estão envolvidos na entrega de quimioterapia em casa devem receber alguma formação básica sobre os princípios da manipulação, e lidar com vazamentos, eliminação de resíduos e excretas dos doentes, devendo existir instruções escritas para estes procedimentos. Quando questionados sobre a formação, 50% dos profissionais referiram que não recebia formação nesta área. Tal facto, aliado ao desconhecimento por partes dos Assistentes Operacionais de como proceder em caso de acidente e a não utilização de equipamento de protecção individual durante o transporte, mostra que é necessário estabelecer um plano de formação para que todos tenham conhecimentos dos riscos a que estão expostos, bem como das medidas que ajudam a proteger desses riscos.

Como já foi referido anteriormente, a centralização da preparação de medicamentos citotóxicos nos SF permite não só uma optimização dos recursos humanos e materiais, como também garante um controlo da qualidade da preparação e do produto final mais rigoroso.⁴ No entanto, é necessário ter em atenção que a centralização da preparação de medicamentos citotóxicos faz aumentar o volume de trabalho. Em alguns estudos, o aumento da taxa de erros de preparação foi directamente relacionado com o aumento do número de preparações diárias.^{58, 59} Um estudo demonstrou que uma carga de trabalho diária de mais de 60 preparações constituiu um significativo factor de risco para erros de medicação.⁵⁸ Como base nestes dados, e sabendo que no HSFX-CHLO são realizadas cerca de 55 preparações de medicamentos citotóxicos, torna-se importante investir na monitorização dos procedimentos de preparação e também no controlo de qualidade do

produto final. Desta forma, torna-se importante a criação de ferramentas que possam ser utilizadas em cada um dos pontos de verificação definidos e que permitam detectar possíveis ocorrências de erro. A aplicação de tais ferramentas constitui um reforço dos procedimentos de garantia de qualidade.

Actualmente, são efectuados registos manuais e informáticos de cada preparação realizada, bem como os lotes e validades das matérias-primas e material utilizado. Estes registos, que estão também associados ao processo de cada doente, têm uma elevada importância na garantia de qualidade uma vez que permitem a rastreabilidade das preparações.

Os registos ganham também importância na medida em que colaboram para a avaliação do risco de exposição de cada profissional a este tipo de fármacos. No HSFX-CHLO é registado o tempo de exposição de cada profissional aos medicamentos citotóxicos bem como os medicamentos preparados ao longo desse tempo. Para além da avaliação do risco de exposição, esta medida é também importante na monitorização das alterações provocadas por determinados fármacos.

Um dos pontos que pode ser melhorado no SGQ é a comunicação entre os diferentes profissionais envolvidos na manipulação de medicamentos citotóxicos. Apesar de este processo estar centralizado no Hospital de Dia, junto do local onde normalmente são administrados os medicamentos, verificou-se falta de uniformização nas respostas dadas pelos profissionais dos SF.⁹⁹

O período necessário para implementar um SGQ numa determinada empresa, neste caso em particular nos SF do HSFX-CHLO, depende, em grande medida, do comprometimento da Administração e dos seus esforços para envolver e esclarecer os profissionais sobre as vantagens que esta implementação tem não só para a Organização como também para o seu trabalho diário. A implementação de um SGQ envolve necessariamente todos os recursos humanos dos SF desta Instituição. Os SGQ apresentam uma nova alternativa de organização do trabalho, motivando a equipa no sentido de uma melhoria contínua dos processos da responsabilidade dos SF e melhorando a comunicação entre todos os níveis de gestão e dos trabalhadores. Para além disso, a implementação do SGQ contribui para o aumento do prestígio dos SF aos olhos dos clientes, que neste caso serão os doentes, os profissionais que dele usufruem e também os outros serviços que funcionam em conjunto com os SF.

No caso em estudo, e uma vez que se trata da preparação de medicamentos estéreis em ambiente hospitalar, é conveniente para integrar os requisitos específicos das GMP com a

norma ISO 9001:2008, com o objectivo de implementar um SGQ que tira vantagem da natureza mais integral desta última, assegurando a conformidade com as GMP. Este sistema faz com que seja possível alcançar níveis mais elevados de organização e eficiência como base para a satisfação dos clientes e para preservar ou aumentar a competitividade da empresa.⁴⁹

4.4. Propostas de melhoria

As propostas de melhoria que se sugerem têm como finalidade promover uma melhor integração do SGQ com as GMP, de forma a cumprir não só os requisitos gerais de gestão da qualidade como também os requisitos específicos da preparação de medicamentos citotóxicos em meio hospitalar, para que esta seja realizada de acordo com GMP.

4.4.1. Instalações

Para que as instalações sejam adequadas à sua finalidade, sugerem-se melhorias relacionadas com as actividades desenvolvidas dentro de cada sala e com a aquisição de dois equipamentos que contribuirão para a diminuição do risco de exposição dos profissionais. A fim de minimizar a contaminação cruzada, o *transfer* que existe entre a antecâmara e a sala limpa poderia ser substituído por um *transfer* com duas câmaras (Figura 8), o qual permitiria que a entrada de produtos na sala limpa fosse feita por uma via diferente da saída dos medicamentos citotóxicos já preparados e dos resíduos.

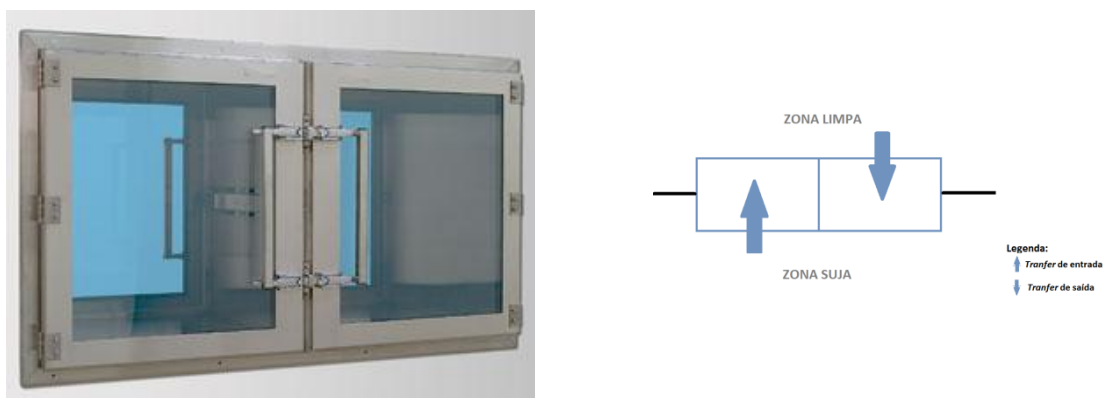


Figura 8. *Transfer* de aço inoxidável com duas câmaras.

Uma vez que este *transfer* representa um investimento elevado, poderia recorrer-se a uma alternativa nos procedimentos, ou seja, todos os medicamentos preparados seriam colocados no *transfer* que existe entre a sala limpa e a sala de administração, sendo aqueles que se destinam aos doentes em internamento recolhidos por um TDT e

devidamente armazenados para posterior transporte. Desta forma será possível manter os circuitos de entrada e saída de produto separados.

