



UAlg **FCT**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL NA MANIPULAÇÃO DE CITOTÓXICOS

Tiago Filipe Quintas Rosado

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Luís Braz

**Faro
2014**



UAAlg FCT

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL NA MANIPULAÇÃO DE CITOTÓXICOS

Tiago Filipe Quintas Rosado

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Luís Braz

Faro
2014

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL NA MANIPULAÇÃO DE CITOTÓXICOS

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Tiago Filipe Quintas Rosado

Copyright©

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

Uma dívida de gratidão para com os meus pais, por terem acreditado em mim e pelo apoio incondicional que me deram.

Para com a minha irmã, por me ter feito sentir responsável e um modelo a seguir.

Para com os meus avós, pelos conselhos de valor inestimável que sempre me souberam dar nos momentos chave.

Para com a minha madrinha, esposo e para com o meu primo, que muitas vezes sem se aperceberem, foram um incentivo e uma força para continuar.

Para com os meus amigos, em especial com os quais partilhei a vida académica e construí momentos, memórias e amizades que ficarão na minha história.

Para com CBC, pelos laços criados e por todos os momentos inesquecíveis proporcionados.

Para com o meu orientador, o Professor Luís Braz, por toda a disponibilidade, conselhos e sugestões que foram essenciais à criação e desenvolvimento deste trabalho.

Para com todos os docentes do MICE, por todo o ambiente, conhecimentos e conselhos que me transmitiram ao longo dos 5 anos que frequentei a Universidade do Algarve.

Agradecer ainda a todo o pessoal dos Serviços Farmacêuticos do Hospital do Espírito Santo de Évora e da Farmácia Paulitos, que apesar de terem entrado apenas na reta final, foram de uma importância extrema para o meu desenvolvimento enquanto futuro mestre em Ciências Farmacêuticas.

A todos, o meu Muito Obrigado!

RESUMO

Os fármacos antineoplásicos são de extrema importância para o tratamento de doenças oncológicas. No entanto há questões relacionadas com riscos para a saúde que estes podem representar para os profissionais de saúde que estão em contacto com este tipo de fármacos.

Muitos procedimentos usados na preparação e administração de fármacos perigosos são suscetíveis a derrames e extravasamentos expondo tanto os profissionais de saúde que estão em contacto com o fármaco, como também doentes e familiares, a esses agentes nocivos.

Estudos concluíram que a exposição ocupacional a fármacos considerados perigosos, incluindo fármacos antineoplásicos, pode provocar erupções cutâneas, infertilidade, irritação ocular, dor de cabeça, aborto espontâneo, danos genéticos, inflamação da garganta, tosse crónica, tonturas, e até leucemia ou outros cancros.

Alguns testes, como testes de genotoxicidade, quantificação do nível de fármacos antineoplásicos em superfícies, ou a análise de amostras de urina dos profissionais de saúde estão já implementados em alguns países com o objetivo de identificar os fatores de risco da exposição ocupacional a este tipo de fármacos.

Para prevenir a exposição a fármacos potencialmente perigosos, as *guidelines* sugerem que os profissionais de saúde devem usar equipamento de proteção individual e manusear os fármacos num ambiente controlado, localizado numa sala própria e exclusiva para este tipo de fármacos. A utilização de alguns equipamentos, tais como sistemas de transferência em circuito fechado, também é importante na prevenção da exposição ocupacional dos profissionais de saúde.

Sendo assim, pretende-se com esta monografia estudar os riscos da exposição ocupacional a fármacos potencialmente perigosos, as suas consequências para a saúde dos profissionais de saúde, doentes e familiares, e ainda os métodos e comportamentos a adotar para diminuir a exposição.

Palavras-chave: Agentes Antineoplásicos, Citotóxicos, Exposição Ocupacional.

ABSTRACT

Anticancer drugs are extremely important for the treatment of oncological diseases. However there are issues related to health risks they may pose to health professionals who are in contact with this type of drugs.

Many procedures used in the preparation and administration of hazardous drugs are susceptible of spills and overflows, exposing health professionals who are in contact with the drug, as well as patients and families.

Studies have concluded that occupational exposure to drugs considered dangerous, including antineoplastic agents, can cause rashes, infertility, eye irritation, headache, miscarriage, genetic damage, sore throat, chronic cough, dizziness, and even leukemia or other cancers.

Some tests, such as genotoxicity tests, quantification of antineoplastic drugs on surfaces, or the analysis of urine samples of health professionals are already implemented in some countries in order to identify the risk factors of occupational exposure to such drugs.

To prevent exposure to potentially dangerous drugs, the guidelines suggest that health professionals should wear personal protective equipment and handle the drugs in a controlled environment, located in a proper and exclusive room to this type of drug. The usage of some equipment, such as closed system transfer devices, is also important in preventing occupational exposure in health professionals.

Thus, it is intended with this work study the risks of occupational exposure to potentially dangerous drugs, the consequences for the health of professionals, patients and families, and even the methods and behaviors to adopt to reduce exposure.

Keywords: Antineoplastic Agents, Cytotoxic, Occupational Exposure.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO.....	v
ABSTRACT	vi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
ÍNDICE DE TABELAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	xi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. AGENTES ALQUILANTES	1
1.2. AGENTES INTERCALANTES	3
1.3. INIBIDORES DA TOPOISOMERASE	4
1.4. INIBIDORES DA TIROSINACINASE	6
1.5. ANTIMETABOLITOS	7
1.6. INIBIDORES DA SÍNTESE DA TUBULINA	8
2. MANIPULAÇÃO DE CITOTÓXICOS	10
2.1. INSTALAÇÕES	11
2.1.1. PREPARAÇÃO CENTRALIZADA	11
2.1.2. SALA LIMPA	12
2.1.2.1. CONSTRUÇÃO	13
2.1.2.2. CLASSIFICAÇÃO DAS SALAS LIMPAS	15
2.1.2.3. CÂMARAS DE FLUXO DE AR LAMINAR	18
2.1.2.4. DIFERENÇAS DE PRESSÃO.....	19
2.1.2.5. RENOVAÇÃO DO AR	21
2.1.2.6. SISTEMAS DE FILTRAÇÃO DE AR.....	21
2.2. PESSOAL QUE MANUSEIA CITOTÓXICOS NOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	23
2.2.1. PROFISSIONAIS COM FORMAÇÃO ESPECÍFICA	23
2.2.1.1. FARMACÊUTICOS.....	23
2.2.1.2. TÉCNICOS DE FARMÁCIA	24
2.2.1.3. OUTROS PROFISSIONAIS	25
2.2.2. EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL (EPI).....	25
2.2.2.1. BATAS	26
2.2.2.2. LUVAS	27
2.2.2.3. MÁSCARAS.....	29
2.2.2.4. PROTEÇÃO OCULAR/ ÓCULOS DE PROTEÇÃO.....	30
2.2.2.5. PROTETORES DE CALÇADO.....	30
2.2.2.6. TOUCAS	31
2.2.2.7. SOCAS/SAPATOS.....	31
2.2.2.8. FATO/ FARDAS.....	31
2.2.3. EPI POR CLASSIFICAÇÃO DE ÁREAS.....	32
2.2.3.1. EPI ÁREA D.....	32
2.2.3.2. EPI ÁREA C	32
2.2.3.3. EPI ÁREA A/B	32
2.2.4. PROCEDIMENTOS DE COLOCAÇÃO E REMOÇÃO DO EPI	33
2.2.4.1. COLOCAÇÃO DO EPI	33
2.2.4.2. REMOÇÃO DO EPI.....	34
2.2.5. MATERIAL DE PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS	35

2.2.5.1. CAMPOS DE TRABALHO.....	35
2.2.5.2. AGULHAS	35
2.2.5.3. SERINGAS.....	36
2.2.5.4. SISTEMAS DE LIBERTAÇÃO DE PRESSÃO (SPIKE).....	36
2.2.5.5. CAPUCHOS OU TAMPAS DE SERINGAS OU OBTURADORES	36
2.2.5.6. SISTEMA PARA BÓLUS	37
2.2.5.7. COMPRESSAS.....	37
2.2.5.8. CONTENTORES	37
2.2.5.9. SOLUÇÕES DE DILUIÇÃO (INJETÁVEIS DE GRANDE VOLUME)	37
2.2.5.10. BOMBAS PERFUSORAS	38
2.2.6. NORMAS E ORIENTAÇÕES GERAIS DE TRABALHO	38
3 EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL.....	40
3.1. FATORES DE RISCO	40
3.1.1. FATORES DE RISCO DE NATUREZA FÍSICA	40
3.1.2. FATORES DE RISCO DE NATUREZA QUÍMICA	41
3.1.3. FATORES DE RISCO DE NATUREZA BIOLÓGICA	42
3.1.4. FATORES DE RISCO DE NATUREZA PSICOSSOCIAL	42
3.2. PRINCIPAIS VIAS DE EXPOSIÇÃO	43
3.3. EFEITOS DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A SUBSTÂNCIAS CITOTÓXICAS	44
3.3.1. EFEITOS AGUDOS	46
3.3.2. EFEITOS CRÓNICOS	49
3.3.2.1. EFEITOS NA FERTILIDADE E GRAVIDEZ	49
3.4. RELAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A AGENTES CITOTÓXICOS COM O CANCRO	52
3.5. MONITORIZAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL	56
3.5.1. ANÁLISES BIOLÓGICAS	57
3.5.1.1. MUTAGENICIDADE URINÁRIA	57
3.5.1.2. ABERRAÇÕES CROMOSSÓMICAS	57
3.5.1.3. ALTERAÇÕES NO CROMATÍDEO IRMÃO.....	58
3.5.1.4. INDUÇÃO DE MICRONÚCLEOS	58
3.5.1.5. DANOS NO ADN.....	58
3.5.1.6. MUTAÇÕES HPRT (HIPOXANTINA-GUANINA-FOSFORIBOSIL- TRANSFERASE)	59
3.5.1.7. EXCREÇÃO DE TIOÉTERES	59
3.5.2. ESTUDOS ANALÍTICOS	60
3.5.2.1. EXCREÇÃO URINÁRIA DE AGENTES CITOTÓXICOS	60
3.6. LIMITAÇÕES ÀS ANÁLISES	60
3.7. VIGILÂNCIA MÉDICA	61
3.8. BOAS PRÁTICAS PARA A MANIPULAÇÃO DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS	63
3.9. CONTROLO DE DERRAMES	65
3.10. EXPOSIÇÃO A FÁRMACOS CITOTÓXICOS ORAIS	67
3.10.1. RECOMENDAÇÕES PARA FABRICANTES E DISTRIBUIDORES.....	68
3.10.2. RECOMENDAÇÕES PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE	68
4. INOVAÇÕES E EQUIPAMENTOS DE VANGUARDA	71
5. CONCLUSÃO.....	78
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	79

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 – Figura representativa da alquilação da guanina (ADN).....	3
Figura 1.2 – Representação de exemplos da estrutura molecular de agentes intercalantes.....	4
Figura 1.3 – Modelo representativo do mecanismo de ação dos inibidores da topoisomerase.....	5
Figura 1.4 – Modelo representativo do mecanismo de ação dos inibidores da tirosinacina.....	7
Figura 1.5 – Modelo representativo do mecanismo de ação do 5-FU.....	8
Figura 2.1 – Planta de uma unidade de preparação de citotóxicos.....	13
Figura 2.2 – Exemplos de filtros HEPA e ULPA.....	22
Figura 2.3 – Imagem representativa de uma bata para preparação de citotóxicos.....	27
Figura 2.4 – Imagem representativa de luvas para manipulação de citotóxicos.....	29
Figura 2.5 – Imagem representativa de uma máscara tipo P3 para manipulação de citotóxicos.....	30
Figura 2.6 – Imagem representativa de óculos de proteção.....	30
Figura 2.7 – Imagem representativa de protetores de calçado.....	31
Figura 2.8 – Imagem representativa de touca de proteção.....	31
Figura 2.9 – Imagem representativa de sapatos de proteção.....	31
Figura 2.10 – Imagem representativa de “fato de bloco operatório”.....	32
Figura 2.11 – Representação da colocação correta do EPI.....	33
Figura 2.12 – Correta colocação e ajuste da máscara de proteção.....	34
Figura 2.13 – Correta remoção do EPI.....	35
Figura 3.1 – A proporção de neutrófilos, eosinófilos, basófilos e linfócitos, antes e depois do teste com mitoxantrona.....	48
Figura 3.2 – Número de fatalidades relacionadas com a profissão de acordo com o tipo na província Ontário entre 1997 e 2010.....	53
Figura 4.1 – Imagem representativa das fugas de fármaco verificadas aquando da utilização dos sistemas tradicionais seringa/agulha.....	72
Figura 4.2 – Sistema PhaSeal [®] e respetivos adaptadores.....	73
Figura 4.3 – Imagem representativa do sistema ChemoClave [®]	74
Figura 4.4 - Tevadaptor Vial Adaptor [®] e o Tevadaptor Syringe Adaptor [®]	75
Figura 4.5 – Imagem ilustrativa do Sistema Texium [®] e da válvula SmartSite [®]	75
Figura 4.6 – Imagem ilustrativa do sistema Equashield [®] , e de um adaptador para os frascos de fármaco.....	76

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1 – Classificação segundo o número de partículas em suspensão.....	16
Tabela 2.2 – Limites recomendados para contaminação microbiana.....	17
Tabela 2.3 – Relação entre a classificação <i>EudraLex</i> e a classificação <i>ISO</i>	17
Tabela 3.1 – Resumo da lista de fármacos publicados pela IARC segundo o potencial carcinogénico.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

5-FU – 5 - Fluorouracilo

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ARN – Ácido ribonucleico

ATP – Adenosina trifosfato

CE – Certificação Europeia

CFAL – Câmara de fluxo de ar laminar

CFALH – Câmara de fluxo de ar laminar horizontal

CFALV – Câmara de fluxo de ar laminar vertical

EPI – Equipamento de Proteção Individual

EPI – Equipamento de Proteção Individual

H₂O₂ – Peróxido de hidrogénio

HEPA – High Efficiency Particulate Air

IARC – International Agency for Research on Cancer

IC – Intervalo de Confiança

ISO – International Organization for Standardization

NADPH – Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NKI – The Netherlands Cancer Institute

OMS – Organização Mundial de Saúde

OSHA – Occupational Safety and Health Administration

OSHA-EU – Agência Europeia para a Segurança e Saúde no Trabalho

PIC/S – Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

RP – Razão de probabilidade

SSO – Serviço de Saúde Ocupacional

Topo – Topoisomerase

ULPA – Ultra Low Particulate Air

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

UV – Ultra Violeta

WHO – World Health Organization

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), até 2030 a taxa de cancro vai aumentar 50%, o que se traduz em cerca de 13 milhões de novos casos por ano em todo o mundo. O aumento previsto de novos casos será principalmente devido à existência de uma população que envelhece de forma constante, mas também à atual prevalência do tabagismo e o aumento do número de pessoas que adotam estilos de vida pouco saudáveis. Um dos tratamentos mais utilizados para o cancro é a quimioterapia.¹

A quimioterapia é utilizada na supressão e/ou inibição do crescimento e divisão celular. É também um adjuvante para a cirurgia, e/ou tratamento de células metastáticas. Infelizmente, é bem sabido que os agentes citotóxicos são potencialmente perigosos para o manipulador (farmacêutico, assistente, enfermeira, cirurgião, técnicos de farmácia, etc.).¹

Os citotóxicos são conhecidos por serem mutagénicos – induzem ou aumentam as mutações genéticas ao provocarem alterações no ácido desoxirribonucleico (ADN); substâncias cancerígenas – por causarem cancro em modelos animais e em pacientes; teratogénicos – por provocarem danos ao nível da fertilidade descritos em estudos com animais ou pacientes tratados com estes agentes.¹

Os antineoplásicos tradicionais, que ainda constituem a maior parte dos fármacos antineoplásicos utilizados hoje em dia, geralmente têm como alvo o ADN no interior do núcleo de uma célula, inibem a síntese de precursores do ADN, ou param os processos de mitose.¹ Assim, podemos agrupar em diferentes categorias os agentes antineoplásicos.

1.1. AGENTES ALQUILANTES

O termo agente alquilante, no seu sentido mais amplo indica aqueles compostos capazes de substituir um átomo de hidrogénio de outra molécula por um radical alquilo, e isso, claro, envolve um ataque eletrofílico do agente alquilante. Os agentes alquilantes apresentam uma diversidade de propriedades farmacológicas, incluindo a capacidade para interferir com a mitose, causar mutações, e iniciar e promover tumores malignos. Alguns deles têm uma ação estimulante do sistema nervoso, e outros são poderosos vesicantes ou lacrimogéneos. Ao tentar encontrar um paralelismo entre os efeitos

farmacológicos induzidos pelos agentes alquilantes e as reações químicas em determinados locais da célula, é importante ter em conta, entre outras variáveis, o particular mecanismo de alquilação envolvido. Conhecendo o mecanismo, é possível determinar quais os grupos químicos com maior probabilidade de sofrer ataque no interior da célula.²

Estes compostos reagem avidamente com os grupos alfa-carboxilo, aspartilo, glutamyl e imidazol (histidina) em pH fisiológico e a baixas concentrações. No passado, os danos enzimáticos e estruturais provocados por estes agentes atribuíam-se a efeitos tóxicos agudos. No entanto, foram encontrados efeitos sistémicos a longo prazo com doses muito mais baixas que as necessárias para os efeitos agudos e, no caso do cancro, a ocorrer muito depois de administração. Isto implica danos contínuos e possivelmente permanentes para a célula. Com a descoberta da estrutura do ADN e o seu papel na hereditariedade, as reações dos agentes alquilantes com esta molécula foram estudadas. Descobriu-se que as reações ocorriam em muitos locais, mas especialmente, com as ligações éster-fosfato da “coluna vertebral” da molécula, assim como com a posição N7 da guanina.²

As investigações sobre os efeitos de análogos químicos destes agentes foram realizadas na esperança de encontrar fármacos com menor toxicidade sistémica e maior especificidade. Desta forma, o clorambucil e Myleran® foram desenvolvidos, especialmente por Haddow e outros no Instituto *Beatty Chester* em Londres. Análogos com dois átomos de cloro ionizáveis (agentes “bi-funcionais”) são geralmente mais potentes do que aqueles com apenas um grupo (“mono-funcional”).³

Os agentes alquilantes, ao contrário de muitos outros fármacos, produzem o seu efeito ao criar ligações covalentes com os constituintes celulares, dependendo em certa medida de alguns fatores, como por exemplo, a solubilidade.²

Na figura 1.1 podemos observar o mecanismo de ação de um agente alquilante. A bis-cloroetilamina forma um ião etilenoamónio e um ião carbónio que reage com uma base como a posição N7 da guanina, produzindo uma purina alquilada. A alquilação de um segundo resíduo de guanina resulta num ADN *cross-linked*.²

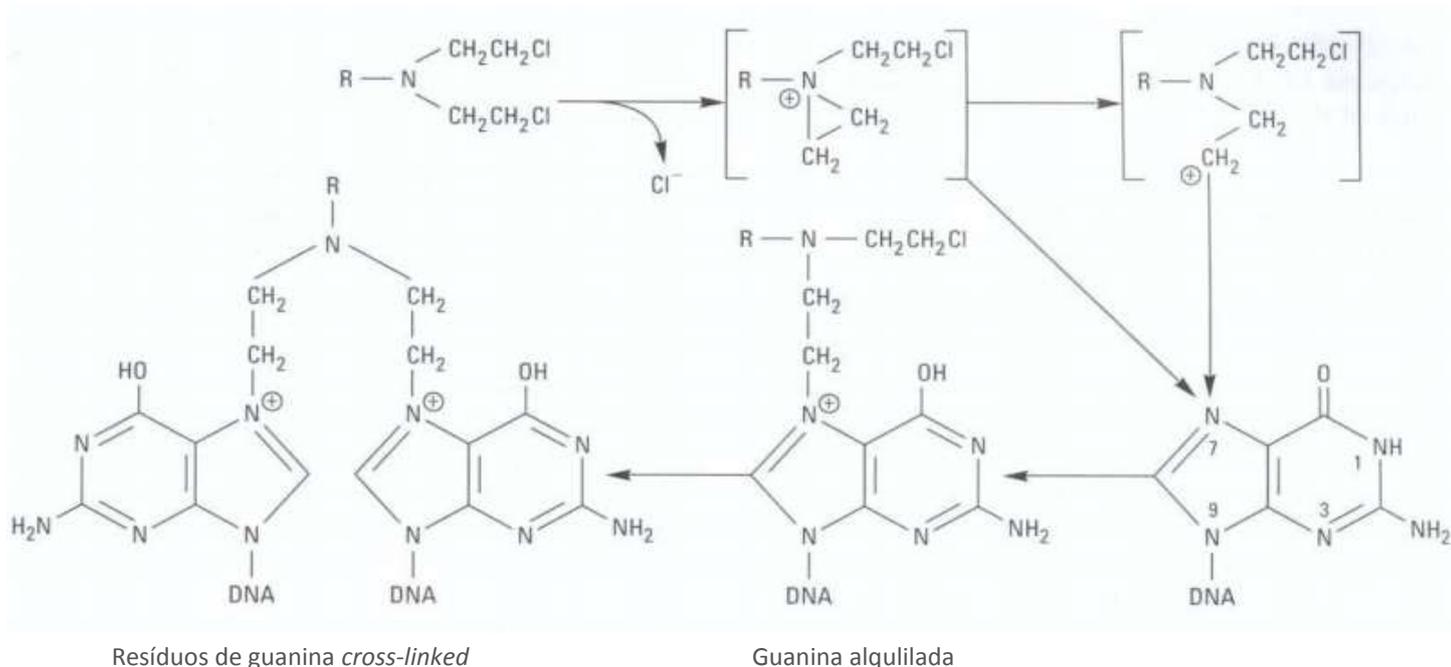


Figura 1.1 – Figura representativa da alquilação da guanina (ADN).¹

1.2. AGENTES INTERCALANTES

A intercalação envolve a inserção de uma molécula plana (Figura 1.2) entre pares de bases de ADN, o que resulta numa diminuição da torção helicoidal e do alongamento do ADN. Embora haja um gasto significativo de energia livre para o estabelecimento da intercalação, as contribuições hidrofóbicas, iónicas, ligações de hidrogénio e *Van der Waals* resultam em associação estáveis.⁴

Em geral, a intercalação por si só não é suficiente para perturbar a replicação e transcrição. O composto intercalado danifica o ADN, geralmente por formação de radicais livres.⁴

As antraciclina são de origem fúngica. Intercalam-se com as cadeias de ADN, que cortam por hidrólise da mesma forma que as nucleases; também podem induzir danos na membrana. A sua atividade farmacológica resulta de reações de oxirredução com síntese de um intermediário semi-quinona por ganho de um eletrão gerado pela nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) e formação de peróxido de hidrogénio (H₂O₂), de radicais livres de oxigénio e OH⁻. A formação de radicais livres é potenciada pela presença de ferro e de cobre.⁴

As principais antraciclina são a daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina e idarrubicina.⁴

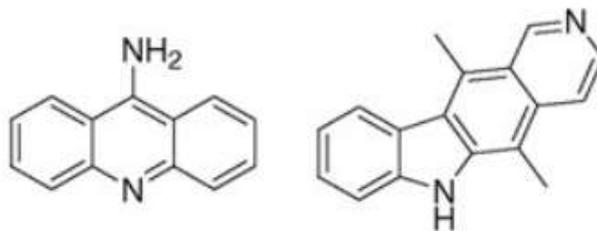


Figura 1.2 – Representação de exemplos da estrutura molecular de agentes intercalantes.⁴

No que diz respeito à farmacocinética, são administradas por via endovenosa, geralmente em perfusão. A meia-vida no plasma é curta e a glicoproteína-p diminui a sua atividade por extrusão para fora das células. A encapsulação de doxorubicina e daunorrubicina em lipossomas modifica as suas características farmacocinéticas com uma melhor penetração em certos tumores.⁴

As utilizações clínicas dos antraciclina são leucemias, linfomas e vários tumores sólidos.⁴

Os efeitos adversos do antraciclina são mielossupressão e principalmente cardiotoxicidade que pode aparecer mesmo após a descontinuação do tratamento. O composto utilizado como antídoto da cardiotoxicidade das antraciclina é dexrazoxano.⁵

1.3. INIBIDORES DA TOPOISOMERASE

As topoisomerases (Topo) são enzimas nucleares que produzem cortes nas cadeias de ADN (Figura 1.3). Existem dois tipos principais de topoisomerases, Topo I e II.⁶

A Topo I liberta a tensão (criada pela abertura da dupla hélice pela helicase) do ADN clivando apenas uma cadeia, permitindo que o processo de replicação continue. A inibição parcial ou completa deste mecanismo resulta na acumulação e estabilidade de complexos cliváveis e posterior morte da célula. Embora seja amplamente aceite como o principal mecanismo pelo qual os inibidores da Topo I produzem o seu efeito antitumoral, o mecanismo pelo qual esta classe de medicamentos tem toxicidade seletiva nas células cancerígenas não é totalmente compreendido. Outro modelo proposto para o efeito antitumoral dos inibidores da Topo I sugere que a acumulação de complexos cliváveis da Topo I resulta em defeitos irreversíveis na replicação do ADN.

