

**U**

**LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

## **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

**Clínica Universitária de Otorrinolaringologia**

Diretor: Professor Doutor Óscar Dias

## **Citostáticos e Surdez Caso Clínico**

Adriana Correia Lico

---

**ABRIL 2017**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

## **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

**Clínica Universitária de Otorrinolaringologia**

Diretor: Professor Doutor Óscar Dias

## **Citostáticos e Surdez Caso Clínico**

Adriana Correia Lico

**Orientado por:** Professor Doutor Augusto Cassul

---

**ABRIL 2017**



## **RESUMO**

Atualmente, os riscos da manipulação e contacto com citostáticos têm recebido crescente atenção por parte da comunidade científica, principalmente devido à sua atividade carcinogénica. Alguns estudos têm sido realizados acerca da ototoxicidade destes químicos nos doentes que realizam quimioterapia, contudo, há uma grande falha na investigação dos riscos otológicos que esta exposição traz aos profissionais de saúde, nomeadamente aos enfermeiros que preparam a medicação nos hospitais de dia.

Neste trabalho é descrito um caso clínico de uma enfermeira que, após anos de manipulação de cistostáticos, perdeu alguma acuidade auditiva.

Este trabalho pretende mostrar que ainda há muito que não conhecemos sobre a ototoxicidade dos citostáticos e o seu impacto na exposição ocupacional. São abordados alguns pontos relevantes sobre os riscos destes fármacos bem como a sua prevenção e a avaliação do seu impacto e repercussão na saúde dos profissionais.

## **ABSTRACT**

Nowadays, the risks of manipulation and contact with cytostatic drugs have been receiving increasing attention by the scientific community, mainly due to its carcinogenic activity. Some studies have been done concerning the ototoxicity of these chemicals in patients undergoing chemotherapy. However, there is a major gap in the investigation of the otological risks that this exposure brings to health professionals, particularly the nurses who prepare the medication in the hospitals.

This paper describes a case report of a nurse who, after years of manipulation of cytostatics, suffered some hearing loss.

This paper tries to show that there is still a lot that we do not know about the ototoxicity of cytostatics and its impact on the occupational exposure. Some relevant points about the risks of these drugs as well as their prevention methods and the evaluation of their impact and repercussion on the health of professionals are discussed.

Palavras-chave: ototoxicidade, citostáticos, surdez, exposição ocupacional

Keywords: ototoxicity, cytostatics, deafness, occupational exposure

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	4
Mecanismo.....	5
Riscos.....	7
Interações.....	8
Avaliação.....	9
Prevenção.....	10
CASO CLÍNICO.....	13
DISCUSSÃO.....	17
Comparação com bibliografia.....	17
Limitações.....	20
Sugestões de novos estudos.....	21
CONCLUSÃO.....	22
AGRADECIMENTOS.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	24
LEGENDAS.....	26

## INTRODUÇÃO

Nos dias hoje, existe um gradual aumento da preocupação com as questões da saúde pública, incluindo os riscos ocupacionais e ambientais relacionados com todas as áreas transversais à medicina. Em particular, falamos da exposição a agentes citostáticos por parte de farmacêuticos e enfermeiros. A maioria destas drogas é classificada como perigosa devido à sua capacidade mutagénica e carcinogénica. 11

O objectivo deste trabalho é partilhar evidências que indiquem que a exposição ocupacional a citostáticos constitui um factor de risco para a surdez, abordando quais os melhores métodos de prevenção e como se pode avaliar corretamente o impacto que estes fármacos têm na audição.

Num estudo publicado em 2014, tentou-se determinar qual o risco de contaminação das superfícies de trabalho. A tabela 1 representa quais os citostáticos mais utilizados e a sua classificação. 8

Cytotoxic Drugs	IARC classifications	* Frequency %	# Contact exposure %
Methotrexate	3	43.6	68
5-Fluorouracil	3	42.7	67.3
Cyclophosphamide	1	30	41.2
Cisplatin	2A	18	24.3
MOPP regimen	1	16	21.6
Etoposide	1	11.1	11.3
Busulfan	1	9.7	6.5
Mitomycin C	2B	8.3	6
Bleomycins	2B	7.2	5.4
Adriamycin	2A	4.3	3.7
Vinblastine	3	4.1	3.6
Dacarbazine	2B	3.8	3
Melphalan	1	3.5	2.7

Group 1: carcinogenic to human

Group 2A: probably carcinogenic to humans

Group 2B: possibly carcinogenic to humans

Group 3: not classifiable as to its carcinogenicity to humans

\*Frequency: % of days in which drugs were used in six months

#Average percentage of contact exposure: calculated based on shift patterns, time of preparations and administrations on a daily basis for a period of six months

MOPP regimen: Mechlorethamine, Vincristine (Oncovin), Procarbazine, Prednisone

*Tabela 1. - Citostáticos mais frequentes e sua classificação*

A exposição ocupacional a múltiplos factores e substâncias que são nocivas para a saúde é extremamente comum e já bastante reconhecida tanto pela comunidade científica como pelos trabalhadores. 1

Quanto ao impacto na audição, a exposição ocupacional ao ruído é já um factor de risco para a perda de acuidade auditiva amplamente reconhecido. Contudo, o impacto otológico de variadas substâncias químicas, como os antibióticos, os solventes ou os citostáticos, nos trabalhadores a eles expostos não deve ser desvalorizado. 1