Numa área limpa é necessário garantir que o ar se move das salas limpas para salas menos limpas, e não vice-versa. No caso dos medicamentos citotóxicos temos que ter em conta dois tipos de contaminação: a contaminação química e a contaminação microbiológica. É por este motivo que a antecâmara deve funcionar como zona tampão, uma vez que evita que microrganismos e partículas entrem na sala limpa e que a contaminação química, proveniente da preparação de medicamentos citotóxicos, não saia da sala limpa. A medição da pressão é uma medida indirecta deste fenómeno, pois o ar flui de uma área de alta pressão para uma área de baixa pressão. Para medir os diferenciais de pressão numa área limpa é necessário um manómetro que consiga medir diferenças de pressão entre 0 e 60 Pa. Um exemplo é o manómetro *Magnehelic*[®] (Figura 9) que funciona por pressão sob o diafragma, o que faz mover um ponteiro que indica o movimento transmitido e amplificado por uma ligação magnética. Um painel destes manómetros pode ser instalado do lado de fora de uma sala limpa, para que as diferenças de pressão possam ser facilmente vistas e controladas.

Tal como se disse anteriormente, para além das pressões dentro da área limpa é importante medir parâmetros como a temperatura e da humidade, uma vez que estes são fundamentais para a diminuição de erros de preparação de medicamentos citotóxicos. Para tal, poderá instalar-se um termohigrómetro como o da Figura 10, que permite uma solução conveniente e barata para a monitorização da temperatura e humidade dentro de uma sala limpa. O termohigrómetro *EnviroWatch*[®] inclui leituras separadas de temperatura (° C ou ° F) e % de humidade relativa, numa gama de temperatura entre os 10 ° C e os 60 ° C (14 ° F a 140 ° F) e de humidade relativa entre os 20 e os 100%.¹⁰⁰



Figura 9. Manómetro Magnehelic. Adaptado de White, W.¹⁰⁰



Figura 10. Monitor do Termohigrómetro EnviroWatch.

Para diminuir a movimentação de pessoas dentro da sala de preparação, o material deveria ser preparado na sala adjacente e confirmado já dentro da sala de preparação, pelo TDT que está a dar apoio à preparação. Dentro da sala limpa poderão existir pequenas quantidades de material de apoio.

O profissionais de saúde deve ser treinado e qualificado de acordo com suas funções. Para tal, os SF deverão elaborar um plano de formação contínua para os diferentes profissionais, tendo em conta as suas principais responsabilidades. No caso em estudo, é emergente a formação dos Assistentes Operacionais no que concerne à manipulação de medicamentos citotóxicos. A parte externa dos frascos de muitos medicamentos citotóxicos está contaminada na altura em que estes são recepcionados nos SF. Embora a possibilidade de a contaminação se poder estender para o interior das caixas de embalagem e às bulas colocadas à volta dos frasco dentro da caixa não tenha sido muito estudada, esta contaminação poderá apresentar um risco de exposição a qualquer abertura de caixas de fármacos ou manipulação dos frascos. Estas actividades podem apresentar riscos, especialmente para os trabalhadores com menos formação. Os programas de formação devem identificar e incluir todos os trabalhadores que podem estar em risco de exposição. Todos os funcionários que manipulam medicamentos potencialmente tóxicos, devem receber formação que inclui o reconhecimento de fármacos citotóxicos e a forma de actuação em caso de acidente ou derrame.⁶⁰

Para cumprir os objectivos da garantia de qualidade, e à semelhança do que é feito noutras unidades hospitalares, deve reforçar-se o controlo de qualidade do produto final. Assim, sugere-se que o Hospital elabore um plano de amostragem para realizar o controlo de qualidade analítico ao produto final. Este pode englobar um ou mais fármacos, funcionando como indicador da qualidade das preparações. Uma das técnicas analíticas utilizada é a espectrometria UV-Visível, cujo equipamento é de fácil utilização e os resultados de rápida interpretação. Fármacos como o Fluorouracilo e o Paclitaxel têm os espectros de absorção tanto no UV- Visível como no Infravermelho bem definidos na literatura, o que facilita o seu processo de validação.^{97, 101}

À semelhança do que já existe no Manual de Qualidade dos SF para outros processos, sugere-se que se elabore uma Instruções de Trabalho para o processo da limpeza. Trata-se de um procedimento bastante importante na garantia de qualidade do ambiente da área limpa. Sugere-se ainda a calendarização de reuniões multidisciplinares com os profissionais que intervêm na terapia oncológica. Nestas reuniões deverão estar presentes o Médico, o Farmacêutico, o TDT e o Enfermeiro responsáveis pela medicação. Estas reuniões têm

como objectivo a recolha das diferentes perspectivas sobre cada um dos tratamentos, a partilha de informação e o esclarecimento de dúvidas. Todos os dias, durante uma hora, esta equipa deve reunir e deliberar sobre a adequação da terapêutica e os procedimentos de preparação e administração. Destas reuniões resultará uma melhor detecção de possíveis erros e conseqüentemente uma maior eficácia e segurança da terapêutica para o doente.

4.4.2. Adequação dos Indicadores de Qualidade

De forma a avaliar o nível de qualidade de cada processo, o que permite avaliar o grau de conformidade e a necessidade de aplicar medidas correctivas ou de melhoria, devem ser criados indicadores de qualidade (Tabela 5). As informações básicas sobre estes indicadores devem incluir a definição dos termos, a identificação do tipo de indicador (estrutura, processo ou resultado), a justificação para o uso do indicador, descrição da população do indicador (numerador, denominador, etc.), a recolha de dados e a delimitação dos factores subjacentes que podem explicar as variações nos dados fornecidos pelo indicador.¹⁰²

Tabela 5. Indicadores de Qualidade para avaliação da preparação de Medicamentos Citotóxicos.

Nº	Indicador	Tipo de indicador	Cálculo	Especificação	Dados disponíveis
1	Registo das pressões	Instalações	P sala limpa – P antecâmara	≥ 15 Pa	Não
2	Contaminação microbiológica antes e depois da desinfecção	Processo	$\frac{\text{Nº de placas conforme}}{\text{Nº total de placas}} \times 100\%$	Ver Tabela 4	Não
3	Contaminação química antes e depois da limpeza	Processo	$\frac{\text{Nº de ensaios conforme}}{\text{Nº total de ensaios}} \times 100\%$		Não
4	Nº de potenciais erros	Processo	$\frac{\text{Nº de potenciais erros}}{\text{Nº total de preparações}} \times 100\%$		Não
5	Contaminação microbiológica durante a preparação	Processo	$\frac{\text{Nº de placas conforme}}{\text{Nº total de placas}} \times 100\%$	Ver Tabela 4	Sim
6	Tempo de espera dos doentes	Resultado	Média do tempo de espera dos doentes		Sim
7	Tempo de exposição	Resultado	Média do tempo de exposição dos profissionais	≤ 2 Horas	Sim

O indicador nº 1 está relacionado com o diferencial de pressão entre a sala limpa e a antecâmara e deve ser registado antes de os profissionais entrarem na área limpa para iniciar o trabalho pois o diferencial ≥ 15 Pa é essencial para iniciar a preparação de medicamentos citotóxicos. Este indicador, em conjunto com o indicador nº 7 da tabela, permitirá contribuir para a avaliação do risco de exposição dos profissionais envolvidos na preparação. O registo do tempo de exposição deve ser efectuado depois de sair da área limpa. O indicador nº 2 está relacionado com o processo de desinfecção. Este processo deve assegurar a descontaminação da área limpa, condição necessária para a preparação de medicamentos estéreis. No caso de existirem placas não conforme, a causa deve ser investigada para se poder decidir se o procedimento não está a ser executado correctamente ou se os agentes desinfectantes não estão a ser efectivos. O indicador nº 3 está relacionado com o processo de limpeza. Mais uma vez, na preparação de medicamentos citotóxicos deve-se ter em atenção não só a esterilidade do produto final como também a segurança dos operadores. Para que tal aconteça é necessário garantir que a limpeza remove todos os agentes químicos que possam existir, diminuindo o risco de exposição ocupacional e de contaminação cruzada. Os indicadores nº 4 e 5 estão relacionados com o processo de preparação de medicamentos citotóxicos. O nº 4 permite avaliar se a selecção dos pontos de verificação, como a dupla verificação dos volumes medidos por exemplo, está a contribuir para a diminuição da ocorrência de erros de medicação. Já o indicador nº 5 permite avaliar se a técnica asséptica está a ser correctamente executada, permitindo assim assumir a esterilidade do produto final e reforçando o controlo de qualidade. O indicador nº 6 permite fazer uma avaliação da eficiência do planeamento estabelecido para os diferentes doentes, permitindo manter o doente satisfeito em relação ao tempo de espera.