Consequentemente, os tumores que expressam níveis elevados da Topo I são, presumivelmente, alvos fáceis para os inibidores da Topo I.⁶

O efeito citotóxico dos inibidores da Topo I depende do tempo de exposição e não tanto na concentração do inibidor. Assim, é provável que o esquema de administração seja um importante determinante da resposta do tumor. Atualmente, vários inibidores da Topo I estão em desenvolvimento em ensaios clínicos. Destes, apenas dois, o topotecano e o irinotecano, foram aprovados. Ambos os fármacos são derivados semissintéticos de uma planta alcalóide, a camptotecina.⁶

A Topo II tem a capacidade de transferir ADN de dupla hélice através de um corte feito num outro local do ADN. Desempenha um importante papel nos processos metabólicos do ADN como por exemplo a replicação, transcrição, condensação e descondensação dos cromossomas. A Topo II é também um alvo para inúmeros agentes antitumorais tais como as antraciclina (daunorrubicina e doxorrubicina) e as epipodofilotoxinas (etoposido e teniposido). Estes agentes (etoposido e teniposido) estimulam o complexo topoisomerase II-ADN, no qual a Topo II está covalentemente ligada ao ADN. Deste modo, há acumulação de fragmentos irreversíveis de ADN de dupla hélice; a síntese de novas cadeias está comprometida e a célula entra em apoptose.⁷

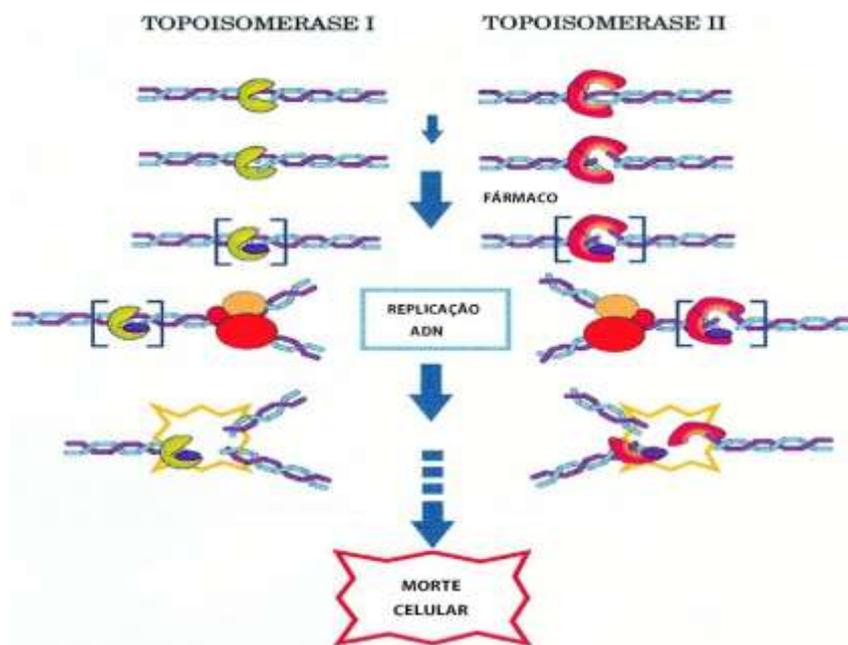


Figura 1.3 – Modelo representativo do mecanismo de ação dos inibidores da topoisomerase.⁶

1.4. INIBIDORES DA TIROSINACINASE

Tirosinacinasas são proteínas que desempenham um papel crítico na modulação do fator de crescimento. São responsáveis por catalisar a transferência de um grupo fosfato do trifosfato de adenosina para proteínas alvo. Desempenham um papel importante em diversos processos regulatórios celulares.⁸

As formas ativas destes enzimas podem aumentar a proliferação e crescimento de células tumorais, induzir efeitos anti-apoptóticos, e promover a angiogênese e a metástase. Além da ativação por fatores de crescimento, a ativação por mutação somática é um mecanismo comum da gênese do tumor. Porque todos estes efeitos são iniciados por ativação dos recetores de tirosinacinasas, estas proteínas são alvos chave para os inibidores.⁸

Os inibidores competem com o sítio de ligação da adenosina trifosfato (ATP) do domínio catalítico de várias tirosinacinasas oncogénicas. Diferem uns dos outros no espectro de cinases alvo, na farmacocinética e também nos efeitos adversos específicos de cada substância. Com variações de fármaco para fármaco, os inibidores da tirosinacinasas são tóxicos para a pele provocando foliculite, em mais de 50% dos pacientes.⁸

São pequenas moléculas oralmente ativas e que têm um favorável perfil de segurança. Podem ser facilmente combinados com outras formas de quimioterapia ou radioterapia.⁹

Os inibidores da tirosinacinasase são assim, uma importante classe de terapêutica que interfere com vias de sinalização celular específicas. Permite assim, uma maior especificidade para os tumores selecionados. O uso destas terapias específicas também tem as suas limitações, tais como o desenvolvimento de resistência e a ausência de resposta do tumor na população geral.⁸

Na Figura 1.4 podemos observar o mecanismo de ação geral dos fármacos inibidores da tirosinacinasase. Em “A” está representado o que ocorre naturalmente. Em “B” podemos observar como a presença do fármaco inibe o enzima ao competir pelo sítio de ligação do ATP.⁹

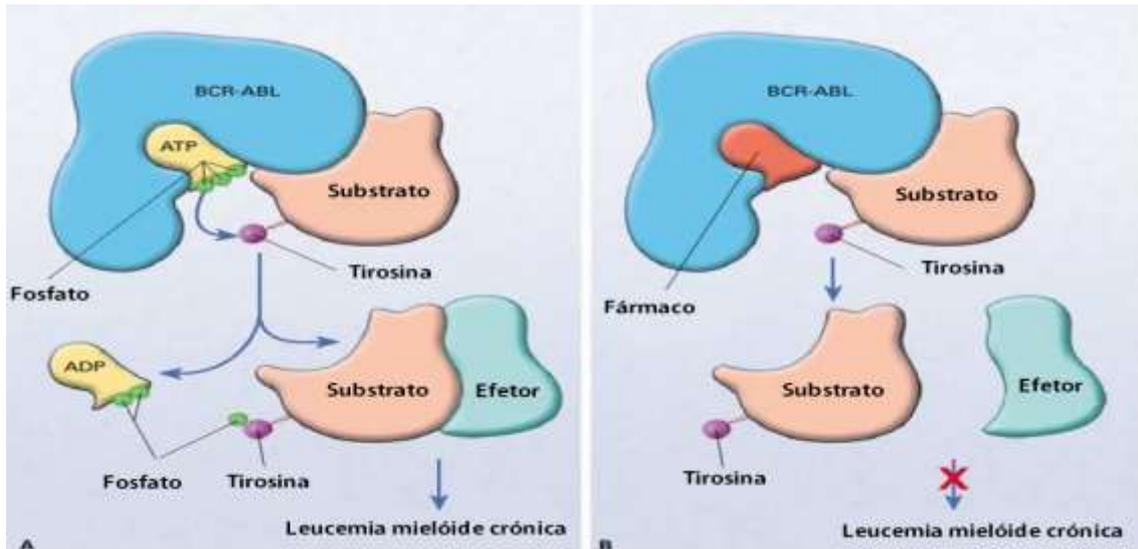


Figura 1.4 – Modelo representativo do mecanismo de ação dos inibidores da tirosinacina. (<http://www.veomed.com/va041542042010>)

1.5. ANTIMETABOLITOS

Os antimetabolitos estão entre os primeiros agentes quimioterápicos eficazes descobertos. São eles, os análogos do ácido fólico, das pirimidinas e análogos das purinas. Caracterizados por pesos moleculares baixos, estes compostos têm estruturas semelhantes a moléculas que fazem parte da estrutura do ADN e do ácido ribonucleico (ARN).¹⁰

Estas moléculas têm sido utilizadas para o tratamento de cancro desde há 50 anos, aquando da descoberta por FARBER que a aminopterina poderia causar remissão da leucemia. Desde então, descobriu-se uma utilização dos antimetabolitos numa variedade de outras doenças que não o cancro. Por exemplo, o metotrexato é usado no tratamento da psoríase e artrite reumatoide, enquanto o trimetrexato foi usado para o tratamento de infeções por *Pneumocystis carinii* em doentes com síndrome da imunodeficiência adquirida. No entanto, a terapia do cancro continua a ser a sua principal aplicação e por muitos anos, o 5-fluorouracilo (5-FU) e o metotrexato têm sido o pilar do tratamento com antimetabolitos em tumores sólidos.¹⁰

Um antimetabolito é definido como um fármaco que interfere com os processos metabólicos normais dentro das células. O conhecimento desses processos a nível celular tem aumentado nos últimos anos, levando à identificação de um número de potenciais novos alvos. Os processos metabólicos da célula são complexos e envolvem

muitas enzimas. Duas importantes vias existentes dão origem à síntese de purinas e pirimidinas.¹⁰

Os análogos de nucleosídeos, que desempenham a sua função após a incorporação no ADN e ARN, dando origem à terminação da cadeia e morte celular, estão entre os mais utilizados.¹⁰

Na Figura 1.5 podemos observar o mecanismo de ação do 5-FU. A competição com o substrato natural pelo sítio ativo do enzima, provoca a sua inibição e como consequência, a terminação da cadeia de ADN.¹⁰

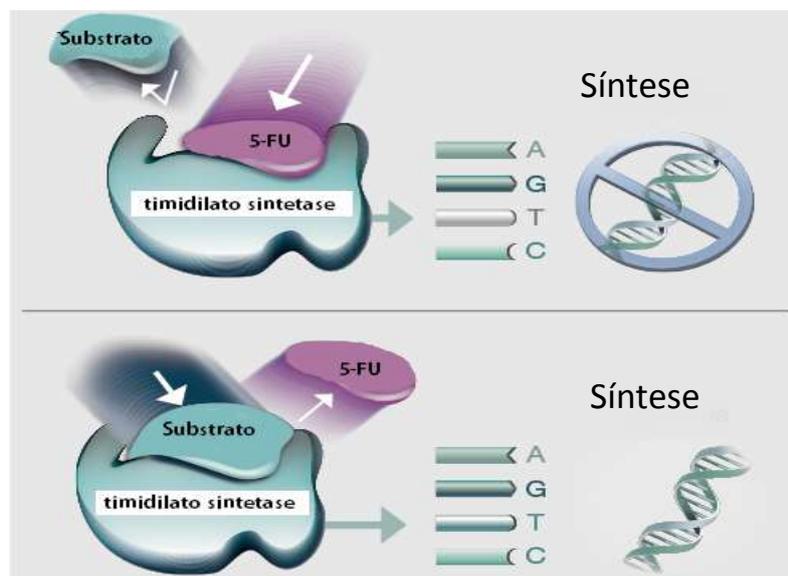


Figura 1.5 – Modelo representativo do mecanismo de ação do 5-FU.
(<http://www.fusilev.com/how-fusilev-works/fusilev-mechanism-of-action/>)

1.6. INIBIDORES DA SÍNTESE DA TUBULINA

Os microtúbulos são estruturas altamente dinâmicas que desempenham um papel crítico na estrutura de separação e segregação dos cromossomos durante a mitose. Os agentes que se ligam à tubulina são derivados de fontes naturais e incluem um grande número de compostos com diversas estruturas químicas, todas compartilhando a capacidade de perturbar a dinâmica dos microtúbulos, induzir paragem da mitose, e promover a apoptose. Os agentes mais estudados são os alcalóides da vinca e os taxanos, que, em doses elevadas causam desestabilização e estabilização dos microtúbulos, respetivamente. O docetaxel, um taxano semissintético, estabiliza microtúbulos, promovendo a ligação β -actina. Uma vez ligados, os microtúbulos não

podem ser desmontados, interrompendo assim a mitose, e desencadeando a apoptose.

11

Os efeitos nocivos à saúde associados com agentes antineoplásicos em pacientes oncológicos e alguns não-oncológicos tratados com estes fármacos estão bem documentados. A própria natureza dos agentes antineoplásicos torna-os prejudiciais não só para as células e tecidos cancerígenos, mas também para as células e tecidos saudáveis. Para os doentes oncológicos, há certamente um grande benefício no tratamento com este tipo de agentes. No entanto, para os profissionais de saúde que estão expostos a agentes antineoplásicos como parte da sua prática profissional, devem ser tomadas precauções para eliminar ou reduzir a exposição, tanto quanto possível. Os farmacêuticos responsáveis pela preparação de citotóxicos são o grupo de profissionais de saúde com maior potencial de exposição. Além disso, os enfermeiros, médicos e todo o pessoal na sala de cirurgia pode também ser exposto. A equipa do hospital, responsáveis pelo envio e receção de encomendas, trabalhadores da lavandaria e manipuladores de resíduos, têm também um risco associado de exposição a estes agentes durante o desempenho das suas funções. O aumento do uso de agentes antineoplásicos em oncologia veterinária também coloca estes trabalhadores em risco de exposição.¹²

Para além dos efeitos agudos ou a curto prazo relacionados com o tratamento com agentes antineoplásicos, há uma série de efeitos a longo prazo e/ou crónicos que foram identificados. Estes incluem danos no fígado, nos rins, na medula óssea, nos pulmões e coração, infertilidade (temporária e permanente), efeitos sobre a reprodução e para o desenvolvimento do feto em mulheres grávidas, deficiência na audição e cancro. A Agência Internacional de Pesquisa do Cancro (IARC), em Lyon, França, identificou uma série de agentes antineoplásicos e duas terapias combinadas como estando associadas com o cancro em pacientes que são tratados com eles.¹²

2. MANIPULAÇÃO DE CITOTÓXICOS

Grande parte dos medicamentos citotóxicos devem ser preparados antes da sua administração aos doentes. Nos centros oncológicos e grandes hospitais os medicamentos citotóxicos são geralmente preparados nos Serviços Farmacêuticos, por profissionais de farmácia. Existem no entanto, muitos casos em que estes são preparados noutras condições (muitas vezes desaconselhadas) e por outros profissionais de saúde, normalmente Enfermeiros, não dispendo de material apropriado e ambiente controlado.¹³

Devem ser tidas em conta medidas que visem a proteção e segurança dos operadores e das preparações de modo a evitar ou diminuir a incidência de efeitos adversos. Para isso é fundamental o cumprimento rigoroso do protocolo estabelecido, assim como a utilização adequada do equipamento de proteção individual (EPI) e do equipamento necessário para a manipulação.¹³

A forma mais simples e eficaz de assegurar a segurança dos profissionais de saúde que manipulam agentes antineoplásicos consiste em promover um acompanhamento regular pelos serviços de Medicina do Trabalho, providenciar um espaço de trabalho com medidas de proteção adequadas e assegurar a formação contínua do pessoal.¹³

É essencial a elaboração de procedimentos adequados para lidar corretamente com situações de derrame ou contaminação acidental e tratamento de resíduos e material contaminado.^{12,13}

Os profissionais de saúde que estejam diretamente em contacto com este tipo de fármacos devem possuir um registo individual onde consta o período de tempo correspondente ao trabalho, a estimativa das doses a que esteve exposto e o registo de ocorrência de acidentes (derrames, salpicos, etc.). Os profissionais responsáveis pela manipulação de medicamentos citotóxicos devem ser submetidos a exames médicos antes de iniciar as suas funções e estes, deverão ser repetidos periodicamente para determinar se um indivíduo esteve exposto a níveis prejudiciais de substâncias perigosas. O *Decreto-Lei n.º 390/93*, revogado pelo *Decreto-Lei n.º 301/2000*, pretende fixar condições mínimas de segurança e de saúde com o objetivo de obter melhorias do nível de prevenção e de proteção dos trabalhadores expostos a agentes cancerígenos. De acordo com o *Decreto-Lei n.º 26/94 de 1 de Fevereiro, inscrito na Lei n.º 102/2009*

*alterada pela Lei nº 3/2014, “os empregadores devem promover a realização de exames médicos, tendo em vista verificar a aptidão física e psíquica do trabalhador para o exercício da sua profissão, bem como a repercussão do trabalho e das suas condições na saúde do trabalhador”.*¹³

2.1. INSTALAÇÕES

As infraestruturas para a preparação de citotóxicos precisam de garantir tanto a proteção do produto, como a dos operadores. É importante que a manipulação asséptica seja feita num local com ambiente controlado que permita assegurar a esterilidade do produto final.¹⁴ A unidade de preparação de citotóxicos (UPC) deve ser uma zona com localização independente do resto dos serviços farmacêuticos. Deverá ser constituída por uma divisão destinada à preparação (sala limpa), uma área de apoio logístico para arquivo de toda a documentação, uma área de armazenamento e uma área de lixos. Idealmente, esta zona seria exclusiva para a preparação de citotóxicos, apenas excecionalmente utilizada para a preparação de outros fármacos.^{14,15}

2.1.1. PREPARAÇÃO CENTRALIZADA

A implementação da preparação centralizada de fármacos citotóxicos é uma mais-valia para proteger o produto final contra a contaminação microbiológica e de partículas e para diminuir a exposição dos operadores a este tipo de agentes. Esta prática traz também benefícios relativamente à análise farmacêutica e ao controlo de qualidade, o que em última instância aumenta a segurança para o paciente. A centralização dos serviços também proporciona benefícios económicos.¹⁴

Muitas instituições localizam a UPC no mesmo departamento do ambulatório de oncologia, ou perto da ala de internamento onde a quimioterapia é mais frequentemente administrada. Isto oferece vantagens em termos de facilidade e segurança no transporte de agentes citotóxicos (percorrerem uma menor distância, o que diminui o risco de acidentes), bem como melhor comunicação entre farmácia, médicos e pessoal de enfermagem.¹⁵

O(s) responsável(eis) pela utilização da UPC deve(em) ter um conhecimento alargado das características da sala limpa. A tecnologia mais avançada é inútil se os procedimentos não acompanham os requisitos.¹⁴

2.1.2. SALA LIMPA

A sala limpa é um fenómeno moderno. Embora a origem do *design* e estrutura tenha mais 150 anos e esteja enraizada no controlo de infeções bacterianas nos hospitais, foi a necessidade de um ambiente limpo na produção industrial que levou à criação das salas limpas em 1950.¹⁵ Os dispositivos mecânicos e eletromecânicos de tamanho reduzido desenvolvido durante a Segunda Guerra Mundial revelaram ter problemas com a sujidade e o pó em especial. Os filtros de ar de alta eficiência desenvolvidos durante o conflito foram comercializados após a guerra, e aplicados em áreas cada vez mais amplas.¹⁶

À medida que a eletrónica se tornou um campo tanto militar como comercial, o ar filtrado, procedimentos e comportamentos controlados, formação dos empregados, vestuário especial, *design* e materiais de construção cuidadosamente selecionados, e o isolamento físico de outras partes das instalações de produção deram origem às primeiras salas limpas. A diversidade de práticas levou à criação de normas e promoveu novos desenvolvimentos. Na década de 1960, o controlo de contaminações surgiu com a tecnologia da *sala limpa*. Assim estabelecido, os benefícios da *produção limpa* disseminaram-se para outras áreas e setores.^{17,18}

Uma sala limpa é de facto uma sala que está limpa. No entanto, o conceito *sala limpa* tem um significado especial. É definida pela *International Organization for Standardization (ISO)*, segundo a norma ISO 14644-4 como: “...uma sala onde a concentração de partículas em suspensão é controlada, e na qual a construção é feita de maneira a minimizar a introdução, formação e retenção de partículas no interior da sala e onde parâmetros relevantes como a temperatura, humidade, e pressão, são controlados.”¹⁹

Idealmente, as instalações para a preparação de citotóxicos são constituídas por três áreas distintas, como se pode observar na Figura 2.1.¹³

A zona suja ou preta é a zona onde se procede à preparação do vestuário e dos materiais. Deve conter cabides para o vestuário do exterior e armários de armazenamento.^{13,15}

Na zona semilimpa, antecâmara ou cinzenta deve existir um lavatório dotado de torneira acionada por pé ou cotovelo, que permita uma lavagem e desinfeção eficaz das

mãos e equipamento adequado ao operador. Existe ainda um banco corrido que a separa fisicamente da zona limpa.^{13,15}

A zona limpa, assética ou branca destina-se à preparação dos medicamentos, em condições de assepsia e com o mínimo de risco de contaminação e segurança para o operador.¹³

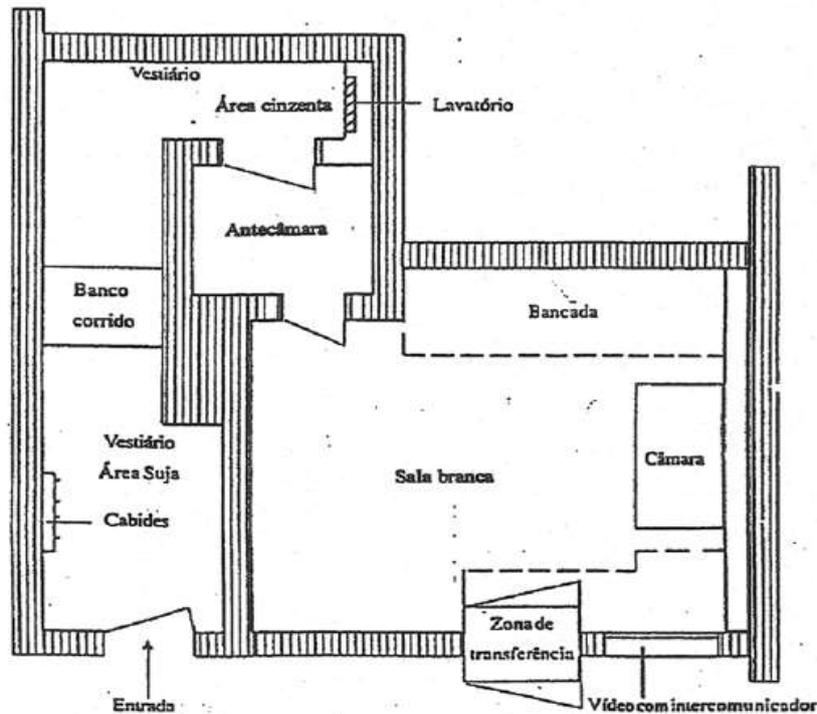


Figura 2.1 – Planta de uma unidade de preparação de citotóxicos.
(<http://tutoria.ualg.pt/2013/course/view.php?id=2832>)