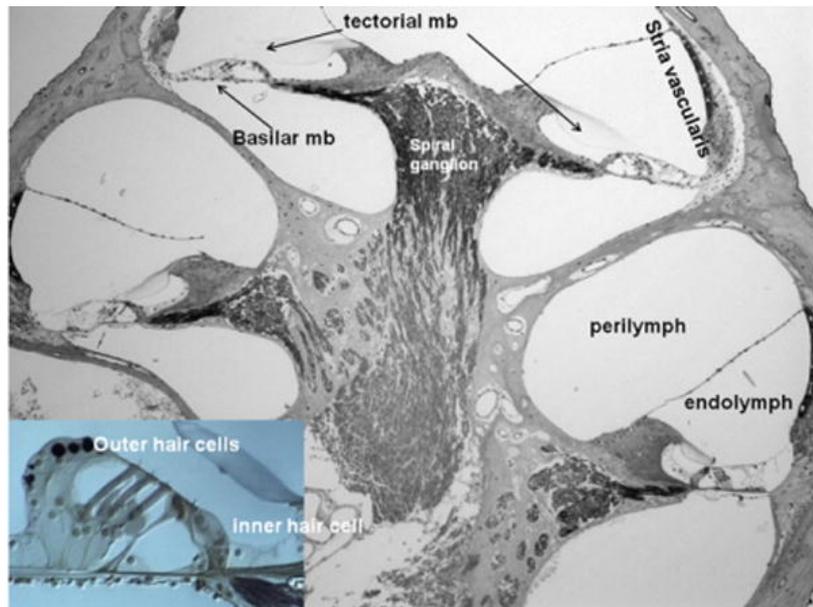
O consumo ou a administração, o contacto directo e a inalação de vapores libertados durante a preparação e administração destes fármacos são considerados os mais prováveis meios de exposição a citostáticos, tal como indicam vários estudos, sendo possível concluir que o perigo dos citostáticos não se limita ao contacto físico. Os riscos inerentes a estes químicos afectam não só os doentes como também os profissionais de saúde a eles expostos. 2, 6, 8

Disfunções do sistema nervoso auditivo central consequentes à exposição ocupacional a agressões auditivas estão na base de resultados obtidos em testes comportamentais, embora reportem limites auditivos ditos normais. Esta conclusão sugere que as perdas auditivas causadas por químicos (ex: citostáticos) podem afetar mais drasticamente a audição de um indivíduo que o ruído. Isto deve-se ao facto de o som, além de ser menos perceptível, é também distorcido. 1

## **MECANISMO**

Os químicos ototóxicos podem afectar as estruturas e/ou a função do ouvido interno bem como as vias neuronais associadas. De um ponto de vista geral, os ototóxicos podem ser cocleotóxicos ou vestibulotóxicos. 1

Um cocleotóxico pode afectar diferentes estruturas cocleares, incluindo as células sensoriais auditivas (ciliadas), a estria vascular e o gânglio espiral (coclear). Na maioria dos casos, as células ciliadas são as mais afetadas pelos cocleotóxicos. A figura 1 representa um corte transversal da cóclea onde são visíveis estas estruturas. 1



*Imagem 1. - Corte transversal da cóclea*

Derivados da platina, como a cisplatina e a carboplatina são fármacos utilizados na quimioterapia que causam efeitos secundários ototóxicos. A ototoxicidade induzida pelos derivados da platina é caracterizada pela perda de células sensitivas e células do gânglio coclear bem como pela degeneração da estria vascular. As perdas auditivas resultantes da exposição a derivados da platina cobrem frequências baixas e altas. 1

Contudo, após um trauma acústico ou uma intoxicação ototóxica, o sistema nervoso central pode regular espontaneamente a actividade neuronal e compensar eventuais desequilíbrios. Além desta regulação, os indivíduos mais jovens têm um número de células auditivas sensoriais superior ao necessário, deste modo, uma perda limitada destas células pode ser colmatada pelas restantes células. 1

A intoxicação química pode exacerbar a perda auditiva relacionada com a idade e levar a presbiacusia precoce, devido à exaustão dos mecanismos compensatórios. Tal como o ruído, os efeitos ototóxicos são difíceis de correlacionar com a duração da exposição. A perda auditiva é geralmente identificada vários anos após a exposição quando já é demasiado tarde para tomar medidas preventivas. 1

## **RISCOS**

A propriedade farmacológica dos citostáticos que lhes confere a qualidade de eliminar células tumorais está relacionada com a sua capacidade de interferir com a divisão celular. Como resultado, estes medicamentos podem induzir efeitos secundários significativos a qualquer pessoa que tenha sido exposta a eles. Contudo, a sua acção não está limitada a células cancerígenas e dessa forma outras células poderão ser afectadas. Como resultado, estes fármacos podem induzir efeitos secundários significativos, tanto em pacientes como em qualquer outra pessoa que os manipule. 8

A exposição aguda a citostáticos geralmente causa sintomatologia transiente como cefaleias, náusea, tonturas, dermatite, irritação das mucosas e pele, irritação ou ulceração ocular ou esofageal, que desaparece quando o contacto é eliminado. 8

Estudos indicam que a manipulação de citostáticos aumenta a incidência de alterações imunológicas e tem um impacto negativo na saúde. Algumas dessas alterações, tal como publicado num estudo de 2016, foram observadas após a exposição a citostáticos, e manifestavam-se pelo aumento do número de linfócitos T. Certas alterações genotóxicas e imunotoxicológicas, bem como efeitos negativos na saúde (deficiência de ferro, anemia, alterações da tiróide) foram também observados nos sujeitos expostos aos citostáticos. 11

Ainda relativamente ao sistema imunitário, estão documentados alguns estudos sobre reacções alérgicas a alguns citostáticos, que relatam casos de asma e de rinosinusite. 10

Estudos recentes revelam que os citostáticos podem afectar o normal decorrer de uma gravidez. Algumas destas investigações apontam para um ligeiro aumento do risco de intercorrências durante a gravidez, bem como o acréscimo do número de abortos e outras malformações congénitas em filhos de mulheres com história de contacto profissional com citostáticos. 3 Num outro estudo, publicado em 1985, foi possível concluir que embora os citostáticos não afectem directamente a frequência de abortos espontâneos, estes fármacos estão associados a malformações do feto. 3

É então possível concluir que os efeitos secundários da exposição prolongada a citostáticos são significativos e perigosos. 8

## **INTERAÇÕES**

Embora recente, a preocupação com os efeitos ototóxicos de alguns medicamentos, principalmente relativa a citostáticos e aminoglicosídeos, tem vindo a crescer nos últimos anos. As preocupações aumentam quando se consideram os efeitos sinérgicos da co-exposição. 1

As interações entre citostáticos são um dos fenómenos mais comuns no tratamento das doenças oncológicas. As interações farmacológicas em oncologia são de particular importância devido à inerente toxicidade dos agentes anticancerígenos. Interações com outros medicamentos podem causar pequenas alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas num agente quimioterapêutico que pode modificar radicalmente a sua eficácia e toxicidade. 4