Para uma melhor monitorização do processo, os potenciais erros poderão ainda categorizar-se como se apresenta na Tabela 6.

Tabela 6. Erros relacionados com a preparação de Medicamentos Citotóxicos.^{58, 103}

Dosagem (omissa, duplicada ou errada)
Fármaco (omisso ou errado)
Rotulagem (nome, fármaco ou dose)
Solvente (incompatível ou errado)
Tempo de preparação
Volume final
Acondicionamento
Duplicação de fármacos

4.4.3. Custos Associados às propostas de melhoria

As alterações acima propostas acarretam custos para a Instituição. O benefício associado a estes custos (Tabela 7 e 8) é a maior segurança para os profissionais que manipulam medicamentos citotóxicos, maior satisfação em relação as condições de trabalho, maior interação entre as actividades dos diferentes profissionais, e consequentemente maior produtividade sem por em causa a segurança do doente e dos profissionais. Estes factores contribuirão para uma maior satisfação do doente e um aumento do prestígio dos SF. O investimento na monitorização de todo o processo e no controlo de qualidade do produto final permitirá que haja uma redução de desperdícios, uma vez que diminui a probabilidade de ocorrência de erros, e uma optimização dos recursos, que em muito se deve à centralização da unidade de preparação de medicamentos citotóxicos.

Tabela 7. Custo dos equipamentos a adquirir.*

Equipamento	Custo (€)
<i>Transfer</i> com duas câmaras	8.050,00
Manómetro <i>Magnehelic®</i>	34,80
Termohigrómetro <i>EnviroWatch®</i>	146,10
Espectrofotómetro de duplo feixe UV2300, TECHCOMP®	4.972,00
Custo Total	13.202,90

Tabela 8. Custo dos equipamentos a adquirir, com excepção do *transfer* com duas câmaras.*

Equipamento	Custo (€)
Manómetro <i>Magnehelic®</i>	34,80
Termohigrómetro <i>EnviroWatch®</i>	146,10
Espectrofotómetro de duplo feixe UV2300, TECHCOMP®	4.972,00
Custo Total	5.152,90

* Estes orçamentos foram obtidos através de um pedido formal à I.L.C. – instrumentos de laboratório e científicos, lda e através do sítio da internet da Terra Universal – Critical Environment Solutions, em www.terrauniversal.com.

5. Considerações Finais

Um número crescente de organizações de saúde, entre os quais os serviços farmacêuticos, decidiram implementar um sistema de gestão da qualidade, a fim de demonstrar sua capacidade de prestação de serviços e/ou elaboração de produtos. A norma ISO destina-se a gerir/assegurar a qualidade dos sistemas, motivo pelo qual muitos serviços clínicos, incluindo os farmacêuticos, consideraram o modelo internacional de qualidade ISO 9001:2008 para melhorar os circuitos e a qualidade dos seus produtos finais. Este modelo promove a gestão dos processos e requer uma clara identificação e definição dos serviços a ser prestados de acordo com as necessidades dos clientes e os processos desenvolvidos.⁷¹

Trabalhar com um sistema ISO 9000 tem uma série de benefícios. Em primeiro lugar, os processos dentro da organização são transparentes, permitindo que sejam feitas mudanças controladas. Além disso, os processos são auditados periodicamente por auditores internos e externos, sendo ambas as auditorias obrigatórias para manter a validade do certificado ISO 9000. Em segundo lugar, um controlo rigoroso de documentos faz parte de um sistema de qualidade ISO, o que torna possível criar procedimentos e protocolos pertinentes dentro da organização. Este é um processo moroso. Os elementos necessários para uma implementação bem sucedida são o compromisso da gestão, recursos adequados, formação, comunicação, envolvimento total da organização e auditoria de desempenho do sistema. Se os resultados dos indicadores de desempenho não corresponderem às normas, poderá ser necessário implementar medidas correctivas. Para a implementação do sistema e para que este proporcione benefícios aos usuários, a organização deve despender o tempo suficiente para a mudança.^{68, 71} As bases de apoio à introdução de um SGQ nos serviços farmacêuticos são as mesmas que em qualquer outro serviço clínico, embora a decisão de adaptar os procedimentos, os indicadores e o cumprimento das normas sejam responsabilidade de cada área. O facto de poucos trabalhos sobre manipulação de citotóxicos e certificação terem sido publicados, sendo um campo relativamente novo, torna difícil a comparação com outros casos e até a elaboração de propostas de melhoria.

Um aspecto essencial na introdução de um SGQ é o compromisso dos membros da organização e a gestão deste sistema, que deve integrar-se na cultura da organização e ser considerado como parte integrada do trabalho diário. A participação e experiência levam a novas ideias que melhoram os processos. Em suma, a aplicação das normas ISO não deve ser entendida como uma acção que ocorre de vez em quando ou como critérios fixos para a acção, mas como um processo dinâmico que promove a melhoria contínua do SGQ.⁷¹

No caso em estudo, a implementação do SGQ já contribuiu para a construção do Manual da Qualidade, aprovado pela Gestão, o qual engloba os processos, as instruções de trabalho bem com as grelhas onde devem ser registadas todas as acções. Em conjunto com as auditorias realizadas pelo INFARMED, a implementação da norma ISO 9001:2008 contribuiu para a implementação da dupla verificação de medicamentos e volumes medidos. Esta medida é bastante importante, não só porque ajuda a garantir a qualidade do produto final, como também porque diminui a probabilidade de ocorrência de erros relacionados com a substância activa, o solvente e a dose a administrar.

Para que seja possível cumprir os princípios da Gestão da Qualidade em cada instituição, entidades nacionais e internacionais têm mostrado uma grande preocupação em criar normas, reconhecidas institucionalmente, que possam ser adoptadas quer pelos profissionais quer pelos próprios Hospitais, que integradas num SGQ, visam uma harmonização dos procedimentos de forma a facilitar a avaliação do risco, minimizando os efeitos para a saúde dos profissionais e alterações do próprio medicamento. No caso específico da preparação de medicamentos estéreis em ambiente hospitalar não é possível falar em Garantia de Qualidade sem falar nas Boas Práticas de Fabrico. É necessário que exista uma estreita ligação entre os princípios das GMP e do SGQ implementado. Só assim se conseguem seleccionar os indicadores correctos a medir para uma correcta avaliação do processo. Neste sentido, existem ainda alguns aspectos que deverão ser melhorados, com o objectivo principal da segurança do doente e da protecção do operador. Até ao momento da realização do estudo, as pressões da sala de preparação de medicamentos citotóxicos e das salas adjacentes não eram registadas. Este parâmetro é extremamente importante e deve ser monitorizado pois ajuda a controlar o ambiente de trabalho. Também a humidade e temperatura das salas deve ser monitorizada de forma a permitir o conforto dos operadores, diminuindo a probabilidade de ocorrência de erros de preparação.