Nesta sala deve existir uma câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFALV), classe II, tipo B, onde deverão ser realizadas todas as operações, bancada de aço inoxidável onde é colocado todo o material e medicamentos citotóxicos a utilizar, bem como os medicamentos já preparados. Para o caso de ocorrências de acidentes, deverão existir lavatórios com água corrente quente e fria para lavagem da pele ou olhos.¹³

2.1.2.1. CONSTRUÇÃO

Existem uma série de características às quais todas as instalações para preparações de citotóxicos devem obedecer. Generalizando, as instalações devem ser projetadas de modo a permitir o acesso fácil e adequado do pessoal e equipamentos. O *design* das superfícies da sala deve minimizar a probabilidade de derrame de partículas. Dado o objetivo da manipulação em condições de assepsia, adotar e desenvolver estruturas de

modo a facilitar a limpeza eficaz é também muito importante. As paredes e o piso devem ser revestidos com uma superfície lisa e durável.¹⁶

Os cantos e junções devem ser arredondados principalmente nas junções parede-piso e parede-parede, devem evitar-se saliências, prateleiras, armários e equipamento desnecessário, de forma a reduzir a acumulação de poeiras a facilitar uma limpeza eficaz.¹⁴

As portas deverão ser simples, tentando evitar sempre que possível as deslizantes pelas razões acima indicadas.¹³

Os vestiários devem ser concebidos e usados de forma a estabelecerem-se estádios na mudança de roupa para que ocorra uma minimização gradual de contaminações microbiológicas e por partículas na roupa que vai ser utilizada nas operações estéreis.¹³

A sala assética deve conter armários onde está o material e equipamento suplementar, para evitar que o operador, uma vez na sala, tenha que sair para ir buscar algo que se esqueceu no exterior. Deve ainda ter uma parede com janela de vidro e intercomunicadores de forma a manter o contacto com o exterior.¹³

A área de transferência de produtos já preparados consiste numa zona com duas portas, uma do lado interior e outra do exterior, com a particularidade de apenas uma das portas poder estar aberta de cada vez. É através desta zona que ocorre a transferência do material e medicamentos. Deve existir um sistema que impeça que as duas portas estejam simultaneamente abertas ou um sistema (alarme sonoro ou luminoso) que alerte para esta situação.¹³

Em caso de contaminação ocular com materiais perigosos, será vantajoso haver um equipamento de lavagem de olhos de emergência e uma solução de irrigação ocular comercial ou de cloreto de sódio (0,9%). Paralelamente, a instalação de um chuveiro de emergência é também uma medida de segurança a adotar.¹⁶

É muito importante a escolha dos materiais na construção de uma sala limpa, uma vez que as estruturas contribuem com 5% da contaminação e a ventilação com 15%. O outro fator de contaminação, e com maior contribuição, é o pessoal, com 80%.¹⁶

Há muitos métodos e materiais para a construção de salas limpas, abrangendo desde a construção no local até os sistemas totalmente pré-fabricados. A escolha do método de construção de uma instalação deve ter em consideração não apenas o

controlo da contaminação e os requisitos operacionais, mas também assuntos relacionados com o local de construção (por exemplo: altura disponível, capacidade de carga, movimentação das estruturas).¹⁶

2.1.2.2. CLASSIFICAÇÃO DAS SALAS LIMPAS

A classificação geral da sala limpa ("Classe") é dada pela ISO 14644-1.¹⁶ Esta classificação baseia-se no nível máximo de contaminação por partículas. No caso de produtos farmacêuticos estéreis, a classificação ("Grau") do ambiente da sala deve ser baseada na classificação *EudraLex, Boas Práticas de Fabrico Anexo 1, Volume 4* e nas *guidelines da Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)*. A classificação tem em conta tanto o número de partículas como a contaminação microbiológica.¹⁶

A sala deve ser projetada para facilitar a assepsia na manipulação e preparação de citotóxicos, e também deverá ser concebida para proporcionar a contenção de fármacos potencialmente perigosos, particularmente no caso de ocorrer uma falha de segurança ou derrame na câmara/isolador. Os requisitos de determinada "classe" ou "grau" dependerão tanto do tipo de preparação como do equipamento utilizado.¹⁴ As características dos diferentes ambientes são mostradas na Tabela 2.1 (partículas em suspensão) e Tabela 2.2 (contaminação microbiana).

Tabela 2.1 – Classificação segundo o número de partículas em suspensão.¹⁴

Número máximo de partículas/m³ permitidas maiores ou iguais à dimensão indicada na tabela				
Classificação (Grau)	Em repouso		Em operação	
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Não definido	Não definido

Tabela 2.2 – Limites recomendados para contaminação microbiana.¹⁴

<i>Classificação (Grau)</i>	<i>Amostra de ar UFC/m³</i>	<i>Placas de sedimentação (diâmetro 90 mm) UFC /4 horas</i>	<i>Placas de contacto (diâmetro 55 mm) UFC/placa</i>	<i>Impressões de luvas (5 dedos) UFC /luva</i>
<i>A</i>	<1	<1	<1	<1
<i>B</i>	10	5	5	5
<i>C</i>	100	50	25	-
<i>D</i>	200	100	50	-

A Tabela 2.3 resume a relação entre a classificação *ISO* e a classificação *EudraLex*.¹⁶

Tabela 2.3 – Relação entre a classificação *EudraLex* e a classificação *ISO*.¹⁶

<i>Número máximo de partículas/m³ permitidas maiores ou iguais à dimensão indicada na tabela</i>					
<i>Grau/Classe</i>	<i>0.1 µm</i>	<i>0.2 µm</i>	<i>0.3 µm</i>	<i>0.5 µm</i>	<i>5.0 µm</i>
<i>Classe ISO 5</i>	100 000	23 700	10 200	3520	29
<i>Grau A e B</i>	/	/	/	3520	20
<i>Classe ISO 7</i>	/	/	/	352 000	2 930
<i>Grau C</i>	/	/	/	352 000	2 900
<i>Classe ISO 8</i>	/	/	/	3 520 000	29 300
<i>Grau D</i>	/	/	/	3 520 000	29 000

Para efeitos de classificação, nas zonas de Grau A deverá ser escolhido um valor mínimo de 1m³ por local de colheita das amostras. Para o Grau A, a classificação das partículas em suspensão é aproximadamente ISO 5, ditada pelo limite de partículas ≥ 5.0 µm. Para a Classe B (em repouso), a classificação de partículas em suspensão é também ISO 5 para ambas as dimensões de partículas consideradas. Para a Classe C (em repouso e em operação), a classificação das partículas em suspensão no ar é ISO 7 e ISO

8, respetivamente. Para a Classe D (em repouso), a classificação das partículas em suspensão é ISO 8. Para efeitos de classificação, a metodologia da *EN/ISO 14644-1* define quer o número mínimo de locais para colheita de amostras quer a dimensão da amostra, com base no limite da classe do tamanho da partícula considerada e no método de avaliação dos dados recolhidos.²⁰

No fabrico de medicamentos, é possível distinguir 4 graus:²⁰

- Grau A: A zona/local para operações de elevado risco, como a zona de enchimento, os recipientes de rolhas, as ampolas e frascos abertos, ligações asséticas. Este tipo de condições são, geralmente, proporcionadas por um posto de trabalho com fluxo de ar laminar. Os sistemas de fluxo de ar laminar devem proporcionar um débito homogéneo de ar na gama dos 0,36 – 0,54 m/s (valor de referência) no posto de trabalho. A manutenção da laminaridade deve ser demonstrada e validada. Podem ser utilizado um fluxo de ar unidirecional e velocidades baixas em isoladores fechados.
- Grau B: Este é o enquadramento ambiental para a zona de classe A no que se refere à preparação e enchimento asséticos.
- Grau C e D: Áreas limpas para a execução de etapas menos críticas do fabrico de produtos estéreis.

A preparação citotóxica estéril usando técnica assética deve ser realizada num ambiente de Grau A.

Tanto as câmaras de fluxo de ar laminar (CFAL) como os isoladores são capazes de garantir um ambiente de Grau A. A principal diferença entre as duas abordagens está relacionada com os requisitos para o ambiente que rodeia os equipamentos utilizados.

De acordo com as guidelines da PIC/S quando uma CFAL é usada para manipulações asséticas, o grau recomendado do ambiente envolvente da sala é:¹⁴

- Para preparações assépticas de produtos com prazo de validade <24 horas: pelo menos Grau D;
- Para preparações asséticas de produtos com prazo de validade >24 horas, no mínimo, grau B.

Se os procedimentos asséticos forem extensamente documentados, o Grau C pode ser aceite para infraestruturas já existentes.

Quando se manuseiam produtos farmacêuticos perigosos, como o caso dos citotóxicos, a preparação deve ser realizada em condições de pressão negativa de forma

a proteger o operador e o ambiente de contaminação, assim como o produto. O ambiente que rodeia as CFLV deve ser de Grau B; se forem utilizados isoladores pode ser Grau D. Para justificar um ambiente de menor classe deve ser elaborada uma avaliação do risco documentada. Podemos considerar alguns fatores inerentes às preparações de citotóxicos, como o tempo decorrido entre a preparação e a administração, a utilização de um sistema fechado adequado à sua preparação e administração e a natureza e composição do produto. A validação final das preparações poderá ser feita num ambiente de Grau D.¹⁴

Deve ser considerado o primado da segurança do doente, ponderando os riscos inerentes ao circuito destes medicamentos e os riscos subsequentes a uma menor exigência ao nível da classificação das salas.¹⁴

2.1.2.3. CÂMARAS DE FLUXO DE AR LAMINAR

Tendo em conta as suas características, pode considerar-se a existência de três tipos de câmaras de fluxo de ar laminar. Designadamente, Câmara de Fluxo de Ar Laminar Horizontal (CFALH) ou classe I, CFALV ou classe II e Câmaras tipo bolha ou classe III.¹³

As CFALV ou classe II subdividem-se em tipo A e tipo B, de acordo com o local de expulsão do ar.¹³

As pertencentes ao tipo A reciclam 70% do ar circulante e promovem a expulsão de 30%, após ter passado através de um filtro *High Efficiency Particulate Air* (HEPA), para a própria sala onde é inserida a câmara. Nas do tipo B o ar expulso sai para o exterior misturando-se com a atmosfera.¹³

As câmaras do tipo B podem ainda subdividir-se (de acordo com a proporção de ar expulso): as do tipo B1, recirculam 30% do ar e expulsam 70% após filtração; B2 que expulsam 100% do ar, nas quais o novo ar é introduzido a partir do local onde se encontra a câmara (60% do ar que entra provém da parte superior e passa por um filtro HEPA, enquanto os restantes 40% entram pela abertura frontal); e B3, semelhante ao tipo A com a diferença de que o ar é expulso para o exterior (70% do ar circulante é reciclado, sendo os restantes 30% expulsos).¹³

Nas CFALV existe uma barreira entre o operador e a área de trabalho. A barreira é criada por um fluxo de ar num espaço definido. Esse ar é deslocado a uma determinada

velocidade através de linhas paralelas e orientadas (linhas de fluxo com o mínimo de turbulência possível). A velocidade do ar deve situar-se entre 0,35 e 0,55 m/segundo para poder ser considerado laminar.^{13,14}

Todas as CFALV devem ser possuir medidores de pressão de forma a mostrar as variações e devem estar dotadas de um sistema de alarme para que sempre que a velocidade ótima do fluxo de ar não seja alcançada, os operadores sejam alertados. Estas câmaras devem ser unicamente utilizadas para a manipulação de substâncias previamente definidas e verificadas periodicamente por profissionais qualificados.¹³

As CFALH criam um ambiente asséptico para a preparação de fármacos injetáveis. No entanto, estas unidades proporcionam um fluxo de ar filtrado originado no fundo do local de trabalho e dirigindo-se em direção ao operador, resultando num aumento da probabilidade de exposição à substância.^{13,15} Assim sendo, as CFALH não devem de todo ser utilizadas na preparação de fármacos citotóxicos.¹³

Num estudo realizado por Connor *et al*, a profissionais de farmácia que prepararam medicamentos citotóxicos em CFALH, verificou-se que havia um aumento da mutagenicidade urinária dependente da duração do trabalho semanal. O estudo também revelou que o uso de CFALV ao invés da CFALH diminuiu significativamente a exposição aos agentes antineoplásicos para níveis aceitáveis. Este estudo vem confirmar o que na teoria é aceite. As CFALH apenas protegem o produto, enquanto as CFALV oferecem proteção tanto aos produtos como ao operador quando utilizadas segundo os protocolos.^{13,15}

Assim, a preparação de fármacos citotóxicos deve ser realizada numa CFALV, classe II, tipo B, uma vez que esta permite que o ar seja expulso para o exterior misturando-se com a atmosfera e garante assim uma proteção eficaz do operador em relação ao contacto com os medicamentos e evita a contaminação microbiana destes, o que constitui perigo considerável para os doentes.¹³

2.1.2.4. DIFERENÇAS DE PRESSÃO

Uma diferença de pressão é estabelecida entre os dois lados da barreira que separa a zona mais limpa da menos limpa. A pressão diferencial deve ser suficiente e estável para prevenir o contra fluxo de ar.¹⁴

De acordo com as guidelines PIC/S:

“Operações assépticas (procedimentos abertos e fechados) devem ser realizados num ambiente de grau A numa câmara de fluxo de ar laminar (CFAL) ou num isolador de pressão positiva. A sala deve ter pressão positiva (idealmente 10-15 Pascal) e um fluxo de ar em relação às áreas circundantes de um grau inferior de modo a proteger o produto de contaminação.”¹⁶

“Procedimentos sob pressão negativa, protegendo o operador e o ambiente de contaminação só devem ser usados para preparações de produtos farmacêuticos perigosos (como por exemplo: fármacos citotóxicos, produtos radiofarmacêuticos e hemoderivados radiomarcados), juntamente com precauções apropriadas para evitar a contaminação do produto (como por exemplo: qualidade do ar envolvente apropriada, sistemas de bloqueio de ar de pressão positiva).”¹⁶

Os diferenciais de pressão devem ser estabelecidos dentro das instalações para preparação de fármacos citotóxicos com o duplo objetivo de proteger os operadores e manter a esterilidade do produto. Existem duas possibilidades: os diferenciais de pressão positiva e negativa com o ambiente envolvente.²¹

Diferencial de Pressão Positiva

Pressão positiva do ar da sala de preparação e pressão de ar negativa das escotilhas para transferência do pessoal e antecâmara. Neste caso, a pressão de ar negativa da zona das escotilhas para transferência de pessoal funciona como uma “armadilha” para isolar ar potencialmente contaminado.²¹

Diferencial de Pressão Negativa

Pressão de ar negativa da sala de preparação e pressão de ar positiva das escotilhas para transferência de pessoal e antecâmara. Neste caso, a pressão de ar positiva das escotilhas atua como uma barreira.²¹

A *EudraLex* recomenda uma diferença de pressão de 10-15Pascal entre as salas adjacentes de diferentes graus. Este requisito não se aplica no caso de uma sala de pressão negativa.¹⁶

Uma configuração típica para uma sala limpa utilizada para manipulação de preparações assépticas é:¹⁶

- 10-15Pa entre Grau A e B;

- 8-10Pa entre Grau B e C;
- 2-6Pa entre Grau C e D;
- 2Pa entre Grau D e zona envolvente;

Recomenda-se que a sala onde os agentes citotóxicos são armazenados esteja sob pressão negativa para impedir a disseminação de contaminações em caso de acidente.¹⁶

2.1.2.5. RENOVAÇÃO DO AR

É necessária uma mudança de ar mínima de 20 volumes de sala por hora. Áreas conhecidas por gerar um grande número de partículas, por exemplo vestiários, podem ter uma taxa de troca de ar de até 60 volumes por hora.¹⁶

O regime de fluxo de ar para salas limpas em operação classe ISO 5 ou mais limpas é frequentemente unidirecional, enquanto que os fluxos não-unidirecionais e mistos são geralmente usados para salas limpas em operação classe ISO 6 e menos limpas. Segundo a *EN ISO 14644-1*, a velocidade do fluxo de deslocamento deve ser acima de 0,2 m/s, e deve ser selecionada considerando condições importantes como obstáculos físicos, fontes de calor e fontes de contaminação.¹⁴

2.1.2.6. SISTEMAS DE FILTRAÇÃO DE AR

Os filtros (Figura 2.2) são usados para assegurar que o fornecimento de ar é desprovido de partículas que poderiam contaminar o processo a ser executado na sala. Até ao início de 1980, o ar foi filtrado com filtros HEPA, que eram os filtros de ar mais eficientes disponíveis.²²

Nas salas limpas, os filtros de elevada eficiência são utilizados com o duplo propósito de remover as partículas pequenas e, em salas limpas de fluxo unidirecional, são responsáveis por direcionar e manter esse fluxo de ar. O arranjo e localização dos filtros, bem como a velocidade do ar, afeta tanto a concentração de partículas em suspensão, como a formação de zonas de turbulência e vias nas quais as partículas se podem acumular e migrar ao longo da sala limpa.²²

É geralmente aceite que, para salas limpas de classe ISO 6 e superiores, os filtros HEPA são suficientes para preencher os requisitos da sala, e técnicas de ventilação tradicionais, tais como a utilização de unidades terminais ou filtros instalados no duto de alimentação de ar, são adequadas.²²

Para a classe ISO 5, os filtros HEPA devem cobrir completamente o teto, proporcionando um fluxo unidirecional descendente através da sala limpa. Para a classe ISO 4 ou inferior, é necessária a utilização de filtros *Ultra Low Particulate Air* (ULPA) para preencher os requisitos.²²

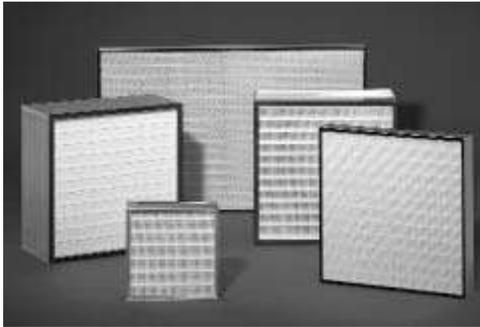


Figura 2.2 – Exemplos de filtros HEPA e ULPA.²²

Os filtros de alta eficiência são construídos de forma a assegurar que uma grande área de superfície de papel de filtro seja compactada e montada numa armação, para que não haja fuga de ar não filtrado através dele.²²

Um filtro HEPA é definido como possuindo um nível mínimo de eficiência na remoção de partículas (aproximadamente igual ou superior a $0,3 \mu\text{m}$) do ar de 99,97% (ou seja, apenas três em 10.000 partículas com $0,3 \mu\text{m}$ de tamanho, penetra através do filtro).²²

A categoria de filtro ULPA foi criada para definir filtros que têm maior eficiência do que os filtros HEPA padrão. Um filtro ULPA tem rendimento superior a 99,999% a reter partículas com $0,1-0,2 \mu\text{m}$.²²

Eles diferem na medida em que o filtro ULPA tem uma proporção maior de fibras mais pequenas. Devido à maior eficiência de remoção de partículas menores, os métodos utilizados para testar os filtros HEPA não são apropriados e outros métodos que utilizam contadores de partículas óticos a laser ou contadores de condensação de núcleos são aplicados.²²

É importante notar que os filtros podem remover uma porção de contaminação a montante e não reduzir a quantidade de contaminação introduzida a jusante do filtro.

2.2. PESSOAL QUE MANUSEIA CITOTÓXICOS NOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

Todo o pessoal envolvido em qualquer aspeto da manipulação de medicamentos citotóxicos deve ser informado sobre os riscos da exposição ocupacional a este tipo de medicamentos.¹⁴

Existem várias situações nas quais os profissionais de saúde estão expostos a medicamentos citotóxicos. Este contacto é mais notório nos profissionais de saúde que desempenham as suas funções num hospital, logo desde a receção, passando pelo transporte, armazenamento, preparação, distribuição e administração. De sublinhar ainda as classes profissionais responsáveis pela remoção dos resíduos, limpeza das instalações e manutenção/reparação dos equipamentos.¹⁴

É essencial a existência de recursos humanos suficientes com a qualificação técnica adequada (farmacêuticos, técnicos de farmácia e assistentes operacionais), para realizar todas as tarefas inerentes à preparação de medicamentos citotóxicos durante o funcionamento da UPC. Pertence à lista de obrigações do hospital assegurar o acesso à formação técnico-científica dos profissionais. Devem receber formação inicial, contínua e periódica que lhes permita executar corretamente as suas funções.¹⁴

Deve existir no hospital documentação relativa às responsabilidades individuais de cada grupo de profissionais de saúde e é imperativo que essa informação esteja claramente compreendida por todos os membros da equipa.¹⁴

2.2.1. PROFISSIONAIS COM FORMAÇÃO ESPECÍFICA

2.2.1.1. FARMACÊUTICOS

Sendo o farmacêutico o especialista do medicamento, é o profissional de saúde com maior responsabilidade tanto na generalidade do serviço farmacêutico, como mais especificamente na UPC. O manual de *Boas Práticas de Preparação de Citotóxicos* tem documentado as funções do farmacêutico no que diz respeito a esta prática:¹⁴

- *“Participar na elaboração do manual de procedimentos e sua atualização;*
- *Participar na preparação e implementação dos programas de qualificação dos profissionais*
- *Participar na preparação e implementação dos programas de avaliação de risco;*
- *Implementar e respeitar as normas de higiene e segurança, em articulação com o SSO (Serviço de saúde ocupacional);*

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

2.2.1.2. TÉCNICOS DE FARMÁCIA

Os técnicos de farmácia são outra classe de profissionais de saúde de extrema importância para o funcionamento harmonioso da UPC. É da sua responsabilidade:¹⁴

- *“Preparar medicamentos citotóxicos, sob supervisão do farmacêutico;*
- *Respeitar as normas de higiene e segurança;*
- *Repor os stocks dos medicamentos e do material clínico necessário, sob supervisão do farmacêutico;*
- *Monitorizar as condições de armazenamento, lotes e prazos de validade;*
- *Todas as outras definidas no manual de procedimentos interno de cada hospital;*

- *Verificar, de acordo com o sistema de controlo implementado, as condições de utilização das salas e equipamentos de preparação.”*

2.2.1.3. OUTROS PROFISSIONAIS

A estes profissionais, por não possuírem formação específica na área farmacêutica, não podem ser atribuídas tarefas diretamente relacionadas com a preparação de citotóxicos. São responsáveis por: ¹⁴

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

2.2.2. EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL (EPI)

As profissões apresentam todas elas algum tipo de risco para quem as executa. Segundo análise da Agência Europeia para a Segurança e Saúde no Trabalho (OSHA-EU) os escorregões, tropeções e quedas são a causa mais comum de acidentes, desde a indústria transformadora pesada ao trabalho de escritório. De todos os potenciais perigos, destacam-se a queda de objetos, as queimaduras (térmicas e químicas), incêndios e explosões, substâncias perigosas e stresse.²³

O EPI, é uma ferramenta de extrema importância na prevenção dos acidentes de trabalho. A Diretiva 89/656/CEE refere que o EPI é *“qualquer equipamento destinado a ser usado ou detido pelo trabalhador para sua proteção contra um ou mais riscos suscetíveis de ameaçar a sua segurança ou saúde no trabalho, bem como qualquer complemento ou acessório destinado a esse objetivo.”*²³

Em geral, o EPI deve ser utilizado quando os riscos associados a determinada tarefa não podem ser eliminados ou suficientemente limitados por meios técnicos de proteção coletiva ou por medidas, métodos ou processos de organização do trabalho.