Está descrito que mais de 20% de todas as reações adversas a medicamentos são causadas por interação entre drogas. Doentes oncológicos estão particularmente suscetíveis a estas interações, mas não devemos esquecer também os profissionais de saúde que estão expostos ao mesmo número e variedade de químicos, dado que esta terapêutica envolve muitas vezes vários medicamentos. 4

As consequências farmacológicas das interações medicamentosas são sempre modificações quantitativas de um ou mais efeitos dos medicamentos associados. Tanto a intensidade de um medicamento, o seu efeito ou ambos podem ser afectados. 4

Contudo, é importante considerar os factores fisiológicos individuais que também podem aumentar a severidade do efeito de um químico na audição ou até a exposição concomitante com o ruído que pode resultar na exacerbação dos efeitos ototóxicos da cisplatina. 1

Alguns estudos experimentais com animais verificaram que quando outros agressores são acrescentados (ruído ou monóxido de carbono) as alterações auditivas eram visíveis após o contacto com uma menor concentração de químicos comparativamente a exposições isoladas não sinérgicas. 1

## **AVALIAÇÃO**

Embora o audiograma seja o método mais utilizado para medir as perdas auditivas temporárias e permanentes, tanto na América como na Europa, já foi provado que esta apreciação por si só é insuficiente na avaliação do impacto combinado de agentes ototóxicos e de ruído, pois não apura qual a verdadeira causa do problema. 1

Embora algumas pessoas sofram perdas auditivas ao longo dos anos, isso não é transversal a toda a população e, conseqüentemente, não é possível prever quais os indivíduos que terão diminuição da acuidade auditiva no futuro, nem quando. A perda auditiva média atribuída à idade numa determinada população não pode ser generalizada a todos os indivíduos desse grupo. Desta forma, quando se calculam os limites das perdas auditivas para diferentes grupos etários, há sempre uma sobrestimação para alguns indivíduos inseridos nesse grupo, e uma subestimação para outros. Por estes motivos, o efeito dos químicos ototóxicos numa população exposta a estas agressões não pode ser completamente determinado apenas recorrendo ao audiograma. 1

Para indivíduos expostos a químicos ototóxicos em isolamento ou em combinação com ruído é importante considerar testes que avaliem o sistema auditivo de maneira global. Estes testes podem ajudar a diferenciar entre os efeitos individuais (ou combinados) do ruído ou de ototóxicos na audição. 1

Hoje em dia estão a ser desenvolvidos vários equipamentos que oferecem uma alternativa viável ao audiograma para detetar precocemente perdas auditivas. Um exemplo é o EchoScan, que fornece medições sensíveis, objectivas, rápidas e seguras, tanto do ouvido interno como do ouvido médio, tendo em consideração a idade e o género do indivíduo avaliado. 1

Este sistema não requer condições especiais, como silêncio absoluto, facilitando a sua aplicação no local de trabalho, por exemplo. Por este motivo, a sua empregabilidade em estudos relacionados com a exposição ocupacional, especialmente em follow-ups de pessoas expostas a ruído ou ototóxicos. 1

A maior vantagem do EchoScan é que facilita a deteção do reflexo do ouvido médio, que é extremamente sensível aos efeitos neurofarmacológicos de alguns ototóxicos. Quinze minutos antes e depois da exposição a substâncias possivelmente

ototóxicas são suficientes para realizar todos os testes e assim poder comparar os efeitos dos agentes manipulados. 1

Além dos testes mencionados, uma história clínica pormenorizada é fundamental na avaliação do impacto dos citostáticos na audição. Atualmente, poucos clínicos questionam os doentes de idade mais avançadas sobre as suas perdas auditivas, e ainda menos são aqueles que questionam os doentes mais jovens, sem averiguar se são expostos a ototóxicos tanto em casa como no local de trabalho. Cada história clínica deveria investigar fatores de risco em todos os aspetos da vida do indivíduo, incluindo atividades profissionais e não profissionais, bem como providenciar seguimento e aconselhamento. 1

Embora ideal, é sabido que a utilização rotineira desta bateria extensa de testes auditivos pode não ser a mais prática devido a restrições de tempo e dinheiro. Face a estas constringências, a escolha de uma bateria de testes que seja de aplicação fácil e rápida, validada e segura, é crucial para o planeamento de um protocolo de avaliação rotineira e frequente. 1

A identificação do risco e da relação dose-resposta são parâmetros considerados cada vez mais importantes na avaliação da exposição a citostáticos. Contudo, o conhecimento científico nesta área é ainda reduzido. Apesar de haver alguma bibliografia relativa a estudos na população animal, a investigação na população humana é ainda escassa em toxicologia. O estudo da epidemiologia e o uso de biomarcadores podem ajudar a colmatar este gap entre os estudos em animais e humanos. 11

Embora a perda da acuidade auditiva seja um dos principais problemas relacionados com os acidentes de trabalho, muitos danos podem ser prevenidos se a exposição a ototóxicos conhecidos, individualmente ou em combinação com ruído, fosse incluída na avaliação do risco ocupacional. 1

## **PREVENÇÃO**

As condições de higiene do local de trabalho são o maior factor de risco para a vulnerabilidade dos enfermeiros. Assim sendo, o uso de medidas de segurança pode

proteger os enfermeiros da exposição ocupacional e, portanto, das suas consequências malignas. 11, 12

A prevenção primária nas doenças ocupacionais é a ferramenta mais poderosa, sendo possível prevenir a 100% as doenças oncológicas através da eliminação dos agentes causadores. 11

Embora o nível de conhecimentos relativo aos perigos dos citostáticos seja elevado entre os enfermeiros, muitas vezes, os profissionais de saúde não estão cientes de todos os riscos resultantes da exposição a citostáticos. A falta de conhecimento de medidas preventivas é um factor de preocupação que diminui a segurança e a saúde dos médicos e enfermeiros. Por outro lado, tanto a vigilância médica como o treino especializado destes profissionais está em falha. 8

A sensibilização e o treino específico dos profissionais de saúde para os riscos da exposição a citostáticos prevê um aumento significativo das boas práticas na preparação e administração destes fármacos. Contudo, a maior fonte de informação para muitos enfermeiros continua a ser as leituras e estudo individual ao invés de formação hospitalar no seu local de trabalho. Alguns estudos sugerem até que os hospitais tendem a cumprir os requisitos mínimos para contornar as regulamentações e directrizes. 8

