

**103UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

**SANDRO LUIS RIBEIRO NESS**

**AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL EM PROFISSIONAIS  
QUE MANIPULAM E ADMINISTRAM MEDICAMENTOS  
ANTINEOPLÁSICOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL  
DO BRASIL**

Porto Alegre, 20

SANDRO LUIS RIBEIRO NESS

**Avaliação da exposição ocupacional em profissionais que manipulam e administram medicamentos antineoplásicos em um hospital universitário do sul do Brasil**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Edison Capp

Porto Alegre, 2020

### CIP - Catalogação na Publicação

Ness, Sandro Luis Ribeiro  
Avaliação da exposição ocupacional em profissionais  
que manipulam e administram medicamentos  
antineoplásicos em um hospital universitário do sul do  
Brasil / Sandro Luis Ribeiro Ness. -- 2020.  
120 f.  
Orientador: Edison Capp.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e  
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. agentes antineoplásicos. 2. exposição  
ocupacional. 3. estresse oxidativo. 4. ensaio de  
cometa. 5. micronúcleos. I. Capp, Edison, orient. II.  
Título.

*“A mente que se abre a uma nova ideia  
jamais voltará ao seu tamanho original”*

Albert Einstein

## **AGRADECIMENTOS**

Ao orientador Prof. Dr. Edison Capp.

Ao Prof. Dr. Marcello Mascarenhas.

Ao Prof. Dr. Marcelo Arbo e equipe do Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul –UFRGS.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia – PPGGO.

Ao Serviço de Medicina Ocupacional – SMO/HCPA.

Aos funcionários do HCPA e demais profissionais que aceitaram a participar da pesquisa.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo seu ambiente ideal de assistência, ensino e pesquisa.

Ao Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE) do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

## LISTA DE ABREVIATURAS

ASPH – Sociedade Americana de Farmacêuticos Hospitalares (do inglês, *American Society of Hospital Pharmacists*)

ATP – Adenosina trifosfato

CAT – Enzima Catalase

CDC – Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (do inglês, *Centers for Disease Control and Prevention*)

CEO – Células esfoliativas orais

CFF – Conselho Federal de Farmácia

CG-MS – Cromatografia gasosa com espectrometria de massas

CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência

CLAE-MS – Cromatografia líquida de alta eficiência com espectrometria de massas

CLAE/ESI-MS/MS – Cromatografia líquida de alta eficiência com ionização por electrospray acoplado à espectrometria de massa (do inglês, *High-Performance Liquid Chromatography coupled to electrospray ionization tandem mass spectrometry*)

CLAE- UV – Cromatografia líquida de alta eficiência com ultravioleta

CMIV – Central de Misturas Intravenosa

COFEN – Conselho Federal de Enfermagem

CSB – Cabine de Segurança Biológica

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DSSF – Dispositivos de segurança em sistema fechado

EC – Ensaio de Cometa

ENDO III – Reparo por endonuclease III

EPC – Equipamento de proteção coletiva

EPI – Equipamento de proteção individual

ERO - Espécies reativas de oxigênio

ERN – Espécies reativas de nitrogênio

FDA – Administração de Alimentos e Medicamentos (do inglês, *Food and Drug Administration*)

GCO – Observatório Global do Câncer (do inglês, *Global Cancer Observatory*)

GSH – Enzima Glutathiona reduzida

GSH-Px – Enzima Glutathiona peroxidase

GSH-Rd – Enzima Glutathiona redutase

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HEPA – Ar particulado de alta eficiência (do inglês, *High Efficiency Particulate Air*)

HPLC - Cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês, *High performance liquid chromatography*)

HPLC–FL – Cromatografia líquida de alta eficiência com fluorescência (do inglês, *High Pressure Liquid Chromatography Fluorescence*)

HPLC–MS/MS – Cromatografia líquida de alta eficiência acoplado à espectrometria de massa (do inglês, *High Pressure Liquid Chromatography tandem mass spectrometry*)

HPLC-UV – Cromatografia líquida de alta eficiência com ultravioleta (do inglês, *High Pressure Liquid Chromatography Ultraviolet*)

HPLC/ESI-MS/MS – Cromatografia líquida de alta eficiência com ultravioleta acoplada à espectrometria de massa de ionização (do inglês, *High Pressure Liquid Chromatography Ultraviolet coupled to electrospray ionization tandem mass*

*espectrometry)*

IARC – Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (do inglês, *International Agency of Research on Cancer*)

INCA – Instituto Nacional de Câncer

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

L-CBMN - Ensaio do micronúcleo em bloco de citocinese de linfócitos (do inglês, *Lymphocyte Cytokinesis-Block Micronucleus Assay*)

LC-MS – Cromatografia líquida com espectrômetro de massa (do inglês, *Liquid chromatography – Mass spectrometry*)