Para além de um estudo prévio, a escolha do EPI mais adequado à tarefa a executar, deve ser acompanhada de ações de sensibilização para os trabalhadores que têm a necessidade de utilização dos EPI. Essas ações têm o objetivo de transmitir informação acerca da maneira correta de utilizar o EPI.²³

- Estar ciente de quando o EPI é necessário;
- Saber que tipo de equipamento de proteção é necessário;
- Entender as limitações do EPI na proteção de trabalhadores contra lesões;
- Colocar, ajusta e retirar o EPI, e manter o equipamento de proteção de forma adequada.

O EPI é uma ferramenta útil, mas que deve ser utilizado de forma adequada para que a sua ação seja efetivamente preventiva e não prejudicial ao trabalhador quando o utiliza, por não permitir que execute com eficiência e conforto a sua tarefa.²³

Também na área farmacêutica, a utilização de EPI é de extrema importância. Da necessidade de minimizar o risco ocupacional de eventual exposição do operador ao fármaco, cresceu a implementação de normas que obrigam a utilização de EPI. Este deve ser adequado à tarefa desempenhada por cada elemento.¹⁴

Todo o EPI tem que apresentar a marca de certificação europeia (CE) e, se possível, indicação específica para a manipulação de citotóxicos. A utilização de equipamento desconfortável é um fator contribuinte de distração (o que aumenta o risco para o operador), pelo que esta questão deve ter algum peso aquando da seleção.¹⁴

Idealmente, elementos dos Serviços Farmacêuticos devem estar envolvidos na seleção deste tipo de equipamentos.¹⁴

2.2.2.1. BATAS

As batas (Figura 2.3) devem ser produzidas a partir de um material de fraca permeabilidade com a finalidade de, em caso de acidente, salpico ou derrame, o líquido seja repellido e não absorvido.¹⁴ Devem possuir mangas compridas com punhos elásticos ajustáveis, ser fechadas até ao pescoço, e abertas nas costas.¹⁴ Por razões da integridade do produto manipulado, as batas devem ser estéreis e libertar o mínimo de partículas possível.^{13,14}

Quanto ao tempo de uso, é recomendado que sejam trocadas imediatamente em caso de contaminação ou acidente e retirar o equipamento quando se sai da área de preparação de citotóxicos.^{13,14}

Sempre que possível, é recomendado o uso de batas descartáveis.¹⁴



Figura 2.3 – Imagem representativa de uma bata para preparação de citotóxicos. (http://arvindshah.trustpass.alibaba.com/product/127805064100652062/Wraparound_Doctor_Garmen_t.html)

2.2.2.2. LUVAS

As luvas (Figura 2.4) desempenham um papel de grande relevância na manipulação de citotóxicos e, na maioria dos casos, também são importantes na manutenção da integridade do produto a preparar.¹⁴

São a primeira barreira de proteção utilizada contra uma possível exposição dos operadores.¹³

Idealmente, umas luvas protetoras terão uma boa relação impermeabilidade a substâncias nocivas versus conforto/sensibilidade. A permeabilidade das luvas é inversamente proporcional à espessura, e conseqüentemente à perda de sensibilidade na manipulação e conforto do operador.¹⁴

Vários autores descrevem as luvas de látex como sendo as menos permeáveis a uma maior diversidade de citotóxicos.¹⁴

Num estudo realizado a quatro tipos de materiais constituintes de luvas disponíveis no mercado: borracha de nitrilo, látex, poliuretano e neoprene; as luvas foram expostas a fármacos antineoplásicas durante 30, 60, 90 e 120 minutos. Verificou-se que estes materiais são, regra geral, impermeáveis a estas substâncias. A amostra de luvas de nitrilo permitiu que mais de 5% da solução contendo citotóxicos atravessasse a luva em 30 minutos. Uma amostra de luvas de látex, poliuretano e neoprene demonstrou uma permeabilidade mínima, menor ou igual a 1%, a luva de látex era

permeável à carmustina, e as luvas de poliuretano e neoprene eram permeáveis ao paclitaxel.²⁴

As substâncias nocivas, neste caso citotóxicos, passam através do material das luvas, por penetração e por permeabilidade. Estes processos são definidos como:¹⁴

Penetração – movimento da substância química ou microrganismo através dos poros do material a um nível não molecular.¹⁴

Permeabilidade – processo pelo qual a substância química passa através do material da luva a um nível molecular.¹⁴

Regra geral, as luvas devem ser utilizadas em todo o tipo de trabalho em que não se pode excluir uma possível contaminação.¹⁴

Algumas luvas referem a sua utilização específica para a manipulação de citotóxicos. Contudo, todas as luvas existentes atualmente no mercado são permeáveis a estes medicamentos, verificando-se que a permeabilidade aumenta com o tempo de contacto. Assim sendo, devem ser respeitadas as indicações específicas de cada fornecedor. Geralmente as luvas são substituídas a cada meia hora/uma hora de utilização e/ou sempre que ocorrer um derrame ou contaminação. Cada fornecedor deve disponibilizar documentação relativa aos resultados dos testes de resistência, penetração e permeabilidade aos diferentes citotóxicos.¹⁴

A utilização simultânea de dois pares de luvas é fortemente recomendado, o que garante, um aumento da eficácia na proteção do operador. O par de luvas exterior terá que ser estéril e regularmente trocado, pelos motivos já expressos anteriormente.¹³

As luvas devem ter um comprimento suficiente para cobrir as mangas da bata. Devem ser resistentes e adaptar-se à mão do operador.^{13,14}

Há aspetos particularmente importantes que são merecedores de destaque:^{13,14}

- Luvas com pó nunca devem ser usadas porque aumentam a libertação de partículas na área de manipulação;
- O uso de luvas com cores diferentes permite uma identificação mais fácil de qualquer possível dano;
- Para a utilização de álcool a 70º deve ser confirmado previamente com o fornecedor que este não altera a integridade das luvas;
- No caso de reações de hipersensibilidade, recomenda-se a utilização de luvas isentas de tiurano de modo a reduzir o eczema alérgico por contacto;

Pessoas com alergia declarada ao látex apenas devem usar luvas totalmente isentas de látex desde que estas apresentem informação suficiente sobre a proteção oferecida (por exemplo, luvas de nitrilo).^{13,14}



Figura 2.4 – Imagem representativa de luvas para manipulação de citotóxicos. (<http://www.harborfreight.com/7-mil-nitrile-powder-free-gloves-50-pc-x-large-68506.html>)

2.2.2.3. MÁSCARAS

De acordo com a norma *DIN EN 149*, as máscaras de filtração de partículas (Figura 2.5) são divididas em três classes: FFP1, FFP2 e FFP3. As P1 têm a menor eficiência de filtração e são menos espessas; as P2 correspondem a um nível intermédio de proteção e filtram a saída de ar (expirado); as P3 são as de maior eficiência de proteção, sendo estruturalmente mais espessas. As de tipo P1 não são indicadas para a manipulação de citotóxicos. Recomenda-se a utilização de uma máscara tipo P2, podendo, no entanto, caso o volume/tipo de trabalho e/ou natureza das instalações o justifique, usar máscaras tipo P3. Existem no mercado máscaras tipo P2 e P3 com a denominação “S” e “SL”. A denominação “S” corresponde a proteção contra partículas sólidas e “SL” contra partículas sólidas e líquidas, sendo que a denominação adequada para a manipulação de citotóxicos é a “SL”.^{13,14}

A maior eficácia de uma máscara está relacionada com a maior resistência que oferece ao respirar, o que interfere no conforto do utilizador. Convém ter atenção a este ponto de equilíbrio, ao escolher a máscara. Uma máscara usada inadequadamente, contribui para o aumento do risco de exposição.¹³ As máscaras deste tipo devem cobrir o nariz, boca e queixo e possuir “válvulas” de respiração que diminuam a acumulação de calor e facilitam a respiração do operador. Os elásticos de sustentação colocados na cabeça devem garantir um firme apoio que não se altere acidentalmente. Devem ser seguidas as recomendações do fornecedor para garantir que se está corretamente protegido.

A substituição da máscara deve ser feita sempre que se sinta muita resistência em respirar, ou ao fim de um período não superior a oito horas.^{13,14}



Figura 2.5 – Imagem representativa de uma máscara tipo P3 para manipulação de citotóxicos. (<http://epibrasilpr.com.br/produto.php?id=88>)

2.2.2.4. PROTEÇÃO OCULAR/ ÓCULOS DE PROTEÇÃO

Os óculos de proteção (Figura 2.6) devem proporcionar um elevado nível de segurança. Idealmente devem ser de material leve e maleável de modo a adaptar-se aos



contornos da face do operador. Do ponto de vista ótico, não devem interferir com o trabalho a realizar e serem resistentes em caso de salpico ou derrame. O modelo a selecionar deve permitir o uso simultâneo de óculos graduados, se necessário para o operador.¹⁴

Figura 2.6 – Imagem representativa de óculos de proteção. (<http://www.equipamentodeprotecaoindividual.com/epi/oculos-de-protecao/oculos-de-protecao-3m-ampla-visao>)

2.2.2.5. PROTETORES DE CALÇADO

Os protetores de calçado (Figura 2.7) são indispensáveis como parte integrante do equipamento de proteção do manipulador. Em caso de acidente ou derrame são facilmente removidos. Devem ser descartáveis, antiderrapantes e não devem libertar partículas ajudando assim a garantir a assepsia da sala de preparação ao mesmo tempo que protegem o operador. Ao selecionar, ter em atenção a permeabilidade, pois devem repelir líquidos e cobrir completamente o pé.¹⁴



Figura 2.7 – Imagem representativa de protetores de calçado.
(http://catalogue.3m.eu/pt-PT/PT-PPE/Fatos_de_Protec)

2.2.2.6. TOUCAS



As toucas (Figura 2.8) servem para proteção do operador ao tapar a cabeça/cabelo e também reduzem o risco de contaminação do produto final. Devem ser descartáveis.¹⁴

Figura 2.8 – Imagem representativa de touca de proteção.
(<http://www.episarzedo.com.br/produtos.php?id detal=352>)

2.2.2.7. SOCAS/SAPATOS

As socas/sapatos (Figura 2.9) devem ser exclusivos para a manipulação de citotóxicos, de um material facilmente lavável e que permita a fácil desinfecção.¹⁴



Figura 2.9 – Imagem representativa de sapatos de proteção.
(<http://www.canadaepi.com.br/site/index.php/produtos/>)

2.2.2.8. FATO/ FARDAS

Deve ser utilizado sempre que possível um “fato de bloco operatório” (Figura 2.10) a substituir a roupa por baixo do EPI de modo a impedir a contaminação da roupa pessoal do operador.¹⁴



Sempre que se sai dos Serviços Farmacêuticos (ou unidade satélite), o fato deve ser retirado, e deve ser utilizado até um período máximo de 8 horas.¹⁴

Figura 2.10 – Imagem representativa de “fato de bloco operatório”. (http://www.hotfrog.pt/Empresas/Duarte-Jesus-Dias_904690)

2.2.3. EPI POR CLASSIFICAÇÃO DE ÁREAS

2.2.3.1. EPI ÁREA D

Os cabelos, braços, barba e bigode (quando existentes) devem ser cobertos. Deve ser utilizada bata e proteção de calçado (tipo bloco operatório). De modo a evitar qualquer tipo de contaminação do lado exterior da área de preparação, devem ser tomadas as medidas necessárias.¹⁴

2.2.3.2. EPI ÁREA C

Os cabelos, braços, barba e bigode (quando existentes) devem ser cobertos. Usar bata até ao pescoço com elástico nos punhos e proteção de calçado. Qualquer destes equipamentos deve ser isento de libertação de partículas.¹⁴

2.2.3.3. EPI ÁREA A/B

É necessária touca que garanta a cobertura total do cabelo. Barba e bigode devem ser cobertos (sempre que existentes).¹⁴

Deve ser usado máscara, luvas esterilizadas isentas de libertação de pó, sapatos ou socas devidamente lavadas e proteção de calçado, de modo a garantir uma maior proteção do operador, em caso de acidente.¹⁴

As mangas da bata devem ser colocadas dentro das luvas e se possível as calças dentro dos sapatos. Todo o equipamento deve ser isento de libertação de partículas, bem como reter o mais possível as partículas libertadas pelo manipulador.¹⁴

A roupa pessoal do operador nunca deve entrar numa área com classificação a partir de C, inclusive.¹⁴

2.2.4. PROCEDIMENTOS DE COLOCAÇÃO E REMOÇÃO DO EPI

2.2.4.1. COLOCAÇÃO DO EPI

O EPI deve ser colocado corretamente, pela ordem e técnica descrita na Figura 2.11 e sempre antes do contacto com a(s) substâncias citotóxica(s), para que não sejam necessários ajustes durante as operações que envolvem risco de contaminação do profissional.²⁵

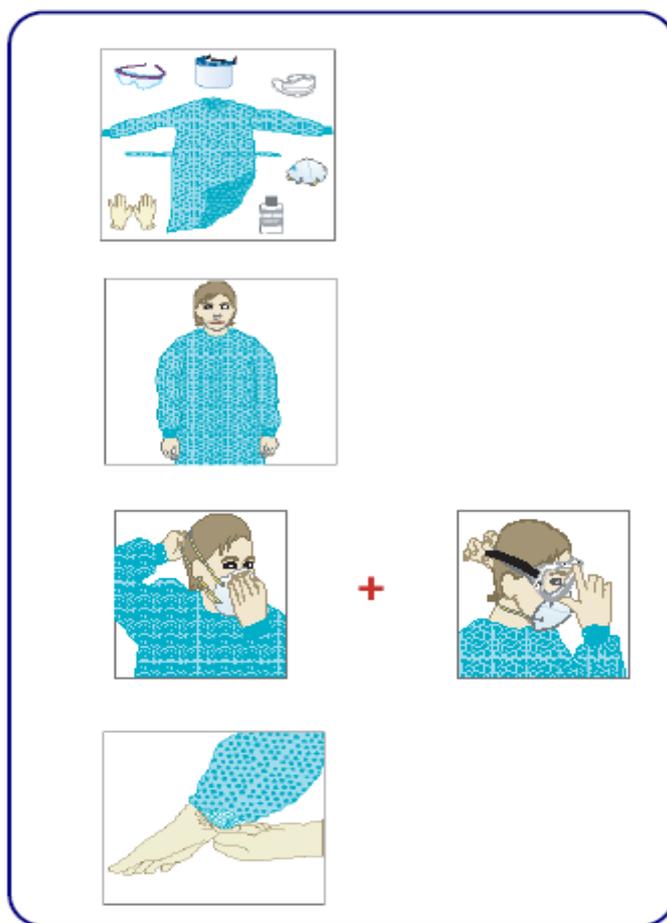


Figura 2.11 – Representação da colocação correta do EPI.²⁶

Uma medida muito importante é testar o ajuste facial da máscara como representado na Figura 2.12, de modo a estarem garantidas as máximas condições de proteção.²⁵



Colocar a máscara na palma da mão com a parte nasal virada para a ponta dos dedos, deixando pendentes as bandas elásticas.



Posicionar a máscara sobre o queixo e com a parte nasal orientada para cima.



Posicionar o elástico superior sobre a parte superior da cabeça e o elástico inferior sobre o pescoço por baixo das orelhas.



Usando os dedos indicadores de ambas as mãos adaptar a peça metálica da parte nasal moldando-a ao nariz.



Verificar a correta colocação da máscara da seguinte forma:

1) Expiração vigorosa. Se a máscara estiver colocada de forma correta deverá sentir pressão positiva dentro da máscara.

2) Inspiração profunda. Se a máscara estiver colocada de forma correta deverá colapsar sobre a face.

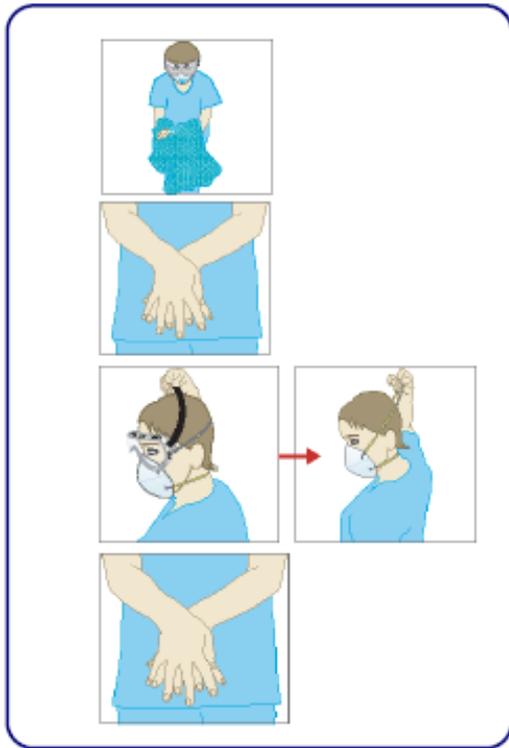
Reajustar a máscara até que estas condições se cumpram.

Figura 2.12 – Correta colocação e ajuste da máscara de proteção.²⁶

2.2.4.2. REMOÇÃO DO EPI

A remoção cuidadosa e rigorosa do EPI é muito importante na prevenção da contaminação do operador. Deve ser efetuada de acordo com o descrito na literatura.²⁵

Durante a manobra de remoção do EPI (Figura 2.13) deve existir um cuidado adicional para evitar contaminação do próprio, dos outros e do ambiente. Deve remover-se em primeiro lugar o equipamento mais contaminado.²⁵



1. Retirar bata e luvas enrolando-as de forma que a parte exposta fique para dentro;
2. Proceder à higienização das mãos;
3. Retirar touca;
4. Remover a proteção ocular e máscara (obedecendo a esta ordem, tocando sempre nos elásticos e nunca na parte da frente);
5. Proceder novamente à higienização das mãos.

Figura 2.13 – Correta remoção do EPI.²⁶

2.2.5. MATERIAL DE PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS

2.2.5.1. CAMPOS DE TRABALHO

A manipulação de citotóxicos deve ser realizada sobre um campo de trabalho estéril e com características absorventes e impermeáveis (dupla face). As dimensões devem estar de acordo com o espaço disponível na superfície de trabalho da CFLV e nunca bloquear os fluxos de ar verticais. Deve ser trocado no final de cada sessão ou sempre que houver um derrame de citotóxico (ter sempre atenção às especificações do fornecedor).¹³

2.2.5.2. AGULHAS

A utilização de agulhas deve ser evitada ao máximo. Só deve acontecer nas situações que não existe a opção de material alternativo (ex.: ampola demasiado pequena e/ou em vidro, preparações lipossômicas e anticorpos monoclonais). Na

reconstituição e aspiração de citotóxicos é por vezes aconselhada a utilização de agulhas de calibre (18G/21G), pois permite reduzir o aumento de pressão na seringa e evita que se soltem fragmentos de borracha aquando da picada no frasco. Quando se utilizam ampolas de vidro deve ser colocado um filtro de 5µm para retenção de partículas. A tampa protetora da agulha deve possuir um sistema de fecho que diminua o risco de picada. Normalmente são de aço (associação de ferro, níquel e crómio). No final da utilização, a agulha deve ser descartada.^{13,15}

2.2.5.3. SERINGAS

Na preparação de citotóxicos, deve usar-se sempre que possível, seringas com fecho *luer lock*, de modo a minimizar o risco de separação das conexões. Consiste numa junção entre duas peças (seringas, agulhas e tampas) por rotação e não por encaixe, o que permite reduzir a possibilidade de acidentes.¹⁴

Os citotóxicos que são fornecidos em seringas pré cheias, devem também possuir a sua terminação em sistema *luer lock*. Para prevenir saída de líquido, é importante a escolha de uma escala adequada e de fácil leitura e um êmbolo com dupla selagem. De modo a evitar incompatibilidades e contaminação do produto final, deve ser sempre verificado com o fornecedor a composição das seringas.^{14,15}

2.2.5.4. SISTEMAS DE LIBERTAÇÃO DE PRESSÃO (SPIKE)

É um sistema utilizado para a reconstituição e extração segura de citotóxicos. Existem vários sistemas disponíveis no mercado, compostos por diferentes materiais, e com diferentes características. Este tipo de dispositivos possui dois filtros incorporados, um com 5µm que retém qualquer partícula e outro de 0.2µm que evita a formação de aerossóis durante a manipulação. Esta característica permite assim reduzir a ocorrência de diferenças de pressão entre o recipiente e a seringa.¹³

A conexão com a seringa deve ser realizada por um sistema *luer lock*.¹³

2.2.5.5. CAPUCHOS OU TAMPAS DE SERINGAS OU OBTURADORES

Utilizados para bloquear as seringas contendo citotóxicos, garantem um transporte seguro para o serviço a que é destinada a preparação.¹⁴

2.2.5.6. SISTEMA PARA BÓLUS

Sistema concebido especificamente para administração de citotóxicos. É composto por um duplo tubo de extensão com conexão *luer lock* e válvulas antirretorno incorporadas.²³

2.2.5.7. COMPRESSAS

Idealmente devem ser utilizadas compressas do tipo tecido não tecido (estéreis), devido à menor libertação de partículas. Podem ser embebidas em álcool a 70º e utilizadas para a limpeza de superfícies como bancadas, paredes da CFLV, ou para limpar os colos dos frascos ampolas, etc..²³

Também são utilizadas para recolher salpicos ou gotas, para evitar a dispersão de aerossóis e para evitar cortes aquando da abertura de ampolas de vidro.²³

2.2.5.8. CONTENTORES

Existem vários tipos de contentores no mercado, mas os tipos mais utilizados são:¹³

- Contentor de pequena/média capacidade que, durante o período de trabalho está no interior da câmara. Nele é colocado todo o material proveniente da manipulação dos citotóxicos (seringas, *spikes*, ampolas vazias, etc.)
- Contentor de grande capacidade que permite colocar todos os materiais de grande ou médio volume incineráveis (batas, máscara, toucas, contentores pequenos já devidamente fechados, entre outros).