Os parâmetros acima mencionados, em conjunto com o facto de o processo de limpeza não estar validado em relação à contaminação química, podem aumentar o risco de exposição ocupacional dos operadores. Ainda em relação à limpeza, é importante referir que os derrames devem ser limpos com água e detergente, para quem sejam realmente eliminados. No caso de ser utilizado álcool, este só poderá ser aplicado na bancada depois de o derrame ter sido removido com água. Durante a preparação propriamente dita, as luvas devem ser trocadas de 30 em 30 minutos, pois o tempo de contacto é um dos factores que aumenta a permeabilidade das luvas aos agentes citotóxicos. Para além disso, as luvas devem ser usadas sempre que se transportam medicamentos citotóxicos e quando os frascos são retirados das embalagens secundárias.

A formação também é um factor relevante quando se trata de procedimentos tão específicos e cujo cumprimento é tão importante. Seria importante estabelecer acções de formação para os assistentes operacionais e para as equipas de limpeza sobre os cuidados a ter no transporte dos medicamentos, sobre o kit de descontaminação e os procedimentos a seguir em caso de acidente. Uma vez que os procedimentos de descontaminação estão escritos e dentro de cada kit, seria importante construir os procedimentos de limpeza e desinfecção das salas, principalmente porque são realizados por pessoal externo à farmácia. Em relação aos farmacêuticos e TDT, para além das reuniões multidisciplinares, poderiam ser estabelecidas reuniões para análise dos indicadores de qualidade estabelecidos, os quais permitem avaliar o grau de conformidade do processo e a necessidade de aplicar medidas de melhoria, e partilha de conhecimento sobre novas metodologias utilizadas na área dos medicamentos citotóxicos.

Por fim, o controlo de qualidade do produto final é assegurado pela dupla confirmação do material, do medicamento, dos volumes e do rótulo. No entanto, seria importante implementar medidas como a pesagem ou quantificação dos fármacos por espectroscopia UV-Visível para um controlo mais rigoroso da dose administrada, uma vez que a quantificação destes medicamentos através de técnicas analíticas mais sensíveis poderá ser demorada e dispendiosa. No entanto, é de extrema importância validar o processo de limpeza, de forma a evitar a contaminação cruzada e a exposição ocupacional dos operadores.

Algumas das medidas propostas implicam custos para a Instituição, que serão compensados pela diminuição dos erros, optimização dos recursos, segurança dos profissionais, aumento da produtividade e satisfação dos profissionais e doentes. Estes factores contribuem para o aumento do prestígio dos Serviços Farmacêuticos.

Com a realização deste estudo pode dizer-se que a implementação do SGQ contribui para o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico, uma vez que muitos dos requisitos são comuns às duas normas. Como perspectivas futuras, planeia-se fazer uma nova avaliação do processo de preparação de medicamentos citotóxicos após finalização do processo de certificação. Esta investigação futura permitirá tirar mais conclusões sobre a importância da implementação deste sistema numa unidade de preparação de medicamentos citotóxicos e o seu contributo para o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico.

6. Referências Bibliográficas

1. Alto Comissariado da Saúde. Plano Nacional de Saúde 2011-16. [consultado a 3 de Outubro de 2010]; disponível em: <http://www.acs.min-saude.pt/files/2009/12/caderno-de-encargos-pns-2011-16-2009-10-13.pdf>
2. INFARMED. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. [Online]. 9ª Edição [consultado a 27 de Setembro de 2010]; disponível em: <http://www.infarmed.pt/formulario/index.html>
3. Sessink PJM, Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers – evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf* 1999 Apr;20(4):347-359.
4. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. ISOPP Standards of Practice – Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13 Suppl 1-81.
5. Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK. Development of an HPLC Method for Simultaneous Analysis of Five Antineoplastic Agents. *Appl Occup Environ Hyg* 2003;18(2):109-119.
6. World Health Organization [Online]. 2010 [consultado a 1 de Junho de 2010]; disponível em: <http://www.who.int/features/qa/15/en/index.html>
7. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings. *CA Cancer J Clin* 2006;56:354-365.
8. Zock MD, Soefje S, Rickabaugh K. Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide following simulated hazardous drug preparation activities using two closed-system products. *J Oncol Pharm Practice* 2010;0(0):1–7.
9. INFARMED. Prontuário terapêutico 9. [Online]. 2010 [consultado a 27 de Setembro de 2010]; disponível em: <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>
10. Calabresi P, Chabner BA. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: Gilman AG, editor. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9ª Edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.; 1996. p. 903-949.

11. World Health Organization. Anatomical Therapeutic Chemical Code. 2003 [consultado a 27 de Setembro de 2010]; disponível em <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>
12. Begonha R, Azevedo I. Capítulo 70: Citostáticos. In: Osswald W, Guimarães S. Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas – Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. 4ª edição. Porto: Porto Editora; 2001. p. 1050-1073.
13. Crump M, Tu D, Shepherd L, et al . Risk of acute leukemia following epirubicin-based adjuvant chemotherapy: a report from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2003 Aug 15; 21:3066_71.
14. Dranitsaris G, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. J Oncol Pharm Practice 2005;11:69–78.
15. McDiarmid MA. Antineoplastics, Anesthetic Agents, Sex Steroid Hormones. In: Paul M, editor. Occupational and Environmental Reproductive Hazards: A Guide for Clinicians. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins;1993. p. 280–295.
16. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm 2006;63:1172–93.
17. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs Database on Carcinogenic Risks to Humans. 2009 [consultado a 5 de Outubro 2010]; disponível em: <http://monographs.iarc.fr/>
18. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet 1979;1:1250–1251.
19. Anderson RW, Puckett WH, Dana WJ, et al. Risk of handling injectable antineoplastic agents. Am J Hosp Pharm 1982;39:1881–1887.
20. Hedmer M, Georgiadi A, Rämme Bremberg E, Jönsson BAG, Eksborg S. Surface Contamination of Cyclophosphamide Packaging and Surface Contamination with Antineoplastic Drugs in a Hospital Pharmacy in Sweden. Ann. Occup. Hyg 2005;49(7):629-637.

21. Floridia L, Pietropaolo A M, Tavazzani M, Rubino F M, Colombi A. Measurement of surface contamination from nucleoside analogue antineoplastic drugs by high-performance liquid chromatography in occupational hygiene studies of oncologic hospital departments. *J Chromatogr* 1999;724:325–33.
22. Touzin K, Bussi eres JF, Langlois E, Lefebvre M. Evaluation of surface contamination in a hospital hematology–oncology pharmacy. *J Oncol Pharm Pract* 2008; nil:1–9.
23.  nderger U, Basaran N, Kars A, G c D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. *Mutat Res* 1999;439:277–285.
24. Ursini CL, Cavallo D, Colombi A, Giglio M, Marinaccion A, Lavicoli S. Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;80:134-140.
25. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Yoshida T, Miyajima K, Kumagai S. Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. *J Oncol Pharm Pract* 2010;0(0):1-10.
26. USP (U.S. Pharmacopeia) Pharmaceutical compounding - sterile preparations (general test chapter 797). In: *The United States Pharmacopeia 28 rev., and The National Formular)*, 23rd ed Rockville, MD:United States Pharmacopoeial Convention; 2005:2471-77.
27. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165. Washington DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention; 2004.
28. Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health-Syst Pharm* 2006;63:1736-1744.
29. Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract* 2010;16:19–25.
30. Mason HJ, Morton J, Garfitt SJ, Iqbal S, Jones K. Cytotoxic Drug Contamination on the Outside of Vials Delivered to a Hospital Pharmacy. *Ann. occup. Hyg* 2003;47(8):681–685.

31. Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81:899-911.
32. Hedmer M, Höglund P, Cavallin-Ståhl E, Albin M, Jönsson BAG. Validation of urinary excretion of cyclophosphamide as a biomarker of exposure by studying its renal clearance at high and low plasma concentrations in cancer patients. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81:285–293.
33. Sorsa M, Anderson D. Monitoring of occupational exposure agents to cytostatic anticancer. *Mutat Res* 1996;355:253-261.
34. Larson RR, Khazaeu MB, Dillon DHK. Monitoring method for surface contamination caused by selected antineoplastic agents. *Am J Health-Syst Pharm* 2002;59:270-7.
35. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJM, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health-Syst Pharm* 1999 July 15;56:1427-1432.
36. Minoia C, et al. Application of High Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry in the Environmental and Biological Monitoring of Health Care Personnel Occupationally Exposed to Cyclophosphamide and Ifosfamide. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1998;12:1485–1493.
37. Turci R, Sottani C, Schierl R, Minoia C. Validation protocol and analytical quality in biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. *Toxicology Letters* 2006;162:256–262.
38. Hedmer M, Jönsson BAG, Nygren O. Development and validation of methods for environmental monitoring of cyclophosphamide in workplaces. *J Environ Monit* 2004;6:979–984.
39. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar (s.d.). Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde; 2005.
40. Decreto-lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_V/decreto_lei_44204-1962.pdf

41. Decreto-lei n.º 288/2001. D.R. I-A Série. 261 (01-11-10)
42. Portaria n.º 42/92. “D.R. I Série”. 19 (92-01-23)
43. EudraLex. Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: good Manufacturing Practice. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. 2003 [consultado a 26 de Agosto de 2010]; disponível em: <http://ec.europa.eu/enterprise/-pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>.
44. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. L 311 (01-11-28).
45. Directiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. L 311 (01-11-28).
46. Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. L 136 (04-04-30).
47. Directiva 2004/28/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. L 136 (04-04-30).
48. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. [Consultado a 27 de Dezembro de 2010]; disponível em: <http://www.picscheme.org/index.php>
49. Prieto YO. Good Laboratory Practices and the ISO 9001:2000 standards. *Biocologia Aplicada* 2008;25:258-261.
50. Pharmaceutical Inspection Convention. PIC/S Guide PE 010: Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments. 2008. Disponível em: <http://www.picscheme.org>
51. Internacional Society of Oncology Pharmacy Practitioners. [consultado a 5 de Julho de 2010]; disponível em: www.isopp.org
52. American Society of Health-System Pharmacists. [consultado a 5 de Julho de 2010]; disponível em: www.ashp.org
53. Fragata J, Martins L. A linguagem do erro. In: Fragata J, Martins L. O erro em medicina. Almedina; 2006. p. 311-324.

54. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. What is a medication error? 1998 [consultado a 4 de Agosto de 2010]; disponível em <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>
55. Kelly WN. Potential risk and prevention, Part I: Fatal adverse drug events. Am J Health Syst Pharm 2001 Jul 15;58(14):1317–24.
56. Kelly WN. Potential risk and prevention, Part II: Druginduced permanent disabilities. Am J Health Syst Pharm 2001 Jul 15; 58(14):1325–29.
57. Beckwith MC, Tyler LS. Preventing medication errors with antineoplastics agents, Part I. Hosp Pharm 2002; 35:511–25.
58. Limat S, et al. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. Pharm World Sci 2001;23(3):102-106.
59. Talla M, Dugast P, Clapeau G. Error Monitoring and Analysis in Antineoplastic Drug Preparation. Eur J Hosp Pharm 2001;7(3):93-96.
60. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. Am J Health-Syst Pharm 2002;59:1648–68.
61. INFARMED - Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde, Direcção de Economia de Medicamento e Produtos de Saúde. Relatório de Setembro de 2010. 2010 [consultado a 11 de Novembro de 2010]; disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/ANALISE_MERCADO_MEDICAMENTOS_CHNM/Tab/Rel_CHNM_201009.pdf
62. Pisco L. Perspectivas sobre a qualidade na saúde. Perspectiva 2001;4-6.
63. Ministério da Saúde. Plano Nacional de saúde 2004-2010. 2004. Lisboa: Ministério da Saúde, disponível em <http://www.dgsaude.min-saude.pt/pns/capa.html>.
64. International Organization for Standardization. NP EN ISO 9001:2000 Sistemas de gestão da qualidade – Requisitos. 2000.
65. International Organization for Standardization. The ISO Survey of Certifications. Genebra: ISO; 2008.

66. Decreto-lei n.º 4/2002. D.R. I-A Série. 3 (02-01-04)
67. Decreto-lei n.º 142/2007. D.R. I Série. 82 (07-04-27)
68. Fernandez-Llamazares CM, et al. Implementation of a quality plan (ISO 9001) in a hospital pharmacy service. *Eur J Hosp Pharm Practice* 2005;11:25-28.
69. van den Heuvel J, Koning L, Bogers AJJC, Berg M, van Dijen MEM. An ISO 9001 quality management system in a hospital – Bureaucracy or just benefits? *Int J Health Care Qual Assur* 2005;18(5):361-369.
70. Wagner C, Gulácsi L, Takacs E, Outinen M. The implementation of quality management systems in hospitals: a comparison between three countries. *BMC Health Services Research* 2006 April 11;6:50.
71. Miana Mena MT, et al. Description of the ISO 9001:2000 certification process in the parenteral nutrition area. *Farm Hosp* 2007;31(6):370-374.
72. Freeman Health System. 2010 [consultado a 27 de Setembro de 2010]; disponível em: www.freemanhealth.com
73. Egli Y, Halfon P. A conceptual framework for hospital quality management. *Int J Health Care Qual Assur* 2003;16(1):29 – 36.
74. Stake RE. A arte da investigação com estudos de caso. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2007.
75. Carmo H, Ferreira MM. Metodologia da Investigação: Guia para Auto-aprendizagem. Lisboa: Universidade Aberta; 1998.
76. Ghiglione R, Matalon B. O inquérito: Teoria e Prática. 4ª Ed. Oeiras: Celta Editora; 2001.
77. Lacalamita R, Schirone M, Paradiso A. ISO 9001:2000 applied to a research oncology laboratory: which problems? The experience of national Cancer Institute – Bari. *Ann Oncol* 2008;19(6):1207-1208.
78. François P, Peyrin JC, Touboul M, Labarère J, Reverdy T, Vinck D. Evaluating implementation of quality management systems in a teaching hospital's clinical departments. *Int J Qual Health Care* 2003;15(number 1):47-55.

79. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. [consultado a 5 de Julho de 2010]; disponível em: <http://www.chlo.min-saude.pt/>
80. Aperta J, Cobrado N, Quinz C. Impacto da introdução no formulário de uma nova terapêutica biotecnológica imunossupressora específica — *Infliximab* — na execução orçamental de um hospital distrital. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 2003;21(2):61-64.
81. Baldo P, et al. A centralized Pharmacy Unit for cytotoxic drugs in accordance with Italian legislation. *J Eval Clin Pract.* 2007;13:265-271.
82. Anacleto TA, Perini E, Rosa MB, César CC. Medication errors and drug-dispensing systems in a hospital pharmacy. *Clinics* 2005;60(4):325-332.
83. Frieben WR. Controlo f the aseptic processing environment. *Am J Hosp Pharm* 1983 Nov;40(11):1928-35.
84. Frieben WR. Control of the aseptic processing environment. *Am J Hosp Pharm* 1983;40(11):1928-35.
85. Nygren O, Gustavsson B, Strom L, Friberg A. Cisplatin contamination on the outside of drug vials. *Ann Occup Hyg* 2002;46:555–7.
86. Favier B, Gilles L, Ardiet C, Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Pract* 2003;9:15–20.
87. Gilbar PJ. External contamination of cytotoxic drug vials. *J Pharm Pract Res* 2005;35:264–5.
88. IARC. IARC Monographs. 1981;26:165-202.
89. Roberts S, Khammo N, McDonnell G, Sewell GJ. Studies on the decontamination of surfaces exposed to cytotoxic drugs in chemotherapy workstations. *J Oncol Pharm Pract* 2006;12:95-104.
90. World Health Organization. Laboratory decontamination and destruction of carcinogens in laboratory wastes; some antineoplastic agents. International Agency for Research on Cancer, 1985 (IARC publication No.: 73 2004).

91. Castegnaro M, De Meo MD, Laget M, et al . Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2: Six anthracyclines: idarubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin and daunorubicin. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 378-84.
92. Hansel S, Castegnaro M, Sportouch MH, et al . Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:109-14.
93. Falck K, Gröhn P, Sorsa M et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979;1:1250-1.
94. Christensen CJ, Lemasters GK, Wakeman MJ. Work practices and policies of hospital pharmacists preparing antineoplastic agents. *J Occup Med* 1990 Jun;32(6):508-12.
95. Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, Boeckmans E, Gillard J, Favier B. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. *Am J Health Syst Pharm* 2006 Mar 15;63(6):547-56.
96. Castagne V, Habert H, Abbara C, Rudant E, Bonhomme-Faivre L. Cytotoxics compounded sterile preparation control by HPLC during a 16-month assessment in a French university hospital: importance of the mixing bags step. *J Oncol Pharm Pract* 2010;0(0):1–6.
97. Ripoche N, Baumgartner P, Audeval C, Rochard S. Feasibility study of extemporaneous control of cytotoxic preparations: tests with an innovating spectrometer coupling UV/visible and IR detections. *Eur J Hosp Pharm Pract* 2009;15:28-31.
98. Delmas A, et al. Quantitative and qualitative control of cytotoxic preparations by HPLC-UV in a centralized parenteral preparations unit. *J Pharm Biomed Anal* 2009;49:1213–1220.
99. Wardhani V, Utarini A, van Dijk JP, Post D, Groothoff JW. Determinants of quality management systems implementation in hospitals. *Health Policy* 2009;89:239-251.
100. White, W. *Cleanroom Technology: fundamentals of design, testing and operation*. 2nd edition. Wiley; 2010.
101. Dibbern HW, Müller RM, Wirbitzki E. *UV and IR Spectra*. Aulendorf: Editio Cantor Verlag; 2002.

102. JCAHO: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Primer on Indicator Development and Application: Measuring Quality in Health Care. Oakbrook Terrance, 1990.

103. Serrano-Fabiá A, Albert-Marí A, Almenar-Cubells D, Jiménez-Torres NV. Multidisciplinary system for detecting medication errors in antineoplastic chemotherapy. J Oncol Pharm Pract 2010;16:105-112.

7. Bibliografia

Ovretveit J. Total quality management in Europe healthcare. *Int J Health Care Qual Assur* 2000;13(2):74-79.

Silva PB. ISO 9001:2000 e King's Fund – uma análise comparativa. *Reflexões*. 2004;9:33-35.

Flynn E, Pearson R, Barker K. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:904-12.

Apêndices

Apêndice I

Grelha de Observação

Grelha de observação

A grelha deve ser preenchida pelo investigador. Deve ser registada a data da respectiva observação. Os procedimentos descritos na grelha são alvo de avaliação, sendo o objectivo final determinar a conformidade ou não conformidade dos mesmos, colocando uma cruz no respectivo campo. Entenda-se como **Conforme**, a total concordância entre o procedimento descrito e a sua realização e **Não Conforme**, a não concordância entre o procedimento descrito e a sua realização. Sempre que para uma Não Conformidade seja encontrada a respectiva justificação, esta deve ser registada no campo destinado a **Observações**. Estas notas têm como objectivo elaborar sugestões de melhoria tendo em atenção a realidade do Hospital

Data da observação: ___/___/___

1. Limpeza e desinfeção

1.1. Limpeza e desinfeção da CFALV

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
Os procedimentos de limpeza estão descritos.			
A limpeza é feita por profissionais competentes.			
Durante a limpeza, os profissionais utilizam equipamento de protecção individual.			
Não salpica o filtro HEPA com álcool a 70°.			
Limpa diariamente a CFALV com água e detergente.			
Efectua o registo das limpezas realizadas (diárias, semanais e mensais).			
Liga a CFALV 30 minutos antes da desinfeção.			
Desinfecta a CFALV antes do início das preparações.			
Desinfecta a CFALV após as preparações.			
Desinfecta a CFALV pela ordem: painel frontal, painéis laterais, bancada, vidro (dentro) e vidro (fora).			
Desinfecta de cima – junto ao filtro – para baixo, paralelamente ao filtro HEPA.			
Durante a desinfeção, quando chega a um canto, descreve uma curva com a gaze e regressa ao lado oposto junto ao local onde começou, em forma de “S”.			
Imediatamente antes de desinfectar a bancada, desinfecta as torneiras e lâmpadas.			
Desinfecta a CFALV quando se preparam medicamentos não citotóxicos, após se ter preparado medicamentos citotóxicos			
Desinfecta sempre que existe um derrame.			
Desinfecta diariamente todas as superfícies/bancadas com álcool a 70°.			
Efectua o registo diário das desinfeções realizadas.			
Desinfecta os materiais com álcool a 70°.			
Semanalmente é feita a descontaminação.			
A CFALV é utilizada apenas para preparação de medicamentos citotóxicos.			
Os desperdícios resultantes da limpeza são colocados em sacos vermelhos (tipo IV) que são fechados e retirados da CFALV com o mínimo de movimentos.			

Observações:

1.2. Limpeza e desinfeção das salas

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
Os procedimentos de limpeza estão descritos.			
A limpeza é feita por profissionais competentes.			
Durante a limpeza, os profissionais utilizam equipamento de protecção individual.			
Limpa diariamente todas as superfícies com água e detergente.			
Desinfecta diariamente todas as superfícies.			
As prateleiras e armários de armazenamento são limpos e desinfectados semanalmente.			
Existe um balde e uma esfregona utilizados apenas na sala limpa e semi-limpa.			
A esfregona/esfregão é esterilizado ou deitado fora após cada utilização.			
Efectua a limpeza diária do chão no sentido da zona suja para a zona semi-limpa.			
Efectua o registo das limpezas realizadas (diárias, semanais e mensais).			
Desinfecta diariamente todas as superfícies/bancadas com álcool a 70°.			
Efectua o registo diário das desinfeções realizadas.			
Semanalmente é feita a descontaminação do exterior da CFALV.			
Os desperdícios resultantes da limpeza são colocados em sacos vermelhos (tipo IV).			

1.3. Limpeza e desinfeção do material

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
O material não estéril, utilizado na preparação de medicamentos citotóxicos, é lavado separadamente do restante material.			