Várias organizações já expressaram a sua preocupação acerca da baixa eficácia dos procedimentos de limpeza, salientando a necessidade da criação de protocolos de limpeza validados. Por esse motivo, e durante os últimos 30 anos, organizações e agências governamentais têm desenvolvido guidelines que visam proteger os profissionais de saúde dos efeitos adversos da exposição ocupacional a citostáticos. Esta exposição ocupacional está directamente relacionada com a baixa eficácia dos procedimentos de limpeza. 8

Além dos procedimentos de limpeza, a utilização de equipamento de protecção individual deveria estar explícita e ser obrigatória. Os profissionais expostos a ototóxicos devem assumir a responsabilidade do uso de material protetor e desenvolver o hábito de o utilizar sempre que se expõem a estas substâncias, tanto no trabalho como em casa. 1

Para eliminar os riscos inerentes à preparação de citostáticos, deveria ser utilizada uma câmara de fluxo laminar vertical, bata de laboratório, luvas e máscara

facial. Contudo, ocasionalmente, profissionais de saúde preparam e administram as fórmulas citostáticas em espaços abertos sem equipamento protetor ou cabines seguras e próprias para este efeito. 2, 8

As boas práticas e o uso das medidas de segurança recomendadas estão directamente relacionados com as crenças individuais de cada profissional em vez do cumprimento das regras e regulamentos relativos à preparação e administração de citostáticos. Apesar de muitas vezes os enfermeiros utilizarem proteção, como luvas, esta não era a indicada pelas guidelines. 8

Num estudo publicado em 2014, quase todo o pessoal de enfermagem reportou utilizar uma cabine de segurança aquando da preparação dos citostáticos. Contudo, apenas 55% admitiu realizar um check-up médico anual e só 45% afirmou ter recebido treino especializado. 8

Desta forma pode concluir-se que para que haja diminuição do risco de exposição a citostáticos, é importante reforçar a importância do uso de material protector, bem como prestar especial atenção aos protocolos de limpeza e condições de preparação e administração dos fármacos, tal como a criação de um espaço próprio e isolada, com acesso restrito, afixação de sinais de aviso, material de descontaminação (lavatórios e duches), iluminação adequada e boa ventilação. 8

Além de todas as medidas já referidas, seria importante incluir um plano de consultas médicas regulares com um especialista, que possa avaliar e acompanhar a evolução de cada trabalhador. Cada consulta seria uma oportunidade que não deve ser desperdiçada para educar o profissional que se expõem a estes riscos. Os indivíduos que se expõem a substâncias ototóxicas e ao perigo de perda auditiva precisam receber toda a informação disponível sobre os riscos envolvidos e de quais as melhores estratégias de proteção que podem ser implementadas. Ainda que seja verificada alguma perda auditiva, o dente deve ser sempre aconselhado a proteger a sua audição residual. 1

## CASO CLÍNICO

Mulher com atualmente 35 anos, enfermeira, caucasiana, sem antecedentes familiares de doença otológica.

Como antecedentes pessoais relevantes a doente refere otites de repetição durante a infância. Refere diminuição da acuidade auditiva, situação que se reflectia no desempenho escolar. Aos 10 nos é realizada colocação de drenos transtimpânicos e adenoidectomia.

No ano de 2008 começa a exercer como enfermeira na sala de tratamentos do Hospital de dia de um hospital de Lisboa, onde permaneceu durante 3 anos. Neste contexto, manipulava diariamente diversos citostáticos e outros fármacos, nomeadamente:

- |                  |                 |                  |
|------------------|-----------------|------------------|
| - ciclofosfamida | - rituximab     | - oxaliplatina   |
| - dacarbazina    | - fludarabina   | - etoposido      |
| - procarbazina   | - gencitabina   | - irinotecano    |
| - ifosfamida     | - 5-azacitidina | - topotecano     |
| - vinblastina    | - 5-fluoracilo  | - docetaxel      |
| - vincristina    | - citarabina    | - paclitaxel     |
| - vinorelbina    | - metotrexato   | - ácido folínico |
| - bleomicina     | - doxorubicina  | - asparaginase   |
| - dactinomicina  | - mitoxantrona  | - bortezomibe    |
| - mitomicina c   | - epirubicina   | - imatimibe      |
| - bevacizumab    | - carboplatina  |                  |
| - cetuximab      | - cisplatina    |                  |

Durante este período, a doente queixou-se de vários sintomas, como:

- Epistáxis
- Alopecia
- Gengivorragias  
(ao escovar os dentes)
- Cefaleias vespertinas
- Astenia
- Mialgias
- Infeções respiratórias

A doente afirma que também a restante equipa de trabalho apresentava não só os mesmos sintomas acima referidos, mas ainda náuseas, aumento da incidência de episódios de infeções herpéticas e conjuntivites e ainda ocorrência de abortos espontâneos em mais que uma colega.

Perante este quadro, a doente contactou o Serviço de Saúde Ocupacional, onde lhe foi prescrita sertralina.

Com o evoluir do quadro, a doente pediu para ser transferida para outra área, tendo sido colocada na enfermaria em 2011. A doente refere que, pouco tempo depois desta mudança, a maior parte dos sintomas cessou.

Contudo, a doente constatou em inúmeras ocasiões que não era capaz de ouvir a informação que os colegas tentavam transmitir em contexto de trabalho, informação essa que era muitas vezes fundamental para a realização de um bom trabalho. Sendo enfermeira, lidava diariamente com situações sensíveis em que o máximo cuidado era necessário no trato com o doente.