Ambos devem permitir um fecho inviolável, ser rígidos e fáceis de limpar antes de colocados nas zonas de preparação.¹³

2.2.5.9. SOLUÇÕES DE DILUIÇÃO (INJETÁVEIS DE GRANDE VOLUME)

A sua composição tem que ser compatível com o citotóxico a administrar. É importante ter conhecimento sobre o volume máximo suportado para evitar situações de sobre enchimento. Devem também ter conexões compatíveis com os sistemas de administração utilizados.¹⁶

2.2.5.10. BOMBAS PERFUSORAS

São dispositivos médicos portáteis que, devido às suas características, permitem uma administração de medicamentos de uma forma precisa e contínua durante largos períodos de tempo. Existem diferentes mecanismos disponíveis no mercado mediante os laboratórios e dependendo das necessidades de administração, como por exemplo as bombas elásticas (de utilização única) e bombas peristálticas (reutilizáveis).¹³

Em todo o caso, deve ser sempre verificada com o fornecedor a compatibilidade com os citotóxicos e a sua adequação à operação pretendida. As instruções de utilização devem existir por escrito e a formação específica para manuseamento deste tipo de equipamento é essencial. Caso o dispositivo seja reutilizável, deve ser feita uma manutenção entre utilizações. É fundamental seguir as normas de preparação/enchimento e programação dos dispositivos.¹³

Nos cálculos de enchimento deve ter-se em conta o volume residual associado ao dispositivo e o solvente utilizado (glucose e/ou cloreto de sódio).¹³

A etiquetagem das bombas deve ser realizada com toda a informação relativa ao fármaco, ao doente onde foi colocada e hospital, para garantir a identificação e rastreabilidade caso surja algum problema.¹³

2.2.6. NORMAS E ORIENTAÇÕES GERAIS DE TRABALHO

Em todos os locais onde haja manipulação de citotóxicos deve existir um *Manual de Procedimentos*. Este manual tem como objetivo normalizar os processos de modo a que a manipulação seja garantia de qualidade do produto final. Deve ser revisto periodicamente tendo em conta os avanços tecnológicos e aprovado pela Direção dos Serviços Farmacêuticos e o Conselho de Administração do hospital.¹⁴

As atividades que interferem com o trabalho harmonioso dos operadores devem ser interrompidas durante o processo de manipulação. Há fatores que afetam declaradamente a concentração, de entre os quais se destacam o isolamento prolongado, o desconforto proporcionado por temperaturas desadequadas, o ruído e a ergonomia do local de trabalho. Também os acessos telefónicos devem estar limitados para evitar desconcentração do operador.²¹

O número de elementos da equipa deve ser apenas o suficiente para dar resposta a todo o trabalho solicitado, e assim, o número de pessoas potencialmente expostas é o mais reduzido possível.¹³

Ainda no capítulo da exposição, devem ser implementados procedimentos de segurança adequados para diminuir a contaminação por citotóxicos. Uma vez que esta não pode ser totalmente eliminada, a rotação interna dos profissionais é fulcral para minimizar a potencial exposição individual. Uma rotação regular dos elementos responsáveis pela validação e preparação é fundamental, uma vez que este tipo de atividades, exigindo elevada concentração, pode provocar um elevado grau de stresse e conduzir a um eventual descumprimento dos procedimentos protocolados.¹³

Profissionais com o estado de saúde alterado por infeções respiratórias ou cutâneas devem ser excluídos da manipulação. Elementos que estejam a fazer terapêutica imunossupressora ou com risco acrescido de doença oncológica (como resultados de outras doenças ou riscos genéticos) também devem ser excluídos das tarefas de manipulação. Devem ainda ser excluídos destas tarefas grávidas, mulheres a amamentar e profissionais que estejam a planear ter filhos. Neste caso, é aconselhado um período de afastamento de cerca de 1 ano após o qual deverão ser realizados exames médicos adequados.^{13,14}

Todos os profissionais envolvidos no ciclo dos medicamentos citotóxicos devem ser alvo de formação adequada à função que vão desempenhar em conformidade com o Manual de Procedimentos de cada instituição. Devem também ser treinados para uma correta utilização do EPI. Idealmente os profissionais deveriam ser submetidos a uma avaliação regular a fim de verificar o cumprimento dos procedimentos.¹³

A formação e o treino deve ser contínuo de modo a acompanhar a evolução tecnológica. A farmácia é uma área em constante evolução e como tal existem poucas verdades absolutas. A formação contínua é a única forma de garantir que os profissionais mantêm um nível de qualificação elevado e consistente.¹³

3. EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Os profissionais de saúde potencialmente expostos a medicamentos citotóxicos estão sujeitos a riscos que ameaçam a sua saúde diariamente. Neste nicho de profissionais, destacam-se particularmente os técnicos de farmácia, enfermeiros e os farmacêuticos.²⁷

Risco é a probabilidade da ocorrência de efeitos adversos nocivos para o profissional, que afetam a sua segurança, saúde e bem-estar.²⁷

“A análise das diversas situações de trabalho existentes em hospitais (...), identifica, de modo indiscutível, numerosos factores de risco de origem profissional cuja acção pode resultar em danos para a saúde dos trabalhadores expostos (...).”²⁷

Os fatores de risco de origem profissional que afetam os trabalhadores na área da saúde agrupam-se em quatro categorias principais do ponto de vista etiológico:²⁷

- Fatores de risco de natureza física;
- Fatores de risco de natureza química;
- Fatores de risco de natureza biológica;
- Fatores de risco de natureza psicossocial.

3.1. FATORES DE RISCO

3.1.1. FATORES DE RISCO DE NATUREZA FÍSICA

Na manipulação de fármacos citotóxicos, a concentração e precisão são duas características fundamentais que devem ser mantidas ao longo das operações para um produto final de qualidade e também para a segurança do operador.^{13,27}

Existem, no entanto, vários fatores de risco de natureza física que contribuem para uma diminuição progressiva destas características. Destacam-se as condições de iluminação, ruído, condições térmicas, humidade relativa do ar, ventilação do local de trabalho e má postura/equipamentos inadequados.^{13,27}

É indispensável uma quantidade e qualidade de iluminação adequadas para o desempenho das tarefas. A ISO 8995 refere que os níveis de iluminação da CFALV devem estar entre os 500-1000lux, dada a técnica de manipulação rigorosa ser visualmente

exigente. Sempre que possível, o ideal será instalar fontes de iluminação que produzam uma cor semelhante à luz natural do dia. A iluminação natural é altamente enriquecedora do ambiente de manipulação, contribuindo em larga escala para um aumento do bem-estar do operador.^{13,27}

Segundo o *Decreto-Lei nº 243/86 de 20 de Agosto*, as instalações de trabalho devem apresentar boas condições de temperatura com o propósito de garantir a saúde e proporcionar bem-estar aos trabalhadores. As temperaturas elevadas provocam desgastes excessivo, cefaleias, taquicardia, astenia e diminuem a capacidade de concentração. A humidade relativa exigida para as CFAL é de 40 +/- 5%. No entanto, existem substâncias (nomeadamente pós) sensíveis à humidade que poderão necessitar de valores na ordem dos 25 +/- 5% de humidade relativa. Os níveis demasiadamente baixos de humidade conduzem a estados de desidratação e desconforto para o operador.^{13,27}

A ventilação é também um fator a ter em conta. Sempre que a tarefa o permita, a ventilação deve ser bem distribuída, contínua e não gerar correntes de ar incómodas.²⁷

O ruído no local de trabalho é também um fator contribuinte para a desconcentração e aumento da fadiga. Nas salas limpas, os níveis de ruído são elevados. Geralmente são potenciados pelas grandes quantidades de ar que estão em movimento. As CFAL são também equipamentos ruidosos, o que aumenta o ruído total da sala limpa. O ruído é por isso responsável por aumentar a incidência de falta de desempenho e acidentes de trabalho. Dependendo do nível, pode também tornar-se prejudicial para a saúde do operador.^{13,27}

Os equipamentos muitas vezes são inadaptáveis ao operador e tornam-se responsáveis por uma má postura no local de trabalho. A longo prazo, podem provocar fadiga muscular e lombalgias.^{13,27}

3.1.2. FATORES DE RISCO DE NATUREZA QUÍMICA

No tema desenvolvido, são os fatores de natureza química os mais importantes. O contacto sistemático com fármacos citotóxicos, potencialmente perigosos, pode desenvolver a longo prazo manifestações teratogénicas, mutagénicas e carcinogénicas. De entre outras patologias abordadas mais à frente, este tipo de fármacos constitui

ainda um fator etiológico de urticária, dermatites de contacto e podem ainda ser responsáveis por infertilidade.^{13,15,27}

3.1.3. FATORES DE RISCO DE NATUREZA BIOLÓGICA

Os fatores de risco de natureza biológica representam o grupo de riscos ocupacionais mais influentes nos profissionais de saúde. No caso da manipulação de agentes citotóxicos, estes fatores de risco não se verificam uma vez que não existe contacto com produtos contaminantes de natureza biológica.^{13,27}

3.1.4. FATORES DE RISCO DE NATUREZA PSICOSSOCIAL

A natureza do trabalho e as características muito próprias do ambiente hospitalar, contribuem largamente para a existência de uma relação com os fatores de risco de natureza psicossocial.^{13,27}

Um estudo realizado por *UVA e FARIA* conclui que, a deficiente qualidade das instalações de trabalho e o regime laboral por turnos, são uma agressão à saúde física e mental dos profissionais. Por exemplo, o regime laboral por turnos provoca uma desregulação dos ritmos biológicos. As novas condições vão provocar um esforço de adaptação do organismo, dando origem a situações de fadiga e desgaste excessivos. Mais uma vez, os profissionais de saúde não estão livres destes fatores de risco.²⁷

A sobrecarga nervosa, física e mental são também responsáveis por alterações a nível de concentração e rendimento de trabalho, conduzindo muitas vezes a acidentes graves. Neste campo têm particular destaque o stresse. Cada vez mais comum no ambiente laboral, o stresse resulta das condições precárias de trabalho, dos conflitos interpessoais e interprofissionais, das exigências profissionais desadequadas, dos elevados níveis de ansiedade, entre muitos outros.^{13,27}

O relaxamento resultante do excesso de confiança no desempenho das funções, a diminuição da capacidade de concentração, as condições de trabalho precárias e as exigências profissionais inadequadas, podem resultar em atitudes que frequentemente originam acidentes.^{13,27}

3.2. PRINCIPAIS VIAS DE EXPOSIÇÃO

Segundo a *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA), a exposição ocupacional a fármacos citotóxicos ocorre principalmente por inalação, contacto com a pele e mucosas e ingestão inadvertida.²⁸

Alguns dos procedimentos utilizados na manipulação, nomeadamente na preparação e administração deste tipo de substâncias, podem originar aerossóis que são facilmente inalados ou contactar com a pele dos operadores. O exemplo mais comum é aquando da utilização de agulhas em vez de dispositivos que permitam equilibrar a pressão (spikes). Com a agulha, a pressão pode não ficar completamente neutralizada e após a remoção desta do frasco ampola são gerados aerossóis.²⁸

Ainda de acordo com a OSHA, muitos outros procedimentos podem ser também responsáveis por contaminação quer ambiental, quer pessoal. Desta panóplia destacam-se a quebra de ampolas para reconstituição de medicamentos, a deterioração de agulhas e seringas, a remoção de ar dos cateteres intravenosos, a eliminação inadequada dos contaminantes e excessos de medicamentos citotóxicos e a limpeza inadequada de derrames.²⁸

Aliado a estes fatores, a urina, fezes, vómitos, sangue e outros produtos biológicos derivados de doentes sob terapia de fármacos citotóxicos estão altamente contaminados com o fármaco em causa e seus metabolitos. Assim sendo, o contacto direto com estes produtos biológicos é outra importante fonte de exposição não só para os profissionais de saúde mas também para os cuidadores e familiares destes doentes.²⁸

Outra via de contaminação, menos óbvia, reside no facto de, quando as superfícies estão contaminadas com fármacos citotóxicos ou fluidos biológicos/excretas de doentes sob terapia de fármacos citotóxicos e estes secam, podem originar partículas em suspensão contendo fármaco/metabolitos e ser facilmente inaladas.²⁸

Um outro mecanismo de exposição descrito é através da ingestão inadvertida. Quando refeições ou bebidas são preparadas, armazenadas ou consumidas nos locais de trabalho, podem facilmente ser contaminadas com partículas em suspensão de substâncias citotóxicas. Tal como mãos, produtos de cosmética e até pastilhas elásticas podem estar contaminados e resultar em ingestão ou contacto com as substâncias em causa.²⁸

3.3. EFEITOS DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A SUBSTÂNCIAS CITOTÓXICAS

Os efeitos adversos provocados pela exposição a fármacos citotóxicos é já um problema antigo que remonta aos anos 70. Um dos primeiros casos reportados neste campo data de 1975. Uma dermatite de contacto num técnico de farmácia foi associada à manipulação de antraciclinas (adriamicina e daunorrubicina) sem a proteção de luvas. Em 1979, Falck *et al* demonstraram que a urina de enfermeiros que manipulavam fármacos citotóxicos era mutagénica usando o teste de Ames. A mutagenicidade medida com auxílio deste teste revelou um aumento durante a semana de contacto com os fármacos citotóxicos e uma diminuição no fim-de-semana onde não existia o contacto. Em 1982, Nguyen *et al* reportaram também um aumento da mutagenicidade em análises da urina de profissionais de farmácia que preparavam fármacos antineoplásicos. Verificaram também um aumento durante a semana de trabalho e uma diminuição dos níveis durante o fim-de-semana, tal como reportado anteriormente por Falck *et al*. Em 1983, Hirst *et al* documentaram a absorção de quantidades consideráveis de ciclofosfamida (através de análises à urina), de profissionais que manipulavam fármacos citotóxicos. Estes são apenas alguns exemplos de estudos realizados no passado que mostravam já algum grau de preocupação relacionado com o problema da exposição ocupacional.²⁹

Nos dias de hoje, a avaliação da exposição ocupacional dos profissionais envolvidos na manipulação de fármacos citotóxicos continua a ser matéria de preocupação entre os gestores de segurança. Alguns fármacos citotóxicos são suspeitos, e outros já confirmados, como sendo causa de alguns cancros. A IARC classificou alguns destes fármacos como sendo carcinogénicos, provavelmente carcinogénicos e possivelmente carcinogénicos para o ser humano. Na Tabela 3.1 estão registados alguns dos fármacos que pertencem a essa lista.³⁰

Tabela 3.1 – Resumo da lista de fármacos publicados pela IARC segundo o potencial carcinogénico.³⁰

<i>Carcinogénicos</i>	<i>Provavelmente carcinogénicos</i>	<i>Possivelmente carcinogénicos</i>
Azatioprina	Azacidina	Bleomicina
Bussulfano	Carmustina	Docarbazina
Clorambucil	Cisplatina	Daunorrubicina
Ciclofosfamida	Doxorrubicina	Mitomicina
Melfalano	Etoposido	Mitoxantrona
Semustina	Lomustina	Estreptozocina
Tamoxifeno	Mecloretamina	
Tiotepa	Procarbazina	
Treossulfano	Teniposido	
Protocolos contento agentes alquilantes		

Até à data, o desafio de proteger os profissionais de saúde persiste e está a expandir-se com o número crescente de publicações que surgem demonstrando, por exemplo, que mesmo depois dos procedimentos de limpeza estarem concluídos, as superfícies continuam contaminadas com fármacos citotóxicos.²⁹

A exposição dos trabalhadores é portanto ainda um problema sem fim à vista. Surgem cada vez mais preocupações entre a comunidade de profissionais de saúde relacionadas com o rápido aparecimento de novos casos de cancro por todo o mundo como reportado pela *World Health Organization* (WHO). Dado que se espera que o número de novos casos aumente nos próximos 10 anos, é também esperado uma sobrecarga de trabalho para os profissionais de saúde no futuro. Se o excesso de trabalho se combinar com outros fatores como a falta de recursos humanos e estrangimentos orçamentais devido a políticas de redução de custos pelas administrações hospitalares, os trabalhadores irão sofrer um aumento da exposição aos fármacos e como consequência um aumento do risco de desenvolver efeitos adversos.

É portanto importante ter um conhecimento alargado do potencial da exposição ocupacional a fármacos citotóxicos.²⁹

3.3.1. EFEITOS AGUDOS

Vários efeitos agudos provocados por agentes citotóxicos estão já bem documentados em doentes tratados com doses elevadas deste tipo de fármacos. Os mais frequentes incluem náuseas, *rash* cutâneo, perda de cabelo, danos no fígado e rins, perda de audição e tonturas. Alguns destes efeitos foram também documentados em trabalhadores que manipulam agentes citotóxicos. Alguns estudos mostram que estes efeitos têm uma prevalência muito superior em trabalhadores expostos a agentes citotóxicos do que na população controlo.³¹

Valanis *et al* identificaram uma associação entre o grau de contacto cutâneo com fármacos citotóxicos e a ocorrência de efeitos agudos reportados pelas equipas de enfermagem. A investigação concluiu que a manipulação desprotegida é o fator mais determinante para a manifestação de tais sintomas. Adicionalmente, a massa corporal está também significativamente associada ao desenvolvimento de efeitos agudos.³²

Um estudo reportou a existência de danos nas células do fígado nos enfermeiros da unidade de oncologia. Este sintoma revelou uma forte relação com o volume de tempo de exposição.³³

Um outro artigo apresenta o caso de uma enfermeira de 45 anos, e com 10 anos de experiência profissional. Em 2004, foi transferida para o serviço de oncologia. Era responsável pela administração da terapêutica a seis doentes por dia, o que se refletia em 10-15 infusões de quimioterapia. Ela estimou que estaria em contacto com infusões de etoposido três vezes por semana. Na sala de tratamento, eram tratados nove doentes de cada vez, e o etoposido era administrada na sala aproximadamente 2-3 vezes por dia. Pouco depois de ter começado a trabalhar no novo serviço, a enfermeira desenvolveu irritações na mucosa da garganta e congestão nasal, seguida de sinusite que foi tratada com penicilina. Os sintomas reapareceram com maior frequência nos dois anos que se seguiram. No ano seguinte, foi transferida para outro serviço e esteve isenta dos sintomas. Estes voltaram a surgir quando foi transferida uma segunda vez para o serviço de oncologia. Desta feita, na sala de tratamento era administradas três infusões de etoposido diariamente; em média, esta enfermeira seria responsável por administrar

uma destas doses. Adicionalmente, ela era responsável por administrar outros nove tipos de quimioterapias por dia. Como resultado da rinossinusite desenvolvida, a enfermeira esteve impedida de desempenhar as suas funções durante um curto período de tempo, correspondente à baixa médica. Após o seu regresso, onde esteve responsável apenas por administrar uma infusão por dia, os seus sintomas diminuíram. Após análises realizadas a vários fármacos citotóxicos (etoposido, docetaxel, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, oxaliplatina, carboplatina, topotecano, farmorrubicina, e gemcitabina) com diferentes concentrações aos quais a enfermeira esteve exposta, concluiu-se que o etoposido foi o responsável pela libertação da histamina.³⁴

Os estudos acerca de alergia provocada por exposição ocupacional a citotóxicos são escassos e concentram-se essencialmente nas alergias de contacto e urticária. Num outro estudo, é apresentado o caso de uma enfermeira de 41 anos de idade, que trabalhou durante 13 anos no serviço de oncologia exposta a fármacos citotóxicos. Durante 3 anos sofreu de rinorreia, dispneia e ataques de tosse, que ocorriam 1-2 horas após o início do dia de trabalho. Nos primeiros 2 anos, a enfermeira apresentou apenas sintomas relacionados com o trabalho; no terceiro ano, desenvolveu dispneia também fora do horário de trabalho. Os exames médicos, assim como os parâmetros laboratoriais de rotina revelaram-se normais. O nível de IgE total estava baixo. Não foram detetados anticorpos IgE específicos contra latex, desinfetantes e antibióticos β -lactâmicos, e até os exames cutâneos aos alérgenos comuns, latex, cloramina e clorohexidina foram negativos. O teste da indução da histamina mostrou uma hiper reacção brônquica normal. A doente foi ainda submetida a testes brônquicos simples-cegos com inalação de citotóxicos monitorizados por espirometria e pico de fluxo expiratório. A mitoxantrona induziu uma queda de 15% no volume expiratório forçado após uma 1 hora, com uma diminuição de 20% 4 horas depois. Foi realizada também uma lavagem bronco alveolar antes e após (6 e 18 horas) os testes com citotóxicos. Os autores verificaram um aumento significativo na proporção de linfócitos e neutrófilos, especialmente 18 horas depois dos testes, como mostra a Figura 3.1. Verificaram também um influxo nos eosinófilos de cerca de 4% e um aumento do índice de permeabilidade de mais do dobro (8% antes do teste com citotóxicos e 18,2% após).³⁵

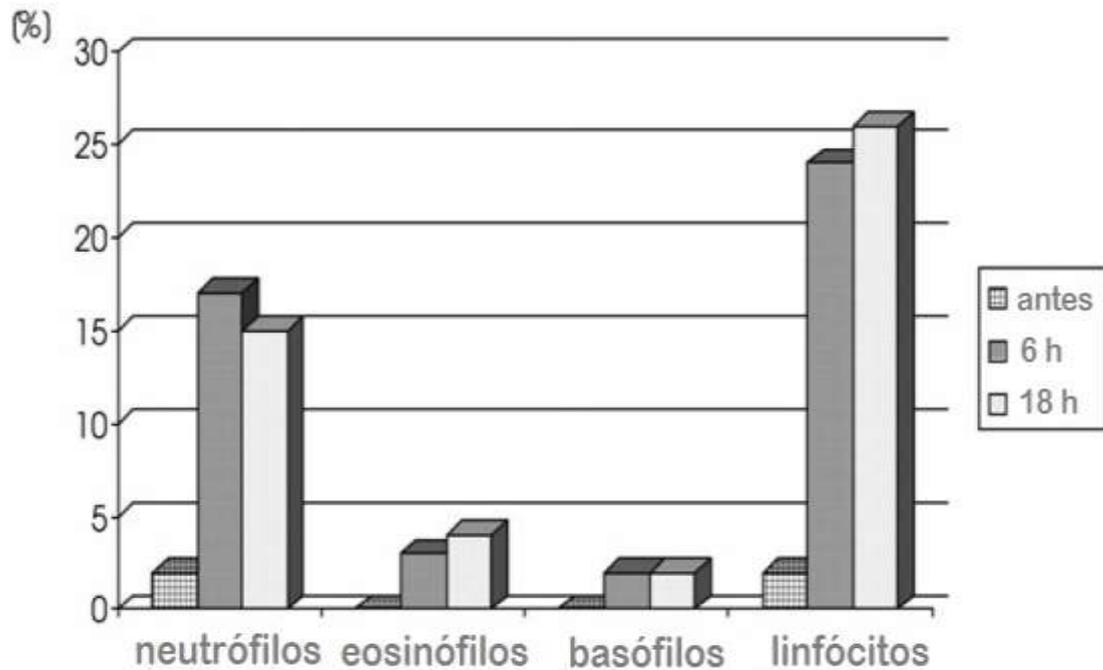


Figura 3.1 – A proporção de neutrófilos, eosinófilos, basófilos e linfócitos, antes e depois do teste com mitoxantrona. Adaptado de 35

O mesmo procedimento foi aplicado a um doente asmático que não sofreu exposição a citotóxicos. Os resultados não mostraram alterações significativas nas proporções celulares.³⁵

Pode-se então concluir, através dos resultados obtidos da lavagem bronco alveolar, que a asma alérgica era então induzida pela exposição ocupacional à mitoxantrona.³⁵

É possível que alguns casos de asma induzida por citotóxicos não sejam associados a exposição ocupacional devido à falta de sensibilidade dos métodos de diagnóstico utilizados ou porque as propriedades alergénicas dos fármacos citotóxicos são ignoradas.³⁵

Um outro caso, tendo um técnico de farmácia como protagonista foi reportado em 1988. Enquanto preparava uma solução de vincristina, este profissional inalou aerossol da solução. Os sintomas incluíram espirros, afrontamentos, inchaço das pálpebras, falta de ar, aperto no peito e congestão. Ele teve assistência médica imediata na sala de emergência, onde foi tratado com antialérgico intramuscular e foi instruído para tomar antialérgico oral no dia seguinte. Na manhã seguinte à terapia, todos os

sintomas tinham desaparecido. Este incidente foi potenciado pela má utilização do equipamento. A solução foi preparada numa câmara de fluxo de ar laminar horizontal, e, como referido anteriormente, a manipulação de fármacos citotóxicos está altamente contraindicada neste tipo de câmaras.³⁶