1.4. Validação do processo de limpeza

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
É feita a validação microbiológica.			
É feita a validação química.			

Observações:

2. Preparação de medicamentos citotóxicos

2.1. Preparação de medicamentos citotóxicos

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
Existem procedimentos escritos para a reconstituição, diluição, mistura, etiquetagem e acondicionamento.			
Verifica as condições de temperatura, humidade, pressão e se as portas se encontram fechadas, antes do início da preparação.			
Liga a CFALV cerca de 30 minutos antes do início da preparação dos MC.			
Escolhe atempadamente o material necessário.			
Utiliza campo de trabalho para quimioterapia.			
Coloca um medicamento de cada vez dentro da CFALV.			
Assegura-se de que as superfícies externas dos recipientes que acondicionam os MC não se encontram contaminadas.			
Realiza uma preparação de cada vez.			
Utiliza seringas <i>Luer-slip</i> (somente se as conexões <i>Luer-lock</i> são incompatíveis) tais como agulhas intratecais.			
Utiliza conexões seringa-seringa quando transfere soluções de uma seringa para a outra.			
Não utiliza agulhas de grande calibre para reconstituir e aspirar MC.			
Utiliza agulha com filtro só quando o MC foi removido de uma ampola de vidro ou se são visíveis partículas de matéria.			
Experimenta o conjunto seringas/agulha antes de o utilizar.			
Quando utiliza ampolas de vidro, efectua a sua abertura com um quebra-ampolas ou com o auxílio de compressas.			
Utiliza dispositivos de ventilação do ar para igualar as pressões e para prevenir a passagem de pó, aerossóis e líquidos (<i>p.e. spike</i>).			
Utiliza técnicas que evitam a formação de diferenças de pressão.			
Controla o volume dos MC e do ar aquando da sua medição.			
Confere os volumes medidos.			
Não fecha completamente o vidro da CFALV.			
Sempre que o alarme detecta alterações no fluxo de ar, interrompe o trabalho e investiga a causa.			
Muda o segundo par de luvas de 30 em 30 minutos e sempre que ocorre um acidente.			
Faz pausas a cada 2 horas.			
Regista todo o material utilizado e as preparações efectuadas.			

Observações:

2.2. Controlo de qualidade do produto final

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
É realizado o controlo de qualidade do produto final.			
É feita uma inspeção visual do produto acabado.			
São confirmados os volumes.			
É confirmado o rótulo.			
O rótulo contém:			
• Nome do doente.			
• Número de registo no Hospital.			
• Substância activa.			
• Dose.			
• Volume.			
• Via de administração.			
• Duração da infusão.			
• Data e hora de preparação.			
• Validade.			
• Recomendações para armazenamento.			
• Informação adicional, quando necessário.			

Observações:

3. Validação

3.1. Validação do produto final

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
É realizada a validação da qualidade microbiológica do produto.			
Confirmação dos volumes medidos durante a preparação.			
Pesagem das bolsas depois de preparadas.			

3.2. Validação da não existência de contaminação cruzada

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
É garantido que não existe contaminação cruzada.			
Este processo está validado.			

3.3. Validação do programa informático

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
O software utilizado está validado.			

Observações:

Apêndice II

Avaliação da Preparação de Medicamentos Citotóxicos

3. Quem prepara os citotóxicos?			
Técnico de Farmácia <input type="checkbox"/>	Farmacêutico <input type="checkbox"/>	Enfermeiro <input type="checkbox"/>	Médico <input type="checkbox"/>
Faz formação contínua nesta área?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	Não sabe <input type="checkbox"/>
Os exames médicos são realizados periodicamente?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	Não sabe <input type="checkbox"/>
Qual a periodicidade? _____			
Trabalham de acordo com guidelines?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	Não sabe <input type="checkbox"/>
Se sim, quais?			
• ISOPP <input type="checkbox"/>			
• ASHP <input type="checkbox"/>			
• PIC's <input type="checkbox"/>			
• Outra <input type="checkbox"/> Qual? _____			
Nº de Técnicos (total) ____ Femininos ____ Masculinos ____			
Nº de turnos: _____ Horário dos turnos: _____			
Nº de Técnicos que exercem funções por turno: ____ Nº de Técnicos que preparam citotóxicos: ____			
Média de preparações produzidas por dia: _____			
Existem registos escritos das preparações?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	Não sabe <input type="checkbox"/>
Existem registos informáticos das preparações?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	Não sabe <input type="checkbox"/>
Qual o nome do software utilizado? _____			

4. Sala de preparação de citotóxicos e equipamento

N.º de câmaras de preparação de medicamentos citotóxicos:

Tipo da câmara de preparação de medicamentos citotóxicos: _____

		Sim	NÃO	N/A
1.	A preparação de citotóxicos é centralizada?			
2.	A sala de preparação de citotóxicos situa-se junto ao hospital de dia.			
3.	Existência de janela (s).			
4.	Existem 3 zonas separadas fisicamente (limpa, semi-limpa e suja).			
5.	A pressão da sala limpa é negativa em relação à sala adjacente.			
6.	Efectua-se o registo diário das pressões?			
7.	Pressão na sala limpa: _____ Pressão na sala semi-limpa: _____			
8.	A sala semi-limpa constitui o único acesso à sala limpa.			
9.	Superfícies expostas são lisas, impermeáveis e sem fissuras.			
10.	A sala limpa não apresenta prateleiras e armários.			
11.	As portas das salas possuem um sistema de segurança que impede que sejam abertas em simultâneo.			
12.	Existe um alarme sonoro que assinala a abertura simultânea das portas.			
13.	Existe um <i>transfer</i> com portas de segurança para as preparações.			
14.	Existe um alarme sonoro que assinala a abertura simultânea das portas do <i>transfer</i> para preparações.			
15.	Existe um sinal de aviso de acesso restrito, a pessoal autorizado, às instalações destinadas à preparação de citotóxicos.			
16.	Existe um alarme para ser accionado em caso de derrame.			
17.	A temperatura das salas encontra-se entre 18-22°C.			
18.	É efectuado o registo diário da temperatura.			
19.	Efectua-se o registo das medições de humidade das diferentes salas.			
20.	As CFAL estão equipadas com admissão e rejeição de ar privativos <input type="checkbox"/> Vertical <input type="checkbox"/> Horizontal			
21.	O sistema de extracção é específico da zona de preparação.			
22.	Existência de diferença de caudais no Inverno e Verão.			
23.	Tipo de filtros _____			
24.	Última substituição: ____/____/____			

25.	Periodicidade de substituição: _____			
26.	A área em volta da CFAL é pelo menos 1,5 m ² e não menos de 1m ² em nenhum?			
27.	O ar que entra na sala de preparação contém pelo menos 30m ³ de ar fresco por pessoa, por hora?			
Apenas para CFAL com recirculação de ar:				
28.	A sala de preparação tem pelo menos 10m ² e altura de 2,5m?			
29.	Existe um espaço mínimo de 1,2m à frente e 0,3m para cada lado da CFAL?			

5. EQUIPAMENTO DE PROTECÇÃO INDIVIDUAL

Qual é a protecção utilizada pelos profissionais durante a preparação de Citotóxicos?