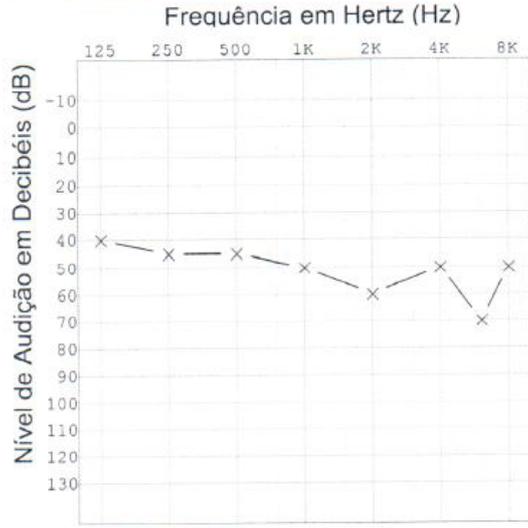
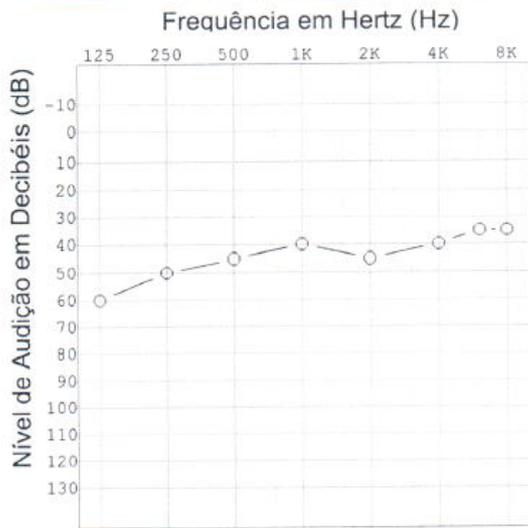
Ao se aperceber desta perda auditiva, a doente recorre à consulta de otorrinolaringologia no Hospital das Caldas da Rainha onde lhe foi diagnosticada hipertrofia dos cornetos. Nessa mesma consulta foram-lhe prescritos corticoides.

Passado um mês, a doente mantinha os sintomas que havia referido e recorre novamente a esta consulta, da qual não resulta qualquer solução para o seu problema.

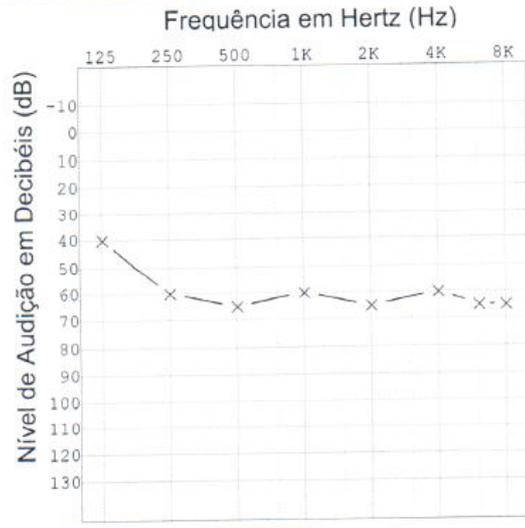
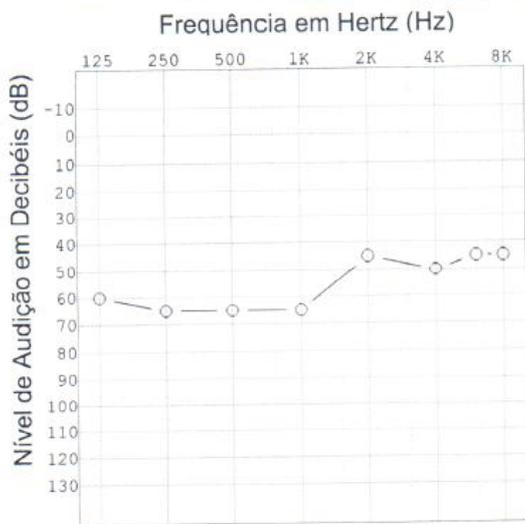
Perante a persistência dos sintomas, a doente recorre ao serviço de otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria em Novembro de 2012. Nesta consulta, é realizado um audiograma e uma TAC, que a doente não possui e não pôde facultar.

Após a realização destes exames a doente foi submetida a uma septoplastia esquerda, turbinectomia bilateral e colocação bilateral de drenos transtimpânicos.

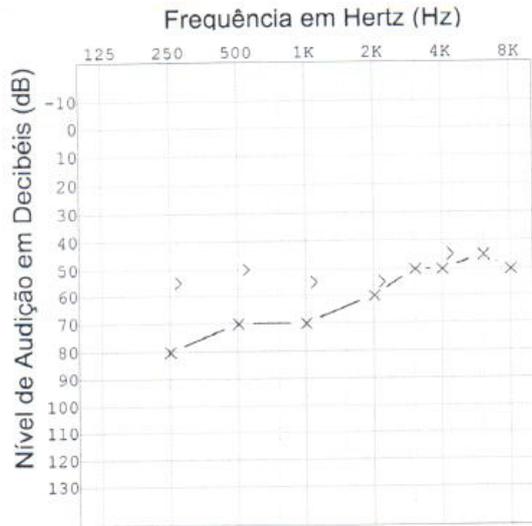
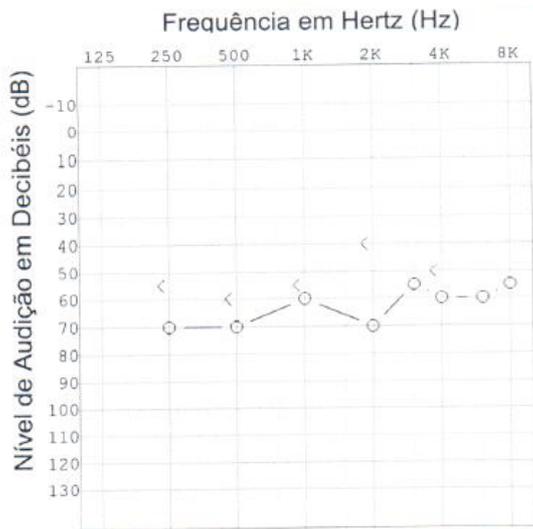
Desde então, a doente refere não sentir quaisquer melhorias e continuou a ser seguida regularmente na consulta de ORL onde realiza com frequência exames de rotina.