Em duas ocasiões separadas, uma assistente de cuidados de enfermagem que trabalhava no serviço de oncologia de um hospital desenvolveu *rash* cutâneo nos braços, mãos, pescoço e tronco, cerca de 30 minutos depois de esvaziar o recipiente de urina de dois doentes. Em ambas as ocasiões a assistente negou qualquer tipo de contacto com o conteúdo dos recipientes dado que tinha usado vestiário de proteção e luvas de nitrilo e ter agido segundo o protocolo do hospital no que respeita à eliminação de materiais contaminados com citotóxicos. No entanto, ela referiu não ter utilizado máscara de proteção. O *rash* cutâneo manteve-se durante dois dias. Depois de analisados os relatórios de ambos os doentes, verificou-se que ambos tinham sido tratado com vincristina e doxorrubicina. A assistente de cuidados de enfermagem relatou não ter qualquer história de alergias ou infeções recentes. Também referiu não ter usado nenhum medicamento ou itens de cuidados pessoais novos, e que não estava grávida. A assistente referiu ainda que o quarto dos doentes tinha balões e flores mas não revelou hipersensibilidade a nenhum composto destes objetos. Nenhum familiar ou pessoas próximas desenvolveram este tipo de problemas. Após tratamento com antialérgicos e corticosteroides, os sintomas desapareceram.³⁷

Concluiu-se que, provavelmente, a falta da máscara de proteção potenciou o contacto com a urina contaminada com citotóxicos.³⁷

3.3.2. EFEITOS CRÓNICOS

Os efeitos crónicos resultam de uma exposição prolongada a fármacos citotóxicos. Estes efeitos estão muito bem documentados em doentes tratados com este tipo de fármacos, no entanto, por requerem um acompanhamento muito alargado no tempo, são poucos os estudos que analisam os efeitos crónicos relacionados com a exposição ocupacional dos profissionais de saúde a este tipo de substâncias. De entre os efeitos crónicos possivelmente provocados pela exposição ocupacional a fármacos citotóxicos, destacam-se os efeitos na fertilidade e gravidez e a associação a diversos tipos de cancro.³⁸

3.3.2.1. EFEITOS NA FERTILIDADE E GRAVIDEZ

Como já referido anteriormente, é inevitável a exposição a fármacos citotóxicos pelos profissionais de saúde. A probabilidade de ocorrência de um evento adverso resultante da exposição ocupacional a fármacos citotóxicos depende da quantidade e frequência de exposição, o rigor individual que os profissionais aplicam no seguimento do protocolo estabelecido³⁸, e do ponto em que se situa a gravidez e o desenvolvimento fetal aquando da exposição.³⁹

Desde a associação catastrófica entre a talidomida e as malformações no feto descoberta nos anos 50, o impacto de certos fármacos na fertilidade e desenvolvimento fetal tem sido estudado intensivamente.⁴⁰

Vários estudos têm apresentado os efeitos da exposição ocupacional a fármacos citotóxicos em profissionais de saúde do sexo feminino. De entre os efeitos são de salientar as malformações do feto e o baixo peso à nascença.⁴¹

Um estudo realizado entre 1990 e 1997 incluiu 4393 enfermeiras. Uma parte esteve exposta a fármacos citotóxicos e outra parte não sofreu exposição. Foi-lhes aplicado um questionário, cujas questões se relacionavam com os resultados da gravidez, a noção de exposição no trabalho e o estilo de vida. A exposição aos fármacos citotóxicos foi estimada pela relação entre o tipo de trabalho realizado e a exposição cutânea sofrida, e autorrelatos da frequência das tarefas potencialmente perigosas desenvolvidas.⁴¹ Os resultados foram conclusivos. As enfermeiras com exposição acentuada a fármacos citotóxicos demoram mais tempo a conceber em comparação com o grupo de enfermeiras controlo. A exposição aos fármacos citotóxicos foi ainda associada a partos prematuros e baixo peso à nascença.⁴¹

Concluiu-se que a exposição ocupacional a fármacos citotóxicos pode reduzir a fertilidade e aumentar os casos de problemas neonatais entre as enfermeiras.⁴¹

Dada a associação entre a terapia com altas doses de citotóxicos e os efeitos nas funções das gónadas, foi desenhado um estudo transversal para explorar a relação entre a exposição ocupacional a baixas doses de fármacos citotóxicos e a disfunção menstrual. Foi aplicado um questionário a duas organizações nacionais de enfermeiros, num total de 1458 indivíduos do sexo feminino. Os indivíduos de ambas as organizações foram comparados em termos de características demográficas e de trabalho, tendo-se

verificado similaridades em todos os aspetos, exceto na exposição ocupacional a fármacos citotóxicos.⁴²

Foi descoberta uma associação entre a disfunção menstrual e a técnica de manipulação atual dos fármacos citotóxicos nos indivíduos entre os 30 e 45 anos de idade (razão de probabilidade (RP) = 1.6; intervalo de confiança (IC) = 1.3-1.9). Uma análise de regressão logística demonstrou que os indivíduos entre os 30 e 45 anos que estão a manipular/administrar fármacos citotóxicos na atualidade têm uma prevalência de disfunção menstrual superior ((RP) = 3.4; (IC) = 1.6-7.3) quando comparados com os indivíduos que nunca tiveram contacto com citotóxicos ou que não estavam a manipulá-los na atualidade. Foram tidos em conta fatores de risco adicionais associados com disfunções menstruais como o nível de stresse, hábitos tabágicos, entre outros.⁴²

As características mutagénicas e teratogénicas dos fármacos citotóxicos provocam uma preocupação fundamentada nos profissionais de saúde que, por razões profissionais estão expostos a este tipo de substâncias. Um estudo investigou a associação da exposição ocupacional de profissionais de saúde a fármacos citotóxicos com a interrupção da gravidez por comparação com as taxas de abortos espontâneos resultados de uma gravidez onde não existiu qualquer tipo de exposição (antes e durante a gravidez) a esta classe farmacoterapêutica, quer pela mãe, quer pelo pai. Foram analisadas um total de 7094 gestações incluindo enfermeiras e farmacêuticas do sexo feminino. Foram controlados fatores de risco como idade avançada durante a gestação, gestações anteriores, hábitos tabágicos da mãe durante a gestação e a ocorrência de abortos ou nascimentos de nados-mortos em gestações anteriores.⁴³

Verificou-se que a exposição ocupacional da mãe está associada ao aumento significativo do risco de aborto espontâneo (RP = 1.5; 95%; IC= 1.2-1.8) e risco combinado de aborto espontâneo/nascimento de nados-mortos (RP = 1.4; 95%; IC= 1.2-1.7), mas não de nascimento de nados-mortos isoladamente. De entre as esposas de maridos que sofreram exposição, a amostra foi muito reduzida para permitir uma análise com significado estatístico.⁴³

A infertilidade foi também alvo de investigação. Confirmada como sendo um efeito adverso nos doentes tratados com citotóxicos, um grupo de investigadores resolveu analisar a relação entre infertilidade e a exposição ocupacional de profissionais de saúde (enfermeiros e pessoal dos serviços farmacêuticos) a citotóxicos.⁴⁴

Foi desenvolvido um estudo de caso-controle; os dados foram obtidos a partir de questionários efetuados a 4659 colaboradores. Cada um dos 405 casos reportando infertilidade foram agrupados por sexo e idade com três indivíduos do grupo controle e comparados por história de manipulação de citotóxicos. Para os participantes do sexo feminino, os resultados mostraram razões de probabilidade significativamente elevadas (RP = 1.5; IC = 1.1-2.0) para infertilidade associada a exposição ocupacional a citotóxicos antes dos primeiros sintomas de infertilidade. Para os colaboradores de sexo masculino, os resultados foram similares embora não estatisticamente significativos. Estas classes de profissionais estão muitas vezes no auge da sua capacidade reprodutiva. A prevenção dos efeitos secundários da exposição a fármacos citotóxicos com o rigoroso seguimento dos protocolos e a adequada utilização de EPI é fundamental.⁴⁴

3.4. RELAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A AGENTES CITOTÓXICOS COM O CANCRO

O “cancro ocupacional” ocorre como resultado da exposição a substâncias carcinogénicas no local de trabalho. De entre um leque de substâncias, as que têm maior relevância para o tema, são os fármacos. A exposição pode ocorrer durante mais de 30 anos antes do diagnóstico de cancro. Os profissionais que deixam de estar expostos às substâncias carcinogénicas continuam em risco.⁴⁵

Na província de Ontário (Canada), o cancro ocupacional representou 63% das causas de morte relacionadas com a profissão em 2010, superando por uma larga margem a lesões traumáticas e outras enfermidades (queimaduras fatais e amputações). Lesões traumáticas e outras enfermidades representavam historicamente a maioria das mortes relacionadas com a profissão com uma percentagem de 51% em 1997 em comparação com cancro oncológico que representou 30% no mesmo ano.⁴⁶

Como podemos verificar no gráfico da Figura 3.2, o número de fatalidades causadas por cancros de origem ocupacional continuou a aumentar ao longo dos anos, de 160 casos em 2004 para 244 casos em 2010. O número de fatalidades resultantes de lesões traumáticas e outras enfermidades diminuiu de 158 em 2004 para 89 em 2010.⁴⁶ As tendências das fatalidades relacionadas com a profissão estão a mudar. Muitas razões justificam estas mudanças sendo a mais gritante a associação de cancros com a exposição ocupacional a substâncias carcinogénicas. Também a aumento de casos

reportados e a alteração dos critérios ao longo dos anos são razões válidas para a alteração das tendências.^{47,48}

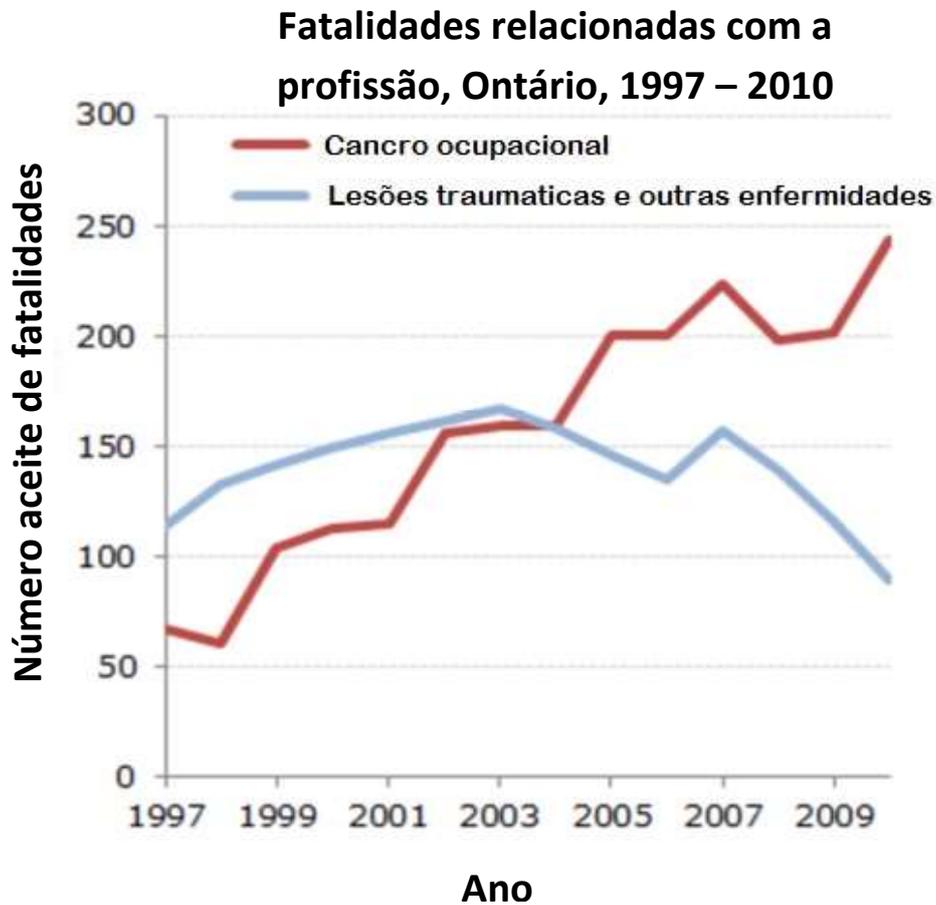


Figura 3.2 – Número de fatalidades relacionadas com a profissão de acordo com o tipo na província de Ontário entre 1997 e 2010. *Adaptado de 46*

Alguns estudos sugerem que o risco de contrair leucemia pode ter alguma associação com exposição ocupacional e industrial. O risco pode variar de acordo com o tipo histológico da doença em causa.⁴⁹

Um estudo caso-controlo foi conduzido no Minesota e Iowa (Estados Unidos da América), para relação entre a exposição ocupacional e o risco de leucemia. A amostra era constituída por um total de 513 casos e 1087 controlos. Informações como tipo de exposição, frequência de exposição e outros fatores de risco foram recolhidas através da realização de entrevistas. Foi também utilizada uma matriz de exposições para avaliar possíveis riscos associados com exposições específicas. Os resultados apontaram num aumento significativo do risco de leucemia entre os trabalhadores da indústria agrícola,

enfermeiros e outros profissionais de saúde. Profissionais responsáveis pela limpeza e transporte de substâncias tóxicas também são alvo de um aumento do risco, embora em menor grau.⁴⁹

Um outro estudo teve como objetivo avaliar o risco cancerígeno da exposição ocupacional à ciclofosfamida. Duas abordagens foram levadas a cabo; recolha de dados de estudos em animais e dados de tumores primários e secundários de doentes tratados com ciclofosfamida. Para estimar a absorção do citotóxico nos profissionais de saúde, foram realizadas análises de excreção da ciclofosfamida, tendo-se obtido uma variação de 1,8 a 3,6 µg por dia.⁵⁰

Baseado na informação sobre os estudos em animais, o risco de cancro foi calculado para os profissionais com um peso corporal de 70kg e com um período de trabalho de 40 anos, 200 dias por ano (por extrapolação linear). Verificou-se que o risco de cancro da bexiga em homens e leucemia em homens e mulheres foi praticamente o mesmo e variou de 95 a 600 por milhão.⁵⁰

Tendo por base os estudos dos doentes, o risco de cancro foi calculado por multiplicação da incidência cumulativa de 10 anos por grama de ciclofosfamida nos doentes pela média do total de absorção nos profissionais de saúde durante 10 anos, 200 dias por ano. O risco de leucemia nas mulheres durante 10 anos variou de 17 para 100 milhões utilizando informação de tumores secundários (por extrapolação linear). Resultados semelhantes foram obtidos para o risco de cancro da bexiga e leucemia em homens e mulheres quando informação sobre tumores primários foi usada.⁵⁰

Assim sendo, numa base anual, o risco de cancro obtido a partir dos estudos, tanto em animais como em doentes, foram semelhantes e variaram de 1,4 a 10 por milhão. A *The Netherlands Cancer Institute* (NKI) aconselha que, para os trabalhadores, o risco de cancro seja de um caso extra por milhão por ano (“risco-alvo”) e que nenhum risco superior a 100 por milhão por ano (“risco-proibitivo”) deverá ser tolerado. A partir dos estudos parece que o “risco-alvo” está excedido, mas o risco continua abaixo do “risco-proibitivo”.⁵⁰

Em setembro de 1991, uma mulher de 31 anos, que trabalhava como enfermeira no serviço de oncologia de um hospital, revelou sentir uma massa indolor no pescoço com um diâmetro aproximado de 4cm. A doente afirmou ter notado a massa há cerca de dois meses e meio. Não tinha disfagia associada, queixas respiratórias ou

sangramento. Revelou não ter sofrido nenhum aborto espontâneo, não tinha sintomas constitucionais e o histórico médico era normal. Uma endoscopia do tubo digestivo por fibra ótica revelou uma pequena lesão na parede superior da nasofaringe. A análise microscópica da biópsia confirmou a lesão como sendo um carcinoma indiferenciado do tipo nasofaríngeo.⁵¹

No carcinoma indiferenciado do tipo nasofaríngeo, o papel patogénico do vírus *Epstein-Barr* é uma causa necessária mas não suficiente, e de entre os fatores adicionais, a literatura reporta, de entre muitos, os fumos, cinzas, óleo de crotón, nitrosaminas e algumas substâncias plásticas como mais relevantes. Quase todas estas substâncias mostraram ter uma atividade mutagénica capaz de induzir proliferação celular, especialmente se as células estiverem infetadas com vírus oncogénicos.^{51,52}

Após várias análises ao perfil virológico da doente os autores colocaram a hipótese da exposição ocupacional a agentes citotóxicos ter desempenhado um papel relevante. Investigaram seguidamente os hábitos de trabalho e perfil de exposição da doente. Segundo autorrelato, a doente manipulava fármacos citotóxicos 2 horas por dia, 5 a 6 dias por semana; os fármacos mais frequentemente manipulados eram a ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, metotrexato, doxorrubicina, vincristina e bleomicina. A enfermeira admitiu não utilizar luvas, máscara e bata de proteção e não dispunha de uma câmara de fluxo de ar laminar vertical para realizar a manipulação.⁵¹

Neste caso, os autores concluíram que foram os hábitos de trabalho inadequados da enfermeira aliados ao facto de manipular substâncias com propriedades mutagénicas os responsáveis por induzir danos nos cromossomas. Há uma relação direta entre o tempo de exposição e a probabilidade de danos cromossómicos.^{51,53}

Concluindo, os autores sugerem que os fármacos citotóxicos podem ter desempenhado um papel importante como agentes carcinogénicos neste caso.⁵¹

Durante a produção de substâncias farmacologicamente ativas, devem ser estabelecidas normas de trabalho e higiene rigorosas de modo a evitar a exposição dos trabalhadores aos perigos inerentes a estas substâncias. Ao longo dos processos de produção, os trabalhadores podem estar potencialmente expostos por via inalatória e por contacto cutâneo, como referido anteriormente.⁵⁴

Há duas abordagens que definem o perigo para a saúde durante a produção. Nos estados iniciais de desenvolvimento de uma substância, quando os dados sobre

humanos não estão ainda disponíveis, o risco potencial tem que ser extrapolado a partir do mecanismo de ação e estudos toxicológicos e pré-clínicos. Nos estados mais tardios, durante os ensaios clínicos ou quando os fármacos foram já utilizados como terapia em doentes por muitos anos, a informação relativa à segurança do doente e o perfil de efeitos secundários é tido em conta aquando da determinação do potencial de risco da substância em causa. Neste estado, uma avaliação do risco é incorporada para a determinação do limite de exposição ocupacional. É muito importante uma extrapolação apropriada dos efeitos secundários que ocorrem nos doentes após a administração oral ou parenteral com o objetivo de definir os efeitos relevantes para os trabalhadores que experienciam a exposição pela primeira vez (através de inalação ou absorção cutânea).⁵⁴

O risco de ocorrência de cancro devido a imunossuppressores no local de trabalho deve ser definido considerando toda a informação disponível, tendo em conta uma potencial exposição inalatória diária.⁵⁴

O efeito dos imunossuppressores e a potencial associação ao aparecimento de certos tipos de cancro (linfomas e melanomas) foi já reportado no início dos anos 70 em pessoas com o sistema imunitário diminuído.^{54,55}

3.5. MONITORIZAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Têm sido utilizados vários métodos para investigar o efeito potencial da exposição a fármacos citotóxicos. Estes métodos originam resultados que são muitas vezes inconclusivos ou difíceis de interpretar.^{12,56}

O teste ideal deveria reunir várias características – tem que ser sensível, específico, quantitativo, rápido, reproduzível e económico. Idealmente, a forma de obter a amostra deveria ser não invasiva e não causar qualquer transtorno para o indivíduo.^{12,56}

Infelizmente, não existe atualmente nenhum teste que reúna todas estas características nem que permita a deteção de todos os citotóxicos. Como consequência, as opiniões dividem-se acerca da validade de exames de rotina de monitorização biológica dos profissionais de saúde que contactam direta ou indiretamente com fármacos citotóxicos.^{12,56}

Ainda assim, os empregadores têm a responsabilidade de se manter atentos aos desenvolvimentos científicos acerca da monitorização da saúde dos profissionais de saúde e aplicar qualquer recomendação que surja entretanto.^{12,56}

3.5.1. ANÁLISES BIOLÓGICAS

Várias análises biológicas têm sido propostas para monitorizar a saúde dos trabalhadores no que diz respeito à exposição ocupacional. A maior parte destas análises mede vários tipos de danos genéticos.¹²

3.5.1.1. MUTAGENICIDADE URINÁRIA

Uma vez que as substâncias citotóxicas e seus metabolitos são excretados na urina e uma grande percentagem delas são mutagénicas, a análise à urina dos trabalhadores que manipulam este tipo de substâncias é um meio para analisar a exposição. Todavia, são necessárias doses relativamente altas para detetar o efeito e, porque os ensaios não são específicos, há muitos fatores interferentes a ter em conta.¹²

A urina concentrada dos trabalhadores é geralmente analisada com recurso a um teste bacteriano de mutagenicidade, o teste de Ames. O teste utiliza estirpes de *Salmonella typhimurium* com mutações em *loci* específico responsável pela síntese do aminoácido histidina, ou seja, esta estirpe de bactérias não produz este aminoácido e como tal, proliferam apenas em meio rico em histidina. Quando são submetidas à ação de um agente mutagénico, o genótipo (*his-*) das bactérias pode ser revertido (*his+*). A reversão indica que existem alterações nos codões o que permite à célula bacteriana sintetizar o aminoácido e multiplicar-se. O princípio do teste tornou-se não só muito difundido e aceite internacionalmente como exigido pelos órgãos que regulamentam a utilização de fármacos, cosmética e até alimentos.^{12,56}

Os resultados da análise à urina são depois comparados com a população controlo.^{12,56}

3.5.1.2. ABERRAÇÕES CROMOSSÓMICAS

Aberrações cromossómicas representam danos no ADN que é visível em células coradas, geralmente os linfócitos. Esta metodologia tem sido aplicada para inúmeros casos não só de exposição ocupacional e ambiental a substâncias citotóxicas mas também para exposição a radiação. Alguns estudos sobre aberrações cromossómicas

demonstram que existe uma tendência para um aumento de danos cromossômicos nos linfócitos de enfermeiros e farmacêuticos que manipulam fármacos citotóxicos.¹²

3.5.1.3. ALTERAÇÕES NO CROMATÍDEO IRMÃO

Embora as alterações no cromatídeo irmão sejam tipicamente medidas nos linfócitos, tal como as aberrações cromossômicas e os micronúcleos, elas estão envolvidas na reparação do ADN. Este parâmetro tem sido utilizado extensivamente em outros ambientes ocupacionais como um marcador para os agentes que podem danificar o ADN, resultando, assim, na sua reparação. Estudos realizados com a colaboração de trabalhadores expostos a agentes citotóxicos mostram um aumento da sua frequência quando comparados com a população controlo.¹²

3.5.1.4. INDUÇÃO DE MICRONÚCLEOS

A indução de micronúcleos resulta da exposição a muitas substâncias químicas que reagem com ADN. Esta análise tem sido utilizada extensivamente em estudos animais, e numa extensão muito inferior em estudos de exposição ocupacional, para determinar a capacidade de uma substância química provocar danos no material genético resultando na formação de pequenos fragmentos cromossômicos denominados micronúcleos. Os micronúcleos são geralmente avaliados em linfócitos periféricos, podendo, no entanto, ser também avaliados noutros tipos de células.¹²

3.5.1.5. DANOS NO ADN

Inúmeros métodos têm sido utilizados para avaliar diretamente os danos no ADN. Incluem eluição alcalina, e mais recentemente, o ensaio cometa (*comet essay*). Estes ensaios têm sido utilizados em estudos *in vitro* e em animais e em menor extensão para estudos de exposição ocupacional.¹²

O ensaio cometa é um método de análise utilizado para quantificar as lesões no ADN provocadas por danos oxidativos, *crosslinks* e apoptose e a genotoxicidade de substâncias químicas como produtos farmacêuticos, agroquímicos, entre outros. A técnica é sensível para detetar lesões em sítios alcalinos lábeis e locais de reparação incompleta e baseia-se na migração de fragmentos de ADN em micro eletroforese diretamente para o ânodo formando uma “cauda”. A imagem resultante tem a aparência de um cometa.^{12,57}

3.5.1.6. MUTAÇÕES HPRT (HIPOXANTINA-GUANINA-FOSFORIBOSIL-TRANSFERASE)

As mutações HPRT são também tipicamente medidas em linfócitos e alvos de mutação em genes específicos. Este método tem sido aplicado recentemente para avaliar agentes que provocam mutações no ADN. Um número muito reduzido de estudos de exposição ocupacional a agentes citotóxicos demonstrou um aumento de mutações HPRT.¹²

3.5.1.7. EXCREÇÃO DE TIOÉTERES

A excreção de tioéteres na urina tem sido utilizada num número muito reduzido de estudos de exposição ocupacional como marcador de exposição. Este método tem uma limitação muito pronunciada que se relaciona com o facto de ser um método não específico e poder ter muitos interferentes de difícil controlo, como por exemplo o fumo do tabaco.¹²

Com o objetivo de analisar a sensibilidade dos testes biológicos foi realizado um estudo comparativo. Mutagenicidade urinária, excreção de tioéteres, alterações no cromátídeo irmão e indução de microtúbulos nos linfócitos periféricos. Para tal, foram formados 2 grupos idênticos em sexo, idade, hábitos tabágicos e outras características relevantes. Um constituído por 60 enfermeiros sujeitos a exposição ocupacional a fármacos citotóxicos e outro constituído por 60 enfermeiros controlo.^{12,58}

Os resultados indicaram que os testes de alterações no cromátídeo irmão e mutagenicidade urinária com *Salmonella typhimurium* são os testes com maior sensibilidade para detetar a exposição a fármacos citotóxicos. As diferenças nas alterações do cromátídeo irmão entre os enfermeiros expostos e os enfermeiros de controlo pode ser um efeito de exposições passadas e não tanto da exposição atual.^{12,59} A mutagenicidade urinária, por sua vez, reflete com eficácia a exposição recente.