	SIM	NÃO	NÃO SABE
Bata (de preferência com punhos)			
Bata descartável (de preferência com punhos)			
Bata com reforço nos braços e abdómen			
Touca			
Óculos			
Máscara (P2 ou P3)			
Máscara com viseira			
Protectores de calçado			
Luvas de Citotóxicos			
Quantos pares? Um <input type="checkbox"/> Dois <input type="checkbox"/>			

6. MATERIAL UTILIZADO NA PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS			
Seringa de vidro <input type="checkbox"/>	Seringa PVC <input type="checkbox"/>	Seringa luer-lock <input type="checkbox"/>	Com travão de embolo <input type="checkbox"/>
Seringa de 3 partes <input type="checkbox"/>		Seringa cheia com solvente <input type="checkbox"/>	
Chemospike com filtro de retenção de aerossóis <input type="checkbox"/>			
Chemospike com filtro de retenção de partículas <input type="checkbox"/>			
Spikes não específicos para citotóxicos <input type="checkbox"/>			
Agulha sem filtro <input type="checkbox"/>			
		SIM	NÃO
			NÃO SABE
Compressas esterilizadas?			
- Em todas as medições de volume de citotóxico.			
- Em transferências de uma seringa para outra seringa.			
- Durante a retirada do ar.			
Os citotóxicos preparados são transportados:			
- Numa mala fechada, inquebrável e resistente à água			
- Numa mala inquebrável e resistente à água			
- Outra mala			
Quando são entregues dispositivos para infusão juntamente com o citotóxico, o dispositivo é cheio com:			
- Solução cloreto sódio 0,9%			
- Veículo			
- Solução citotóxica			
- Outro. Qual? _____			
Quem faz o enchimento?			
- O Técnico de Farmácia, que prepara o citotóxico.			
- O enfermeiro, antes da administração ao doente.			
A rotulagem final é feita depois de terminar a preparação?			
É utilizado algum símbolo que indica o perigo dos citotóxicos?			

7. KIT DE DESCONTAMINAÇÃO EM CASO DE ACIDENTE			
	SIM	NÃO	NÃO SABE
Existe um kit de descontaminação em caso de acidente?			
Se não, a farmácia está a trabalhar nisso?			
Se sim, onde está localizado? _____			
Os acidentes que ocorrem são registados?			

8. ELIMINAÇÃO DE DESPERDÍCIOS POSSIVELMENTE TÓXICOS E ARMAZENAMENTO DE CITOTÓXICOS CUJA EMBALAGEM JÁ FOI ABERTA.			
Para recolha dos desperdícios de citotóxicos é utilizado:			
	SIM	NÃO	NÃO SABE
Recipiente para transporte com possibilidade de destruição automática.			
Apenas recipiente para transporte.			
Outro tipo de recipiente _____			
Os frascos abertos são guardados para utilizações futuras?			
No caso de utilização de frascos já abertos, especifique a forma de armazenamento.			
Existe algum procedimento para tratamento dos excretas do doente?			
Qual? _____			

9. ACIDENTES DURANTE A PREPARAÇÃO	
Quais os acidentes/interferências mais frequentes?	
Salpicos	<input type="checkbox"/>
Picadas	<input type="checkbox"/>
Vazamento de bolsas	<input type="checkbox"/>
Caixas ou garrafas partidas	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/> Qual? _____

	SIM	NÃO	NÃO SABE
Existem procedimentos sobre “como actuar em caso de acidente”?			
Existem procedimentos para descontaminação?			
Os acidentes que ocorrem durante a preparação são reportados?			

10. ADMINISTRAÇÃO DE CITOSTÁTICOS AO PACIENTE

	SIM	NÃO	NÃO SABE
São feitas algumas recomendações à equipa de enfermagem?			
Se sim, diga 2 exemplos:			

11. ALTERAÇÃO DA DOSE

	SIM	NÃO	NÃO SABE
As doses são modificadas em função dos parâmetros individuais do doente?			
São retiradas amostras para avaliar os parâmetros farmacocinéticos do doente?			

12. DOENTES EM REGIME AMBULATORIO

	SIM	NÃO	NÃO SABE
Existe colaboração com instituições com doentes em regime ambulatorio?			
Que tipo de instituição?			
- Prestação de cuidados ao domicílio			
- Cuidados paliativos			
- Hospital em movimento			

13. SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE (SGQ)			
	SIM	NÃO	NÃO SABE
Existe um SGQ implementado?			
Os procedimentos de preparação de citotóxicos estão certificados?			
Se sim, qual é a entidade? _____			
Se não, pensa certifica-los?			
Quando? _____			
Considera importante a implementação de um SGQ? Em que medida?			

14. COOPERAÇÃO COM OUTRAS INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS NA TERAPIA ONCOLÓGICA			
	SIM	NÃO	NÃO SABE
Existe uma descrição detalhada dos cuidados médicos dessa instituição?			
Os profissionais de farmácia estão envolvidos no desenvolvimento desses cuidados?			
Os profissionais de farmácia estão envolvidos nos cuidados a doentes oncológicos?			
Os serviços farmacêuticos participam em ensaios clínicos em oncologia?			

15. OBSERVAÇÕES:

DATA: _____

**16. SUGESTÕES PARA MELHORIA DA SEGURANÇA DOS PROFISSIONAIS QUE MANIPULAM
MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS:**

Apêndice III

Checklist de Auditoria

Checklist de Auditoria	Data:
-------------------------------	--------------

Objectivo: comprovar a conformidade dos processos de preparação de medicamentos citotóxicos face aos requisitos da Norma ISO 9001:2000 e a adesão e implementação dos procedimentos do sistema de gestão da qualidade.

Âmbito: Processo de preparação de medicamentos citotóxicos no H. S. Francisco Xavier	Audidores: Sara Gato
Critérios da auditoria (requisitos correspondentes das normas a auditar)	Critérios da auditoria (ex.: procedimentos, requisitos legais)
Norma ISO 9001:2000	
Manual da Qualidade	

Nº	Questões a verificar	1	2	3	Observações
	Procedimento do Processo				
	Instruções de Trabalho				
	Limpeza e desinfeção da CFALV				
	Limpeza da CFALV				
	Limpeza semanal da CFALV				
	Desinfeção da CFALV				
	Limpeza e desinfeção das salas				
	Limpeza das salas				
	Desinfeção das superfícies				
	Preparação de medicamentos Citotóxicos				
	Reconstituição				
	Diluição				
	Mistura				
	Rotulagem				
	Acondicionamento				
	Acidentes				
	Como actuar em caso de acidente				
	Armazenamento de embalagens já abertas				

Nº	Questões a verificar	1	2	3	Observações
	<p>Impressos</p> <p>Limpeza e desinfeção da CFALV</p> <p style="padding-left: 20px;">Controlo de limpeza da CFALV</p> <p style="padding-left: 20px;">Controlo da desinfeção da CFALV</p> <p>Limpeza e desinfeção das salas</p> <p style="padding-left: 20px;">Controlo de limpeza das salas</p> <p style="padding-left: 20px;">Controlo da desinfeção das salas</p> <p>Preparação de medicamentos Citotóxicos</p> <p style="padding-left: 20px;">Controlo de utilização da CFALV</p> <p style="padding-left: 20px;">Folha de registo das preparações</p> <p>Acidentes</p> <p style="padding-left: 20px;">Controlo dos acidentes com medicamentos citotóxicos</p> <p style="padding-left: 20px;">Controlo dos acidentes durante a preparação</p> <p>Equipamento</p> <p style="padding-left: 20px;">Controlo da manutenção da CFALV</p> <p style="padding-left: 20px;">Controlo das pressões na sala limpa e semi-limpa</p> <p style="padding-left: 20px;">Controlo da temperatura</p> <p style="padding-left: 20px;">Controlo de humidade das diferentes salas</p>				