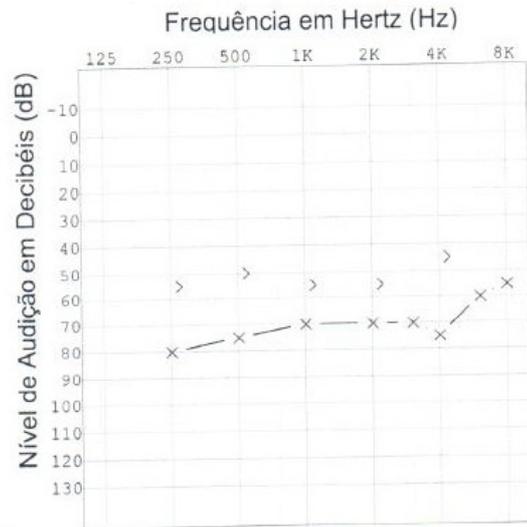
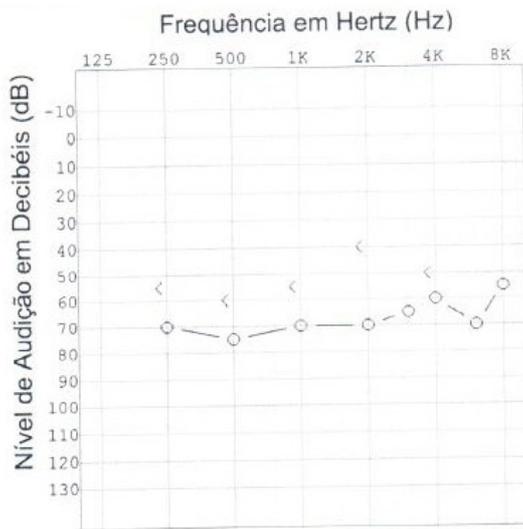
Quadro 1. - Audiograma (11/02/2013)



Quadro 2. - Audiograma (30/09/2013)



Quadro 3. - Audiograma (09/02/2015)



Quadro 4. - Audiograma (04/01/2016)

## **DISCUSSÃO**

Tendo em conta que o intervalo considerado para a audição normal está compreendido entre os 10-20 dB, é possível verificar que existe uma diminuição da acuidade auditiva em ambos os ouvidos em todos os audiogramas apresentados.

Pela análise do quadro 1, representativo do audiograma realizado a 11 de Fevereiro de 2013, pode observar-se o ouvido direito identifica apenas sons entre os 30-60 dB e o ouvido esquerdo entre 40-70 dB. Estes valores representam um hipoacusia moderada bilateral.

Pela comparação do quadro 2, audiograma de dia 30 de Setembro de 2013, com o quadro 1, audiograma realizado cerca de 6 meses antes, pode observar-se uma diminuição da acuidade auditiva do ouvido direito que identifica agora sons compreendidos no intervalo de 40-70 dB.

No quadro 3, relativo ao audiograma de dia 09 de Fevereiro de 2015, é possível estabelecer uma comparação entre a condução aérea (AC) e a condução óssea (BC). Como se pode observar, no ouvido direito os valores em dB de AC são superiores aos de BC, mantendo-se ambos dentro do intervalo da surdez moderada. No ouvido esquerdo esta relação entre AC e BC mantém-se.

Através da observação do quadro 4, realizado dia 04 de Janeiro de 2016, quase um ano após o último audiograma, é possível identificar a mesma relação entre AC e BC em ambos os ouvidos, mas com um visível aumento dos intervalos até aos 80 dB.

### **COMPARAÇÃO COM BIBLIOGRAFIA**

Atualmente, considera-se que o grau de perda de acuidade auditiva de um indivíduo é mensurável pela sua sensibilidade auditiva. Para este cálculo recorre-se à utilização do audiograma que mede os decibéis (dB), considerados a unidade de intensidade, a que cada ouvido é sensível. 5

O gráfico 1 mostra os diferentes intervalos de hipoacusia que podem ser identificados aquando a realização do audiograma.