Os outros testes, para análise de indução de microtúbulos e excreção de tioéteres revelaram ser menos sensíveis.⁵⁸

Não foram utilizados testes para verificação de aberrações cromossómicas porque o método utilizado é muito dispendioso para amostras numerosas e por esse motivo não é adequado para a biomonitorização.⁵⁸

Surgiram algumas limitações que estão relacionadas com a variabilidade individual, o que indica que há outros fatores que são importantes para interferentes nos resultados obtidos. É por isso difícil detetar ligeiras variações atribuídas apenas à manipulação de fármaco citotóxicos.⁵⁸

3.5.2. ESTUDOS ANALÍTICOS

Durante os últimos anos, a medição direta de agentes citotóxicos nos fluídos biológicos dos profissionais de saúde tem sido utilizada para avaliar a exposição a esses agentes. Estes métodos são apenas utilizados no ambiente da investigação e não para a monitorização de rotina dos profissionais de saúde.¹²

3.5.2.1. EXCREÇÃO URINÁRIA DE AGENTES CITOTÓXICOS

A análise urinária é a medição direta de agentes citotóxicos e/ou seus metabolitos na urina de trabalhadores expostos a este tipo de substâncias por métodos analíticos. Tipicamente é utilizada cromatografia gasosa/espectrometria de massa, cromatografia líquida de alta performance ou cromatografia líquida de alta performance com deteção UV (ultra violeta) para identificação dos agentes e/ou seus metabolitos na urina. Para compostos que contêm platina, a espectrometria de massa com fonte de plasma ou voltametria são utilizadas para determinar a presença de platina na urina.¹²

3.6. LIMITAÇÕES ÀS ANÁLISES

Conceptualmente, a exposição ocupacional é definida como o grau de exposição interna a agentes citotóxicos depois de um profissional de saúde ter tido, inadvertidamente, contacto com estes agentes durante os processos de transporte, preparação, administração e eliminação. O grau de exposição reflete a quantidade de fármaco absorvido.⁶⁰

O quadro associado com a exposição ocupacional é baseado numa tríade composta pelo hospedeiro, o agente e o ambiente. É aceite que os efeitos adversos nos profissionais de saúde são resultado de uma interação entre a pessoa em risco (hospedeiro), a substância nociva (agente) e o ambiente (procedimentos de manipulação). Cada componente desta tríade teórica pode afetar a validade das ferramentas disponíveis para quantificar o grau de exposição destes agentes. As variações individuais do hospedeiro podem afetar a absorção assim como a

sensibilidade e especificidade dos métodos de análise. Estas variações estão associadas com a diversidade genética, a percentagem de gordura corporal, o sexo, hábitos sociais, religiosos e culturais, estilo de vida e alimentação.⁶⁰

O metabolismo do agente citotóxico, a sua farmacocinética, a relação temporal entre a exposição e a análise podem afetar significativamente a validade dos dados obtidos após a análise. Por último, as diferenças entre protocolos, o cumprimento rigoroso destes protocolos pelos profissionais de saúde, assim como a utilização adequada dos equipamentos de proteção individual e CFAL podem afetar também a quantidade de absorção das substâncias em causa.⁶⁰

3.7. VIGILÂNCIA MÉDICA

Dados os riscos associados ao ambiente laboral de certas classes de profissionais de saúde, é indispensável uma vigilância médica ativa e eficaz. Os principais objetivos são a manutenção da saúde dos trabalhadores e também a identificação de falhas nos protocolos, equipamentos e técnicas de manipulação de modo a corrigi-las.⁶¹

Através da identificação e da correção de falhas na prevenção da exposição, os empregadores podem limitar essa exposição e prevenir os efeitos adversos daí decorrentes (prevenção primária). Ainda através da identificação prematura de efeitos biológicos reversíveis, a exposição pode ser reduzida ou eliminada e os efeitos adversos futuros podem ser limitados nos profissionais de saúde (prevenção secundária). A vigilância médica é a segunda linha de defesa. É um complemento à proteção já proporcionada pela engenharia (no desenvolvimento de equipamentos mais seguros e eficientes), protocolos de trabalho, EPI, e à educação dos trabalhadores acerca da manipulação adequada dos materiais/substâncias com as quais trabalham ou podem ter que vir a trabalhar no desempenho das suas funções.⁶¹

Há muitas questões importantes que devem ser analisadas no desenho de um programa de vigilância para os trabalhadores que manipulam fármacos citotóxicos. Em primeiro lugar devem ser identificados os grupos de risco e caracterizar o tipo de risco a que os profissionais estão expostos no desempenho das tarefas laborais. Em segundo lugar, providenciar vigilância médica apropriada para as diferentes classes de substâncias tóxicas uma vez que diferem nos seus mecanismos de ação, como referido anteriormente, e podem afetar diferentes órgãos. Como já visto anteriormente, dado

que os profissionais de saúde estão frequentemente expostos a vários tipos de fármacos citotóxicos, não existe atualmente nenhuma análise biológica adequada para todos os fármacos. As organizações devem utilizar as informações/dados obtidos através da vigilância médica para ajudar os trabalhadores afetados e para identificar as falhas nos sistemas de modo a corrigi-las para evitar futuras exposições prejudiciais.⁶²

O programa de vigilância médica deve possuir vários elementos:⁶²

- Questionários rigorosos acerca do estado de saúde na altura da contratação, e depois periodicamente. A não ser que a informação obtida revele sintomas relevantes e eventos médicos tais como abortos espontâneos, necessita de ser notificada;
- histórico da manipulação de fármacos como uma estimativa da exposição anterior, incluindo datas, tarefas realizadas e tipos de fármacos manipulados;
- um plano que estabeleça uma linha clínica base, incluindo histórico médico apropriado e análises físicas e laboratoriais;
- um plano de acompanhamento conforme necessário para os trabalhadores que tenham demonstrado alterações de saúde, sugerindo exposição tóxica ou que experienciaram uma exposição aguda (contato substancial com a pele ou inalação, a limpeza de um grande derrame, entre outros).

Se estiverem contemplados estudos laboratoriais ou monitorização biológica, deve ser realizada uma abordagem racional para seleção das análises mais adequadas tendo em conta os padrões de toxicidade dos fármacos aos quais os trabalhadores estão expostos.⁶²

Os resultados do programa de vigilância médica devem ser examinados em conjunto de modo a verificar tendências que podem ser um sinal de alterações de saúde por causa da exposição a fármacos citotóxicos. Se forem encontradas alterações de saúde durante as avaliações de acompanhamento, o empregador deve tomar as seguintes medidas:⁶²

- Avaliar as medidas de proteção que estão atualmente implementadas (sistemas de ventilação, CFALV, isoladores, EPI, controlo ambiental, entre outros);

- verificar se os equipamentos cumprem os requisitos implementados mais atuais;
- desenvolver um plano de ação que vá prevenir futuras exposições;
- garantir uma comunicação confidencial entre o trabalhador e a unidade de saúde;
- fornecer vigilância médica permanente para todos os trabalhadores em situação de risco para determinar se o novo plano é eficaz.

3.8. BOAS PRÁTICAS PARA A MANIPULAÇÃO DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS

Com o passar dos anos, o problema da manipulação segura de fármacos citotóxicos tem recebido um aumento de interesse significativo por parte dos profissionais de saúde. Há recomendações sugeridas por entidades de qualidade comprovada que deveriam ser seguidas por todos os que manipulam as substâncias designadas.⁶³

Tal como referido anteriormente, no que ao ambiente diz respeito, deveria de existir uma área segregada com uma sala limpa exclusiva para a manipulação de fármacos citotóxicos. Esta sala deveriam preencher todos os requisitos especificados pela *ISO* para a qualidade de ar *ISO* classe 7.¹⁹ Adicionalmente, para prevenir o escape de fármacos potencialmente perigosos para o local de trabalho, esta área deveria estar sob pressão negativa em relação às áreas adjacentes. Numa arquitetura ideal, a antecâmara seria abastecida com ar de qualidade *ISO* 7, assim como a sala limpa de pressão negativa para preparação de citotóxicos e a sala limpa de pressão positiva para preparação de medicação estéril não perigosa.⁶³

As recomendações relativas ao equipamento são também importantes. Quando se preparam fármacos estéreis para administração intravascular, a CFALV ou o isolador devem possuir a capacidade de manter uma qualidade de ar ambiente *ISO* 5. Dado que existem vários tipos de câmaras de fluxo de ar e isoladores, que diferem bastante nas suas características, é importante ter em conta o tipo de medicação a preparar na seleção. Para a máxima proteção, este equipamento deve ser colocado numa sala limpa de pressão negativa que cumpra os requisitos *ISO* 7 para a qualidade de ar. Se não for possível, deve ser colocado numa sala de pressão negativa com capacidade de 12 renovações de ar por hora, pelo menos. O desenvolvimento de sistemas com circuito de

transferência fechado fornece mais uma barreira que diminui o risco de manipulação para o profissional de saúde. Idealmente, estes sistemas deviam ser combinados com uma sala de pressão negativa e uma CFALV ou isolador.⁶³

A implementação de EPI é a “última linha de defesa” para os profissionais que manipulam fármacos perigosos. O EPI deve ser constituído pelo menos por bata revestida por polietileno com o fecho na parte traseira e elásticos nos pulsos; a proteção de olhos que impeça que salpicos ou derrames atinjam os olhos; as luvas podem ser de diferentes materiais, mas nenhuma luva utilizada na manipulação de fármacos perigosos deve ser certificada e rotulada como “luvas para quimioterapia”. Quando se trabalha com citotóxicos é sempre aconselhável utilizar dois pares de luvas.⁶³

Nunca é demais lembrar que os citotóxicos têm uma margem terapêutica estreita e mesmo nas suas doses normais terapêuticas têm efeitos adversos assinaláveis. Estes fármacos são muitas vezes utilizados em combinações, o que torna a sua monitorização ainda mais complexa. Estes sistemas tão complexos são muito vulneráveis a erros médicos. Para proteger o médico, enfermeiro, farmacêutico, técnico de farmácia, e outros profissionais de saúde dos efeitos nefastos dos fármacos citotóxicos, é importante desenvolver políticas e procedimentos consistentes, desenhados com múltiplos “*checkpoints*” de maneira a assegurar a integridade do processo e a proteger o operador. Os enfermeiros, técnicos de farmácia, médicos e farmacêuticos devem ser certificados e receber instrução especial em oncologia. Nos Estados Unidos da América existem programas especiais de formação para os enfermeiros (*Oncology Nursing Society Certification Program*) e para os farmacêuticos (*Pharmaceutical Specialty certification in oncology*).⁶³

O sucesso do serviço depende da colaboração coletiva dos representantes das diferentes áreas envolvidas (farmacêuticos, médicos, técnicos de farmácia, enfermeiros, assistentes operacionais) e da sua envolvência no desenvolvimento de políticas e procedimentos. As políticas devem abranger padrões de segurança para o transporte, preparação, dispensa, administração e eliminação dos fármacos citotóxicos.⁶³

Das competências do farmacêutico no que diz respeito à quimioterapia destacam-se:⁶³

- a verificação dos protocolos de quimioterapia;
- recomendações da terapia de suporte;

- verificação da dose;
- dar entrada no sistema informático das encomendas de quimioterapia;
- monitorização do doente.

O farmacêutico deve verificar toda a informação do doente pertinente antes de processar a quimioterapia. Um segundo farmacêutico deveria rever as solicitações de quimioterapia, os parâmetros laboratoriais do doente e verificar as doses e o produto final preparado. É fundamental uma boa e fácil comunicação entre todos os profissionais de saúde intervenientes no processo de preparação de modo a esclarecer qualquer dúvida que surja em tempo útil.⁶³

Um outro problema, que é também responsável por parte da exposição ocupacional experienciada pelos profissionais de saúde é a limpeza e a descontaminação. Muitos estudos documentam superfícies contaminadas com fármacos citotóxicos nas áreas de preparação e administração.⁶⁴ Estas áreas têm que ser limpas e descontaminadas diariamente ou os trabalhadores estarão expostos continuamente a substâncias perigosas. A melhor abordagem é limpar e descontaminar antes e depois da utilização e no final do turno de trabalho.⁶³

Adicionalmente, foi já demonstrado que muitos dos frascos/ampolas contendo substâncias citotóxicas chegam diretamente do fornecedor já com contaminação superficial.^{65,66} Quando os frascos/ampolas estão fora da embalagem, deveria ser utilizado EPI tal como se de uma preparação se tratasse.⁶³

3.9. CONTROLO DE DERRAMES

Derrames de fármacos citotóxicos podem ocorrer desde o transporte, preparação e até na sua administração. Os *spill kits* devem estar localizados em todas as áreas onde a quimioterapia é preparada e administrada. Devem conter:^{62,63}

- Instruções;
- EPI (4 pares de luvas de 2 tamanhos);
- Compressas e panos absorventes;
- Almofadas de controlo de derrames;
- Compressas/panos humedecidos;
- Pó *Green Z*[®] ou similar;

- Sacos de incineração;
- Pinça, pá e escova;
- Contentor;
- Fitas de restrição e sinalização de perigo.

Todos os profissionais envolvidos no transporte, preparação e administração de fármacos citotóxicos devem estar treinados no controlo de derrames.⁶³

Quando ocorre um derrame, há vários procedimentos a ter que variam consoante as características da substância derramada e do local onde ocorreu.^{62,63}

Caso o derrame ocorra na CFALV com contaminação do EPI, deve-se imediatamente rejeitar qualquer equipamento contaminado. Remover as luvas esterilizadas e colocar no contentor da CFALV, remover bata e as luvas de proteção e colocar no lixo para incineração. Por fim, lavar as mãos com sabão neutro e água.^{62,63}

Ainda no interior da CFALV, no caso de ser um derrame de volume inferior 150mL ou inferior ao conteúdo de 1 frasco, deve-se manter o fluxo de ar ligado. Se for uma substância sólida, utilizar as compressas humedecidas; se se tratar de uma substância líquida, utilizar as compressas absorventes. A área afetada deverá ser limpa com água e detergente (3 vezes) e desinfetada com álcool a 70°. No caso de o derrame ser de grande volume, superior a 150mL ou superior ao conteúdo de um frasco, o procedimento a ter é a descontaminação de todo o interior da CFALV; caso o filtro HEPA seja afetado, a câmara deve ser selada e rotulada até que a empresa especializada proceda à substituição do filtro.^{62,63}

Nos derrames fora da CFALV, a primeira ação deverá ser alertar os outros profissionais e sinalizar e restringir a zona. Se o derrame for de pequeno volume (inferior a 5mL ou 5mg) e de uma substância sólida, deve cobrir-se a zona com compressas humedecidas com água; se for de uma substância líquida, cobrir com pano absorvente ou pulverizar com pó *Green Z*[®] ou similar, de modo a formar um gel que pode ser facilmente recolhido. Se o derrame for de grande volume (superior a 5mL ou 5mg), o procedimento é o mesmo para os medicamentos sólidos; no caso dos medicamentos líquidos, dever-se-á limitar a área com almofadas de controlo. Em ambos os derrames (de pequeno e grande volume), deve utilizar-se a pinça para recolher os vidros e uma pá para recolher o gel. De seguida, colocar no contentor.^{62,63}

A zona deve ser lavada com água e detergente (3 vezes), sempre da zona menos contaminada para a mais contaminada.^{62,63}

O contentor, o EPI e o restante material utilizado no controlo do derrame, deve ser colocado num saco duplo para incineração. Para finalizar, o incidente deve ser registado.^{62,63}

Existe ainda a neutralização química de derrames. A OSHA desaconselha esta prática. É um processo complicado porque implica procedimentos diferentes para cada substância, cria um volume de resíduos superior e pode haver a formação de novos produtos mais tóxicos.^{62,63}

3.10. EXPOSIÇÃO A FÁRMACOS CITOTÓXICOS ORAIS

Até aqui, a atenção tem sido especialmente dirigida à exposição ocupacional resultante da manipulação de fármacos citotóxicos que são na sua maioria, em ambiente hospitalar, preparações IV. No entanto a medicação oral é também responsável por uma parte da exposição. Embora tenha havido um aumento significativo na disponibilidade e uso de agentes quimioterápicos orais, as diretrizes em torno da sua manipulação segura ainda estão em evolução.⁶⁷ Durante a última década, a auto administração de quimioterapia oral aumentou devido à disponibilidade de novos agentes terapêuticos. Inúmeras vantagens estão associadas à terapêutica oral, desde logo ao aumento do controlo e conveniência para o doente, um aumento significativo na qualidade de vida e diminuição nos custos de transportes e utilização de serviços de saúde.^{67,68} Apesar de todas estas vantagens, é imperativo salientar que há múltiplos fatores associados à terapia oral que pode comprometer a segurança do doente e contribuir para erros médicos, contaminação e exposição inadvertida de outros indivíduos.^{67,69} A quimioterapia, por ter uma margem terapêutica muito estreita está associada a riscos aumentados para efeitos adversos. Em contraste com a administração em instituições de saúde, onde a dose e a resposta à terapia estão sujeitos a vários níveis de avaliação, a administração realizada pelo doente ou o cuidador (geralmente um familiar ou amigo que se responsabiliza por dar assistência ao doente) está mais suscetível a erros, à não adesão à terapêutica e a um aumento de efeitos adversos. Embora não haja atualmente publicações comparando os erros ocorridos entre terapia oral e IV, os problemas conhecidos relacionados com a terapia oral incluem dosagem

incorreta, monitorização limitada que pode levar a subdosagem ou sobredosagem, toxicidade severa, morbidade e mortalidade.⁶⁷

Ainda que a quimioterapia oral esteja associada à facilidade de administração, tem os mesmos riscos de exposição para os profissionais de saúde, doentes e seus cuidadores que as formulações IV, e porque é administrada em casa, para as famílias dos doentes. Há no entanto a ideia errada que, em geral, o risco de exposição a este tipo de formulação é baixo e por isso a quimioterapia oral representa um baixo risco e é segura de manusear.⁶⁷ É de extrema importância que os fabricantes, distribuidores e doentes sigam com rigor as recomendações internacionais de modo a manusear com segurança estes fármacos e consequentemente diminuir os riscos de exposição.⁶⁷

3.10.1. RECOMENDAÇÕES PARA FABRICANTES E DISTRIBUIDORES

O primeiro passo para a manipulação segura dos agentes citotóxicos orais começa nos fabricantes; desempenhando por isso um papel vital. O embalamento apropriado pode minimizar o manuseamento de fármacos perigosos pelos prestadores de serviços de saúde e por isso, contribuir para aumento da segurança. Isto inclui rotulagem clara no exterior da embalagem indicando que se trata de uma substância citotóxica. Idealmente, os fabricantes deveriam embalar apenas o número de cápsulas ou blisters equivalentes a um ciclo de terapia. O problema está no facto de que estão a surgir constantemente novos regimes terapêuticos. A solução seria então o embalamento por dose unitária. Cada um destes passos diminui significativamente o manuseamento direto das substâncias citotóxicas. Os profissionais de saúde devem ser encorajados a reforçar a importância destas medidas às entidades interessadas e agências reguladores sempre que possível.⁶⁷

3.10.2. RECOMENDAÇÕES PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Os profissionais de saúde têm uma responsabilidade acrescida em assegurar uma manipulação segura da quimioterapia oral. Devem por isso estar devidamente treinados, assegurar que os seus conhecimentos estão de acordo com as evoluções que a ciência sofre, e seguir as *guidelines* mais recentes relativas à manipulação de quimioterapia oral.⁶⁷

Como recomendado na maioria das *guidelines*, os profissionais de saúde devem participar em programas de formação de rotina e cursos de treino específico para as

suas funções. Estas ações têm o objetivo de garantir que o doente receba informação/educação consistente, treino e monitorização por parte do farmacêutico. Devem também ter conhecimentos e treino competente para agir numa situação em que o doente sofre acidentalmente exposição a medicação citotóxica. Todas as classes profissionais que contactem direta ou indiretamente com quimioterapia oral ou resíduos de doentes que receberam tratamento devem também receber treino específico. Geralmente é pouco óbvio, mas é muito importante o treino destas classes profissionais não relacionadas diretamente com a prestação de cuidados de saúde.⁶⁷

No que respeita ao armazenamento, os profissionais responsáveis devem agir de acordo com o protocolo estabelecido na instituição.⁶⁷

As colaboradoras que se encontrem grávidas devem evitar ao máximo o manuseamento de fármacos citotóxicos, ainda que seja difícil muitas vezes assegurar um substituto.⁶⁷

Outro problema está relacionado com a limpeza de materiais não descartáveis expostos a citotóxicos. Estão incluídos tabuleiros, ferramentas e superfícies. A limpeza das superfícies e ferramentas expostas a estes agentes tem sido limitada à lavagem com detergente e água, e posterior descontaminação com álcool a 70° ou hipoclorito de sódio; em algumas instituições de saúde, a limpeza nem ocorre. O risco de contaminação de outros medicamentos, profissionais e doentes é muito alto. Há alguns agentes de limpeza que têm sido discutidos, mas até hoje ainda não há um consenso internacionalmente aceite.^{67,70}

Relativamente aos conhecimentos dos doentes acerca de quimioterapia. Deveriam ser realizadas avaliações periódicas de modo a verificar se a informação está a ser corretamente transmitida pelos profissionais de saúde e se os doentes a estão a reter convenientemente. É também importante ter informação relativa ao estilo de vida e hábitos alimentares do doente de modo a identificar possíveis casos de interação e efeitos adversos daí resultantes.⁶⁷

Os cuidadores devem perceber toda a informação fornecida ao doente. Cabe ao profissional de saúde assegurar que a informação é transmitida de uma forma passível de ser percebida tanto pelo doente como pelo cuidador. Deve haver um trabalho de equipa entre profissional de saúde, doente e cuidador de modo a que a administração seja segura, correta, e se houver um efeito adverso, que seja notificada o mais

rapidamente possível. Caso o cuidador seja uma mulher grávida ou a amamentar não deve contactar diretamente com a terapêutica ou com os resíduos resultantes.⁶⁷

Devido ao facto de os fármacos ou os seus metabolitos poderem ser eliminados do organismo através da saliva, urina e outros resíduos biológicos, a roupa dos doentes deveria ser lavada à parte e manuseada com recurso a luvas.⁶⁷

A quimioterapia oral tem vantagens e desvantagens distintas quando comparada com a quimioterapia IV. Ainda que a responsabilidade recaia em último caso sobre o doente e o cuidador, é importante que todos os membros da equipa prestadora de cuidados de saúde se assegure de informar e treinar da melhor maneira para garantir o manuseamento mais seguro possível das substâncias citotóxicas.⁶⁷

4. INOVAÇÕES E EQUIPAMENTOS DE VANGUARDA

Apesar de toda a atenção dirigida à problemática da exposição ocupacional a fármacos citotóxicos, os profissionais de saúde continuam a ser diariamente alvos da toxicidade destas substâncias. Através de várias técnicas é hoje em dia possível ter uma avaliação qualitativa e quantitativa do nível de exposição experienciado pelas várias classes profissionais responsáveis pelo manuseamento de fármacos citotóxicos. Uma das técnicas utilizadas é a simples pulverização das superfícies com hidróxido de sódio (0.03 M) e posterior limpeza com compressas absorventes. As compressas são depois analisadas com recurso a cromatografia gasosa, espectroscopia de massa e cromatografia líquida de alta *performance* com deteção por luz ultra violeta.^{71,72} Mesmo as superfícies já limpas apresentam níveis de contaminação substanciais, o que representa um risco acrescido de exposição e consequente absorção cutânea.^{71,73}

Vários fatores estão na origem deste problema, de entre os quais se destacam desde logo o rigor da técnica utilizada, as condições e qualidade dos equipamentos e, talvez o fator com maior contribuição, a tecnologia utilizada.⁷⁴

Os dispositivos de transferência de fármacos em circuito fechado desempenham um papel cada vez mais importante em muitos estabelecimentos de saúde na abordagem da diminuição da exposição ocupacional.⁷⁵

A *NIOSH* define em 2004 os dispositivos de transferência em circuito fechado como: “...um dispositivo de transferência de fármacos que proíbe mecanicamente a transferência de contaminantes ambientais para o interior do sistema e o escape de fármacos perigosos ou aerossóis para o exterior do sistema”. Com base nos estudos realizados acerca da eficiência destes dispositivos, concluiu-se que existe uma diminuição muito significativa da contaminação no interior das CFALV quando um sistema de transferência em circuito fechado é utilizado para transferir o fármaco da sua embalagem primária (como os frascos ampola) para os equipamentos de administração (como bolsas e bombas de infusão).^{75,62}

Na preparação tradicional com agulhas e seringas, as fugas de fármaco têm-se verificado em torno do septo do frasco (como ilustra a Figura 4.1), no desengate das agulhas, no ponto de injeção na bolsa de administração, entre outros locais. Também

no momento de desengate dos *spikes*, nas conexões em Y e durante a remoção dos cateteres IV dos doentes se tem notado algum vazamento de fármacos citotóxicos.⁷⁵



Figura 4.1 – Imagem representativa das fugas de fármaco verificadas aquando da utilização dos sistemas tradicionais seringa/agulha.⁷⁵

Um sistema de transferência em circuito fechado deve preencher um conjunto de requisitos de modo a que no momento de preparação/administração de fármacos cumpra a função para o qual é proposto. É importante que impeça as fugas nos momentos de:⁷⁵

- Injeção da seringa/agulha no septo do frasco;
- Desengate da seringa/agulha do septo do frasco;
- Injeção da seringa/agulha na bolsa de administração IV;
- Fazer pressão no saco IV para remoção do ar antes de administração;
- Administração de fármaco contido numa seringa numa conexão em Y;
- Desengate dos sistemas de administração do doente ou de sistemas de administração secundários.

Atualmente há no mercado algumas marcas que apostam no desenvolvimento destes sistemas tendo por objetivo a segurança dos doentes e dos profissionais de saúde.⁷⁵

PhaSeal[®] (Figura 4.2) é um sistema que utiliza um *spike* inserido num dispositivo que se adapta perfeitamente ao septo do frasco. É também munido de um diafragma

que armazena o ar proveniente do frasco e qualquer partícula líquida, pó ou aerossol formado na reconstituição ou transferência de fármaco. Um injetor no prolongamento da seringa liga-se ao dispositivo por um sistema de ligação único. Uma vez ligado, o diafragma expande e contrai para armazenar o ar proveniente da seringa e do frasco com fármaco. O PhaSeal[®] disponibiliza ainda um adaptador que permite uma conexão fechada entre uma seringa contendo fármaco e uma bolsa de administração IV, e um outro para injeção de fármaco na conexão em Y.⁷⁵



Figura 4.2 – Sistema PhaSeal[®] e respectivos adaptadores. (<http://www.bd.com/products/product-categories/pharmacy.aspx>)

O ChemoClave[®] (Figura 4.3), Genie[®] e Spiros[®] é um produto da *ICU Medical* que utiliza sistema de conexão macho do tipo *luer lock* (Spiros[®]) que se liga ao dispositivo e permite um acesso sem recurso a agulhas ao conteúdo dos frascos de fármaco. O Genie[®] é um sistema de acesso aos frascos que utiliza um balão expansível no interior do frasco para equilibrar a pressão quando o conteúdo é retirado. É equipado com um sistema de conexão sem agulhas (Clave[®]). A *ICU Medical* tem uma seleção de equipamentos IV com conectores que facilitam a transferência de fármaco através de seringas utilizando o Spiros[®]. Estes equipamentos disponibilizam um sistema de acesso às bolsas IV e conexões em Y para várias técnicas de administração.⁷⁵



Figura 4.3 – Imagem representativa do sistema ChemoClave®.

(<http://en.icumed.com/products/oncology/cstd-and-closed-systemcomponents/genie.aspx>)

o OnGuard® é um sistema da *B. Braun* que utiliza dispositivos chamados Tevadaptor® para proporcionar um sistema de medicação contida. Os dois componentes principais são o Tevadaptor Vial Adaptor® e o Tevadaptor Syringe Adaptor® (Figura 4.4). O adaptador para o frasco contém uma matriz de ligação ao fármaco de carvão ativado e uma membrana hidrofóbica que contém as partículas de aerossol de fármaco. Todos os componentes do sistema utilizam selantes elastoméricos que permitem uma conexão segura e assim evitam fugas de fluido. Disponibiliza ainda conectores para as bolsas de administração IV, e para as seringas compatíveis com todos os componentes.⁷⁵



Figura 4.4 - Tevadaptor Vial Adaptor® e o Tevadaptor Syringe Adaptor®
(<http://www.bbraunusa.com/products.html?id=00020743040000000370&prid=PRID00006969>)

O Texium® (Figura 4.5), um produto da *Care Fusion*, é um sistema de conexão macho do tipo *luer* desenhado para um encaixe perfeito com a válvula SmartSite® (Figura 25), sem agulhas, para proporcionar um sistema fechado para preparação e administração de fármacos citotóxicos. O SmartSite Vented Vial Access Device®, é munido de um filtro hidrofóbico que permite a ventilação e assim o equilíbrio de pressão no interior do frasco do fármaco durante a preparação. O SmartSite Add-On Bag Access Device® permite a conexão do Texium® a uma bolsa IV. O conector Texium® (do tipo *luer*) liga-se a qualquer válvula SmartSite® para várias técnicas de administração.⁷⁵



Figura 4.5 – Imagem ilustrativa do Sistema Texium® e da válvula SmartSite®.
(<http://www.carefusion.com/medical-products/infusion/iv-therapy/smartsite>)

O Equashield® (Figura 4.6) da *Equashield Medical* baseia-se num sistema que consiste numa seringa com duas câmaras localizadas no final do êmbolo. Uma câmara para transferência de líquido e outra para transferência de ar. Um sistema de agulhas proporciona a troca de líquido do frasco de fármaco pelo equivalente em ar da câmara de modo a manter a pressão equilibrada. Deste modo a formação de aerossóis é evitada. A tecnologia Equashield® utiliza vedantes estanques de dupla membrana entre os seus componentes (o frasco, os adaptadores da seringa e os adaptadores das bolsas IV). As agulhas no interior da seringa estão devidamente protegidas com o objetivo de evitar acidentes.⁷⁵



Figura 4.6 – Imagem ilustrativa do sistema Equashield®, e de um adaptador para os frascos de fármaco. (http://www.equashield.com/system_components.php)

Têm sido utilizados ao longo do tempo vários substitutos e sistemas de teste para avaliar a efetividade destes dispositivos em diminuir a contaminação das superfícies que ocorre durante a manipulação e assim, diminuir a exposição ocupacional a fármacos citotóxicos. Os resultados de vários estudos indicam que os sistemas de transferência em circuito fechado proporcionam uma proteção significativamente melhor do que as técnicas tradicionais. A monitorização ambiental após a utilização destes dispositivos verificou uma contaminação muito baixa e por vezes inexistente. A utilização de sistemas de transferência em circuito fechado mostraram reduzir as fugas

de fármacos citotóxicos durante as atividades normais de preparação e administração quando comparados com a utilização de seringas e agulhas. Estes sistemas inovadores não conseguem, ainda assim, evitar completamente o risco de exposição. Alguns fatores que influenciam a exposição incluem a técnica utilizada, a utilização e qualidade da CFALV e acontecimentos imprevisíveis como quebras de frascos e derrames. Porque os derrames ocorreram durante a realização de vários estudos, os produtos não podem ser considerados completamente “sistemas de circuito fechado”. Assim, estes sistemas devem ser considerados auxiliares e não substitutos das práticas seguras de manipulação de fármacos citotóxicos.⁷⁵

5. CONCLUSÃO

A exposição ocupacional a medicamentos citotóxicos representa hoje em dia um problema crescente e de gravidade assinalável. Começa desde logo nos fornecedores, passa pelos distribuidores, profissionais responsáveis pela manipulação, limpeza e eliminação, doentes e atinge ainda muitas vezes as respetivas famílias e cuidadores. É portanto também um problema de grande amplitude.

A exposição pode apresentar efeitos agudos e crónicos. Os efeitos agudos resultam de uma exposição a concentrações elevadas de citotóxicos e por curtos períodos de tempo e caracterizam-se comumente por *rash* cutâneo, dores de cabeça, vômitos e tonturas. Os efeitos crónicos resultam da exposição frequente e prolongada. São de gravidade mais pronunciada; estão muitas vezes associados a infertilidade e ao desenvolvimento de cancro.

Com o objetivo de proteger os profissionais de saúde, têm sido desenvolvidas técnicas de monitorização de citotóxicos aos quais os profissionais de saúde estão expostos. Essas técnicas baseiam-se fundamentalmente na análise de urina e das alterações cromossómicas. Aliados a estas técnicas, também os equipamentos utilizados na manipulação estão projetados para a proteção do operador. Tudo isto deve ser complementado com o seguimento rigoroso dos protocolos, a utilização adequada do EPI e formação contínua dos profissionais.

Tem-se verificado, felizmente, uma preocupação crescente por parte das entidades competentes com o problema da exposição ocupacional. O desenvolvimento de equipamentos tecnologicamente mais avançados, como os sistemas de transferência em circuito fechado é uma mais-valia na resolução do problema. É de salientar ainda, o esforço depositado na investigação e desenvolvimento de equipamentos tecnologicamente mais avançados, como os CSTD, que colocarão num futuro próximo o nível de proteção dos profissionais num outro nível.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaijser GP, Underberg WJ, Beijnen JH. The risks of handling cytotoxic drugs. II. Recommendations for working with cytotoxic drugs. *Pharm Weekbl Sci*. 1990; 12(6): 228-35.
2. Warwick GP. The Mechanism of Action of Alkylating Agents. 1963; 1315–33.
3. Bignold LP. Alkylating Agents and DNA Polymerases. 2006; 1336: 1327–36.
4. Palchaudhuri R, Hergenrother PJ. DNA as a target for anticancer compounds: methods to determine the mode of binding and the mechanism of action. *Curr Opin Biotechnol*. Dezembro de 2007: 497–503.
5. Pharmacorama. Intercalating antineoplastic agents and free radical inducers. [página Web] França: CdM; 2000 [atualizado em abril de 2009, citado a 14 de abril de 2014]; Disponível em: <http://www.pharmacorama.com/en/Sections/Nucleic-acids-3.php>
6. Ewesuedo RB, Ratain MJ. Topoisomerase I Inhibitors. *Oncologist*. 1997; 359–64.
7. Thakur DS. Topoisomerase II Inhibitors in Cancer Treatment. *Int J Pharm Sci Nanotechnol*. 2011; 3(4): 1173–81.
8. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. Dezembro de 2005; 315(3): 971–9.
9. Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Junho de 2009*; 10(5): 470-81.
10. Kaye SB. New antimetabolites in cancer chemotherapy and their clinical impact. *Br J Cancer*. Janeiro de 1998; 78(3): 1–7.
11. Zhu M-L, Horbinski CM, Garzotto M, Qian DZ, Beer TM, Kyprianou N. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res*. Outubro de 2010; 70(20): 7992–8002.
12. Centers for Disease Control and Prevention, Workplace Safety and Health topics, Occupation exposure to antineoplastic agents. [página Web] Atlanta; maio de 2011 [atualizado em março de 2014, citado a 4 de maio de 2014]; Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/>
13. Ana A, Teixeira M, Simões AR. Preparação de medicamentos citotóxicos: Riscos profissionais e condições de trabalho. Lisboa; 2001.
14. Gouveia AP, Silva AS, Bernardo DM, Fernandes JM, Martins MA, Cunha MT, et al. Manual de Preparação de Citotóxicos. Lisboa: Gráfica, Lda.; 2013.
15. White W. Cleanroom Technology: Fundamentals of Design, Testing and Operation. 2ª Edição. Reino Unido: John Wiley & Sons, Ltd.; 2001

16. Oncology Pharmacy Practice. Section 6 - Facilities for sterile cytotoxic reconstitution and personal protective equipment. *J Oncol Pharm Pract.* 1 de setembro de 2007; 13(3 suppl): 17–26.
17. Holbrook D. Controlling contamination: the origins of clean room technology. *Hist Technol.* Setembro de 2009; 25(3): 173–91.
18. Austin PR. Design and operation of clean rooms. Minnesota: Business News Pub. Co.; 1970
19. International Organization for Standardization. [página Web] Geneva; 2004; Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-5:ed-1:v1:en>
20. Comissão Europeia - direção-geral de empresas e da indústria. Normas que Regulam os Medicamentos na União Europeia: FABRICO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS. 2008; 1–17.
21. PDHonline. [página Web] Estados Unidos da América; 1999 [citado a 9 de maio de 2014]; Disponível em: http://www.pdhcenter.com/cgi-bin/quiz/courses/listings.cgi?category_id=30
22. Hong J, Burdin C, Gasper E, Strommer R. Cleanroom Technology Fundamentals of Cleanroom Technology. 2005; 2392(0): 1–109.
23. Agência Europeia para a Segurança e Saúde no Trabalho: Prevenção de acidentes. [página Web]. Bruxelas: Brussels Liaison Office; 2014 [citado a 10 de maio de 2014]; Disponível em: https://osha.europa.eu/pt/topics/accident_prevention
24. Singleton LC, Connor TH. An evaluation of the permeability of chemotherapy gloves to three cancer chemotherapy drugs. Outubro de 1999; 26(9): 1491-6
25. WHO Interim Guidelines - Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care. Junho de 2007; 1-93.
26. Direção Geral de Saúde: Medidas de proteção individual em serviços de saúde. [página Web]. Lisboa; 2011; Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i011955.pdf>
27. UVA AS. Avaliação e gestão do risco em Saúde Ocupacional: algumas vulnerabilidades. *Rev Port SAÚDE PÚBLICA.* 2006;5–12.
28. Springhouse. Best Practices: Evidence-based Nursing Procedures. 2ª edição. Reino Unido: Lippincott Williams & Wilkins, 2007
29. Sottani C, Porro B, Imbriani M, Minoia C. Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. *Toxicol Lett.* Elsevier Ireland Ltd; 13 de agosto de 2012; 213(1): 107–15.
30. International Agency for Research on Cancer: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. [página Web]. Lion; 2014 [atualizado a 25 de março

de 2014; citado a 12 de maio de 2014]; Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>

31. McDiarmid M, Egan T. Acute Occupational Exposure to Antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1988; 30(12): 984–7.
32. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs* 1993; 16: 288–295.
33. Sotaniemi EA, Sutinen S, Arranto AJ, et al. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. *Acta Med Scand* 1983; 214: 181–189.
34. Meyer HW, Stahl Skov P. Occupational rhinosinusitis due to etoposide, an antineoplastic agent. *Scand J Work Environ Health.* 19 de maio de 2010; 36(3): 266–7.
35. Walusiak J, Wittczak T, Ruta U, Palczynski C. Occupational asthma due to mitoxantrone. *Allergy.* Maio de 2002; 57(5): 461.
36. Centers for Disease Control and Prevention: Antineoplastic agents. [página Web]. Atlanta; maio de 2011 [atualizado em março de 2014, citado a 14 de maio de 2014]; Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-102/pdfs/2004-102.pdf>
37. Kusnetz E, Condon M. Acute effects from occupational exposure to antineoplastic drugs in a para-professional health care worker. *Am J Ind Med.* 2003; 44: 107-109.
38. Centers for Disease Control and Prevention: NIOSH Alert. [página Web]. Atlanta; maio de 2011 [atualizado em março de 2014, citado a 16 de maio de 2014]; Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
39. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics.* 2004; 113(4): 957-68.
40. Alex MR. Occupational hazards for pregnant nurses. *Am J Nurs* [Internet]. Janeiro de 2011 [citado a 16 de maio 2014]; 111(1): 28–37. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21191230>
41. Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, Kort de W, Kromhout H, Heedrik D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs Reproductive Outcomes. *Epidemiology.* Janeiro de 2007; 18(1): 112-9.
42. Shortridge LA, Lemasters GK, Valanis B, Hertzberg V. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs. *Cancer Nurs.* Dezembro de 1995; 18(6): 439-44.
43. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* Agosto de 1999; 41(8): 632-8.

44. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* Junho de 1997; 39(6): 574-80.
45. Driscoll T, Prüss-üstün A, Campbell-lendrum D, Corvalán C, Woodward A. Occupational carcinogens Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. *Environ Burd Dis.* 2004; (6).
46. Cancer Care Ontario: Occupational cancer is the leading cause of work-related fatalities in Ontario. [página Web]. Ontario; 2012. [Atualizado a 6 de janeiro de 2014; citado a 19 de maio de 2014]. Disponível em: https://www.cancercare.on.ca/ocs/csurv/ont-cancerfacts/occ_cancer_april2012_special/
47. Kirkham TL, Koehoorn MW, McLeod CB, Demers PA. Surveillance of mesothelioma and workers' compensation in British Columbia, Canada. *Occup Environ Med.* 2011; 68(1): 30-5.
48. Payne JI, Pichora E. Filing for workers' compensation among Ontario cases of mesothelioma. *Can Respir J.* 2009; 16(5): 148–52.
49. Blair A, Zheng T, Linos A, Stewart PA, Zhang YW, Cantor KP. Occupation and leukemia: A population-based case-control study in Iowa and Minnesota. *Am J Ind Med.* 2001; 40: 3-14.
50. Sessink PJM, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Inter Arch Occup Environ Health.* 1993; 67: 317-323.
51. Gabriele P, Airoidi M, Succo G, Brando V, Redda MG. Undifferentiated nasopharyngeal-type carcinoma in a nurse handling cytostatic agents. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1993; 29B(2): 153.
52. Simons MJ, Shanmugaratnam K. The biology of nasopharyngeal carcinoma. *UICC Technical Report Series.* Geneva. 1982; 71(16): 61-87.
53. Waksvik H, Klepp O, Bragger A. Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treat Rep.* 1981; 65(7-8): 607-10.
54. Barle EL, Winkler GC, Ulrich P, Perino C, Kuster M, Probst A, et al. Cancer risk of immunosuppressants in manufacturing. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014; 70(1): 122-4.
55. Doll R, Kinlen L. Immunosurveillance and cancer: epidemiological evidence. *Br Med J.* 1970; 4(5732): 420-2.
56. MutaGen. [página Web]. Monte Alegre; 2012. Disponível em: http://www.sbmcta.org.br/pdfs_xb1/113.pdf

57. Betti C, Davini T, Giannessi L, Loprieno N, Barale R. Comparative studies by comet test and SCE analysis in human lymphocytes from 200 healthy subjects. *Mutat Res.* 1995; 343(4): 201-7.
58. Thiringer G, Granung G, Holmen a, Hogstedt B, Jarvholm B, Jonsson D, et al. Comparison of methods for the biomonitoring of nurses handling antitumor drugs. *Scand J Work Environ Health.* 1991; 17(2): 133-8.
59. Sorsa M, Pyy L, Salomaa S, Nylund L, Yager JW. Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mutat Res.* 1988; 204(3): 465-79.
60. Martin S. The adverse health effects of occupational exposure to hazardous drugs. *COMMUNITY Oncol.* 2005; 397-400.
61. Centers for Disease Control and Prevention: NIOSH: Workplace Solutions: Personal Protective Equipment for Health Care Workers Who Work with Hazardous Drugs. [página Web]. Cincinnati; 2008. [citado a 16 de junho de 2014]; Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2009-106/pdfs/2009-106.pdf>
62. Centers for Disease Control and Prevention: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. [página Web]. Cincinnati; 2008. [citado a 18 de junho de 2014]; Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/>
63. Jorgenson BJA, Silverstein S. Best practices for the Handling of Hazardous Drugs. NIOSH. 2007;
64. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2003; 60(22): 2314-20.
65. Connor TH, Sessink PJ, Harrison BR, Pretty JR, Peters BG, Alfaro RM, Bilos A, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62(5): 475-84.
66. Connor TH. Hazardous anticancer drugs in health care: environmental exposure assessment. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1076: 615-23.
67. Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel. *J Oncol Pract.* 2011; 7(1): 7-12.
68. Weingart SN, Brown E, Bach PB, Eng K, Johnson SA, Kuzel TM, et al. NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008; 6 (3): 1-14.
69. Schulmeister L. Chemotherapy medication errors: Descriptions, severity, and contributing factors. *Oncol Nurs Forum.* 1999; 26(6): 1033-42.

70. Favier B, Gilles L, Ardiet C and Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Practice*. 2003; 9: 15-20.
71. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, 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; 56(14): 1427-32.
72. Bussièrès JF, Theoret Y, Port-Labathe, Larocque D. Program to monitor surface contamination by methotrexate in a hematology-oncology satellite pharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(5): 531-5.
73. Hon CY, Chua PP, Danyluk Q, Astrakianakis G. Examining factors that influence the effectiveness of cleaning antineoplastic drugs from drug preparation surfaces: a pilot study. *J Oncol Pharm Pract*. 2014; 20(3): 210-6.
- 74 Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013; 86(1): 47-55
75. Power LA. Closed-System Transfer Devices For Safe Handling of Injectable Hazardous Drugs. *Pharm Pract News*. 2013; 1–16