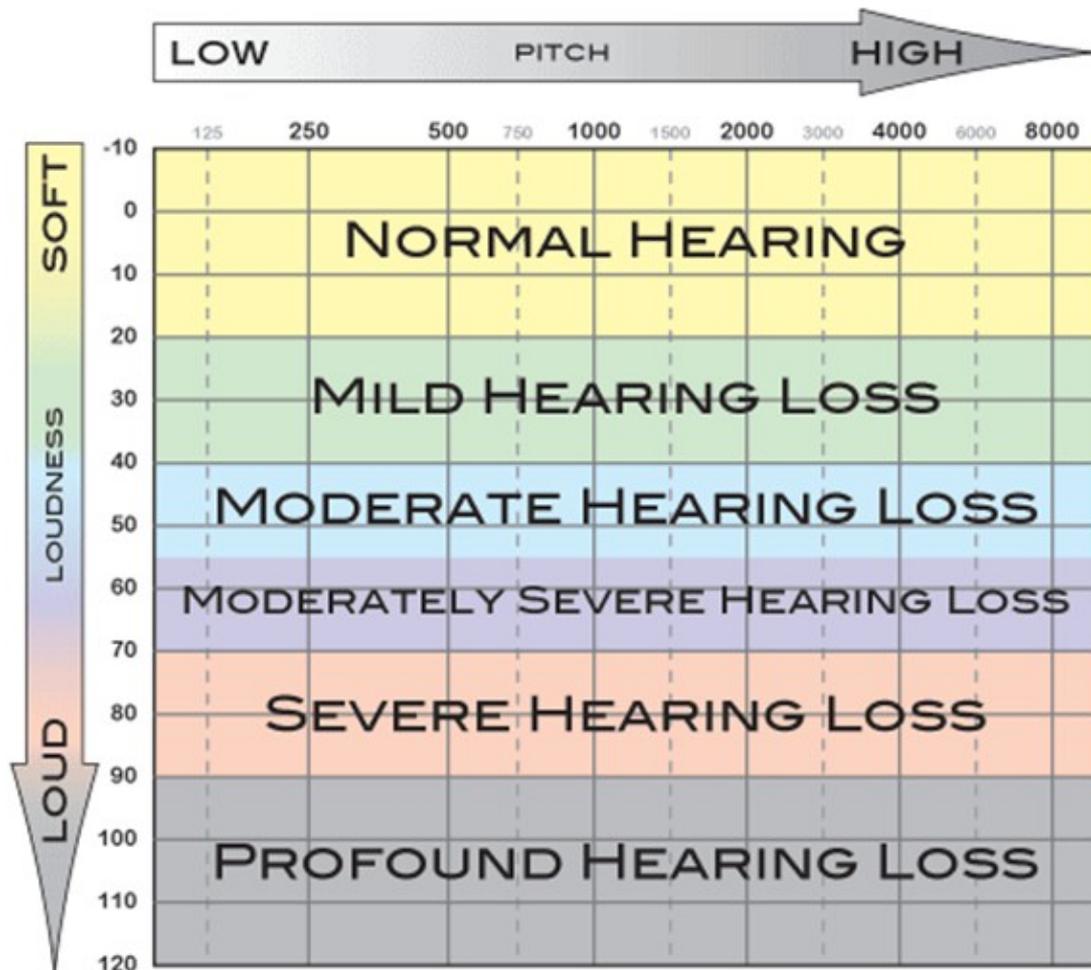


Gráfico 1. - Graus de hipoacusia

Analisando os audiogramas realizados pela doente podemos verificar que a maioria dos resultados obtidos se encontrava entre os 30 e os 80 dB, o que revela uma hipoacusia moderada a severa.

Para a valorização dos resultados apresentados é ainda importante referir a significância destas medições e as suas implicações. Quando AC está diminuído, verifica-se então a existência de uma hipoacusia condutiva; caso BC e AC estejam ambos diminuídos e ao mesmo nível, considera-se que existe uma perda neurosensorial. Quando ambos AC e BC estejam diminuídos mas em diferentes níveis, existe uma hipoacusia mista, com perdas condutivas e neurosensoriais. 7

**Pela análise de todos os audiograma realizados pela doente, é possível identificar a existência de uma hipoacusia mista bilateral moderada a severa, com progressão no tempo.**

É possível afirmar que a doente sofreu realmente perdas auditivas significativas, contudo não é possível concluir se estas perdas se deveram à manipulação de citostáticos pois não há qualquer exame realizado anteriormente que sirva como comparação.

Por outro lado, todos os sintomas apresentados pela doente parecem coincidir temporalmente com exposição ocupacional a citostáticos, o que leva a crer que estes terão tido algum impacto na saúde da doente, tal como descrito na literatura. Embora estes sintomas possam não ter valor judicial por não ser possível comprovar a sua existência, estes relatos constituem uma base de interesse científico, que pode impulsionar novas investigações e estudos mais aprofundados sobre o tópico.

Durante esta exposição aos citostáticos, a doente refere que nem sempre as devidas medidas de segurança eram tomadas, enunciando que o material e a área de trabalho não eram adequados, e que o equipamento de proteção individual nem sempre estava disponível. Dado que exposição ambiental parece resultar na consequente exposição biológica, como demonstrado num estudo de 2015 através da análise da urina de vários grupos que visitaram a farmácia oncológica de um hospital Canadano, seria possível verificar esta exposição a citostáticos através de uma medição biológica pela procura de metabolitos na urina ou ambientalmente pela pesquisa de resíduos nas superfícies. 6

É também afirmado pela doente que não havia qualquer controlo sobre o possível impacto ototóxico dos fármacos manipulados, pelo que não havia qualquer tipo de seguimento em consultas de ORL ou realização de exames auditivos.

Pelo que é descrito pela doente, a ototoxicidade dos citostáticos não era um risco valorizado tanto pelos profissionais de saúde como pelo pessoal responsável do hospital, sendo negligenciada muitas vezes a segurança dos trabalhadores. Contudo, um estudo publicado em 2015 concluiu que contaminação ambiental com citostáticos ocorria maioritariamente na área circundante ao local onde os químicos são manipulados e

formulados, referindo ainda que muitos outros estudos haviam chegado a esta mesma conclusão. 6

## **LIMITAÇÕES**

Durante a elaboração deste trabalho deparei-me com algumas limitações.

Em primeiro lugar, é difícil concluir se a exposição ocupacional aos citostáticos foi ou não a principal ou única causa das perdas auditivas da doente. Os antecedentes pessoais de otites de repetição e as intervenções cirúrgicas mencionadas podem ter afectado desde cedo a acuidade auditiva e a sua involução ao longo dos anos.

Além dos antecedentes, é possível que tenha existido a presença de factores que confundem a especificidade da etiologia da hipoacusia tais como os citostáticos, tabaco passivo, ingestão de álcool, a exposição fora do local de trabalho, ou outros factores fisiológicos.

Considerando que houve realmente exposição aos citostáticos, há uma grande dificuldade em determinar quais as concentrações a que os trabalhadores foram expostos e quais as concentrações que causam realmente ototoxicidade. Contudo, foram descritos casos de perda de acuidade auditiva observada após exposições cuja concentração estava abaixo dos níveis europeus permitidos. 1

Outro factor que dificulta a elaboração de conclusões definitivas nestes estudos é o baixo controlo das condições de limpeza do local de trabalho e a falta de rigor dos protocolos de segurança, quando estes existem. Sem estas ferramentas é extremamente difícil criar um ambiente controlado que permita definir exactamente quais os parâmetros que põem em risco a saúde dos trabalhadores e quais as medidas a adotar para evitar as possíveis consequências malignas.

Por fim, embora sejam já conhecidas as suas propriedades cancerígenas nos profissionais de saúde, e os efeitos ototóxicos nos doentes oncológicos que recebem quimioterapia, foi difícil encontrar publicações e estudos científicos que estabeleçam uma ligação que relacione os citostáticos directamente com a ototoxicidade nos profissionais de saúde.

## **SUGESTÕES DE NOVOS ESTUDOS**

Como já referido, seria de todo o interesse realizar um estudo que relacionasse directamente os citostáticos com a ototoxicidade nos profissionais de saúde. Para tal, seria pertinente a realização de um estudo longitudinal, com realização de audiogramas, medição de metabolitos na urina, níveis de ferro no sangue, a existência de sintomatologia anterior e ainda a elaboração de questionários antes de iniciar a preparação e manipulação de citostáticos. Posteriormente, seria feito um seguimento ao longo de um intervalo mínimo de 5 anos, após o qual seriam repetidos todos os exames anteriores e seria feita a comparação dos resultados.

Para examinar a relação dose-resposta seria necessário uma grande amostra da população e uma extensa caracterização da exposição, que podem ser muito difíceis de obter. Actualmente, estudos conduzidos com animais fornecem evidências mais robustas relativamente à relação dose-efeito entre agentes e efeitos na função auditiva e fisiologia. 1

Poderia ser feito ainda um estudo comparativo entre hospitais que seguem protocolos de limpeza e segurança rigorosos para a preparação e manipulação de citostáticos e outros que não cumprem tão rigorosamente estas medidas. Seriam também realizados audiogramas, medições de níveis de fármacos na urina e existência ou não de sintomatologia acompanhante. Por fim, comparar-se-iam resultados entre hospitais a fim de apurar a eficácia desses métodos de protecção e prevenção.

## CONCLUSÃO

É de extrema importância reconhecer o risco da exposição ocupacional a citostáticos e incluir os agentes ototóxicos como factores de risco a considerar tanto no momento da avaliação da segurança no local do trabalho como na elaboração de protocolos de prevenção de acidentes de trabalho. Deveriam ainda ser elaborados testes estandardizados para verificação de ototoxicidade e incorporados em guidelines nacionais, ou até internacionais. Poderia ainda ser considerada uma monitorização frequente para os profissionais de saúde que lidam com citostáticos diariamente. 1

Idealmente, todos os trabalhadores, de qualquer área, que sejam hospitalizados deveriam ter uma consulta com um profissional de medicina do trabalho que registaria todos os fármacos potencialmente ototóxicos administrados durante a duração do tratamento. Desta forma, o seu local de trabalho estaria também informado sobre a exposição a potenciais ototóxicos fora do ambiente laboral. 1

Durante muito tempo, a prevenção das perdas auditivas tem sido vista como uma área muito especializada e reservada apenas aos profissionais da área da medicina do trabalho. A diminuição da acuidade auditiva relacionada com a exposição ocupacional representa uma grande parte de todas as perdas auditivas na população. Tendo em conta que a maior parte das perdas auditivas relacionadas com a exposição ocupacional são permanentes, a única forma possível de as diminuir é através da prevenção. A classe médica tem ao seu dispor várias técnicas, instrumentos e oportunidades para participar ativamente desta prevenção e ter um impacto social relevante. 1

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer aos meus colegas que me acompanharam ao longo deste (breve) percurso no mundo da Medicina, na esperança de que continuem a apoiar ao longo de muitos mais desafios desta profissão.

Quero agradecer ao Professor Doutor Augusto Cassul pelo acompanhamento na realização deste trabalho e pela liberdade que me conferiu.

Agradeço ao Professor Doutor Óscar Dias, pela escolha deste tema e pela confiança que depositou em mim ao me entregar este caso clínico, de grande interesse actual, e pela sua grande dedicação à cadeira de ORL da qual é regente na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, e através da qual inspira tantos futuros profissionais.

Um agradecimento especial à Sra. enfermeira que menciono neste trabalho, pela sua disponibilidade e partilha deste caso que é para si tão doloroso, mas que ultrapassa todos os dias com grande coragem e resiliência e a quem desejo as maiores felicidades.

Por fim, quero agradecer à minha família, pais e irmão, por tudo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Campo, P., Morata, T. C., Hong, O. (2013) Chemical exposure and hearing loss. *Disease-a-Month* Apr; 59(4): 119-138.
2. Gestal, J. J. (1987) Occupational hazards in hospitals: accidents, radiation, exposure to noxious chemicals, drug addiction and psychic problems, and assault. *British Journal of Industrial Medicine* Aug; 44(8): 510-520.
3. Hemminki, K., Kyyrönen, P., Lindbohm, M. L. (1985) Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *Journal of Epidemiology & Community Health* Jun; 39(2): 141-147.
4. Lokiec, F. Drug Interactions and Pharmacogenetics. In: Dicato, M. A. *Side Effects of Medical Cancer Therapy: Prevention and Treatment*. London: Springer-Verlag; 2013; 1-28.
5. Nationalhearingtest.org (2017). How to read an audiogram and determine degrees of hearing loss. [online] Available at: <http://www.nationalhearingtest.org/wordpress/?p=786>
6. Ramphal, R., Bains, T., Goulet, G., Vaillancourt, R. (2015) Occupational exposure to chemotherapy of pharmacy personnel at a single centre. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy* Mar-Apr; 68(2): 104-112.
7. Saunders, A. Z., Stein, A. V., Shuster, N. L. Audiometry. In: *Clinical Methods: The history, physical, and laboratory examinations*. Boston: Butterworth; 1990 Chapter 133.
8. Shahrabi, A. A., Afshar, M., Shokraneh, F., Monji, F., Noroozi, M., Ebrahimi-Khojin, M., Madani, S. F., Ahadi-Barkozi, M., Rajabi, M. (2014) Risk to health professionals from hazardous drugs in Iran: a pilot study of understanding of healthcare team to occupational exposure to cytotoxics. *Experimental and Clinical Sciences Journal* v.13; 491-501.
9. Sorsa, M., Hemminki, K., and Vainio, H. (1985) Occupational exposure to anticancer drug - potential and real hazards. *Mutation Research* Sep; 154(2): 135-149.

10. Suspiro, A., Prista, J. (2012) Exposição ocupacional a citostáticos e efeitos sobre a saúde. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 30(1): 76-88.
11. Tompa, A., Biró, A., and Jakab, M. (2016) Genotoxic monitoring of nurses handling cytotoxic drugs. *AsiaPacific Journal of Oncology Nursing* Oct-Dec; 3(4): 365-369.
12. Tompa, A., Biró, A., Jakab, M., Magyar, B., Fodor, z.; Klupp, T., and Major, J. (2006) Chemical safety and health conditions among Hungarian hospital nurses. *Annals of the New York Academy of Sciences* Sep; 1076: 635-648.

## LEGENDAS

Legenda			
	D	Binaural	E
AC Sem mascaramento	○		×
AC Mascarado	△		□
bc Sem mascaramento	<	^	>
bc Mascarado	[		]
MCL	M	M	M
UCL	m	m	m
SF Sem aparelho	∅	S	S
SF-A Auxiliado	M	M	M

Legenda para interpretação dos audiogramas retratados nos quadros 1, 2, 3 e 4.