LOC – Limite de Detecção

LOQ – Limite de Quantificação

MGG – May-Gunwald/Giemsa

MN – Micronúcleos

MS – Espectrometria de massas (do inglês, *Mass spectrometry*)

MTE – Ministério do Trabalho e Emprego

NIOSH – Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional (do inglês, *National Institute for Occupational Safety and Health*)

NR – Norma Regulamentadora

OMS – Organização Mundial da Saúde

OSHA – Administração de Saúde e Segurança Ocupacional (do inglês, *Occupational Health and Safety Administration*)

PON-1 – Enzima Paraoxonase 1

QTOF – Tempo de voo em quadrupolo (do inglês, *Quadrupole-time-of-flight*)

RL – Radicais livres



RNA – Ácido ribonucleico

PVC – Policloreto de Polivinila

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

SOD – Enzima superóxido dismutase

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCTH – Transplante de células-tronco hematopoiéticas

UHPLC-MS/MS – Cromatografia líquida de ultra-alta eficiência acoplada à espectrometria de Massas (do inglês, *Ultra-high performance liquid chromatography – MS/MS*)

USP – Farmacopeia dos Estados Unidos (do inglês, *United States Pharmacopeia*)

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas.....	20
Figura 2. Mapa conceitual.....	23
Figura 3. Célula bucoepitelial com presença de micronúcleos (flechas).....	33
Figura 4. Equipamento básico de CLAE.....	38
Figura 5. Cabine de Segurança Biológica (CSB), classe II, tipo B2.....	47
Figura 6. Chuveiro e lava-olhos.....	48
Figura 7. Paramentação na manipulação de medicamentos antineoplásico.....	49
Figura 8. Dispositivos de Segurança de Sistema Fechado (DSSF).....	53

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Medicamentos utilizados na terapia oncológica.....	26
Tabela 2. Classificação dos agentes cancerígenos do IARC.....	27
Tabela 3. Tabela de classificação de imagens das células cometas observadas.....	34
Tabela 4. Sistemas enzimáticos antioxidantes conforme sua ação biológica e seus sítios de ação.....	37

## RESUMO

**Introdução:** Os medicamentos antineoplásicos são amplamente utilizados no tratamento do câncer. Apresentam características citotóxicas, podendo apresentar potencial risco de exposição aos profissionais responsáveis pelo seu manuseio. O monitoramento biológico, como a avaliação de parâmetros de estresse oxidativo e de danos de genotoxicidade são importantes para melhorar a segurança e diminuir o risco ocupacional dos trabalhadores envolvidos. **Objetivo:** Demonstrar os efeitos da exposição ocupacional aos medicamentos antineoplásicos sobre parâmetros de estresse oxidativo e dano ao DNA, em profissionais da saúde envolvidos no manuseio desses agentes em um hospital universitário no sul do Brasil. **Método:** O estudo caso-controle com delineamento longitudinal, envolveu 64 indivíduos, sendo 29 farmacêuticos, técnicos de farmácia e enfermeiros expostos ocupacionalmente aos medicamentos antineoplásicos e 35 profissionais não expostos. Foram avaliados a presença de mutações gênicas através do teste de micronúcleos a partir de fluido salivar, o dano ao DNA pelo ensaio de cometa e parâmetros de estresse oxidativo em sangue total. **Resultados:** Todos os trabalhadores expostos aos medicamentos antineoplásicos utilizavam equipamentos de proteção individual (EPI), de acordo com sua atividade e recomendação internacional. Foi demonstrado que os níveis da enzima glutathiona reduzida (GSH) e da quantidade de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) apresentaram interação entre grupo e tempo, com níveis maiores uma semana pós-manuseio/administração de medicamentos antineoplásicos no grupo exposto. Adicionalmente, evidenciou-se um efeito do grupo nas atividades das enzimas antioxidantes catalase e glutathiona peroxidase, onde trabalhadores ocupacionalmente expostos aos medicamentos antineoplásicos

apresentaram maiores atividades enzimáticas em relação aos não expostos. Não foi demonstrado dano genotóxico através dos parâmetros avaliados. **Conclusão:** Apesar da utilização correta de EPI, os profissionais ocupacionalmente expostos a medicamentos antineoplásicos foram mais suscetíveis ao estresse oxidativo do que os não expostos. A avaliação dos parâmetros estudados é de grande importância para a definição de condutas e práticas na área, sempre em busca de garantir o estabelecimento de uma política racional de proteção à saúde do trabalhador.

**Palavras-chave:** agentes antineoplásicos, exposição ocupacional, ensaio cometa, estresse oxidativo, teste de micronúcleos, cromatografia, urina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Antineoplastic drugs are widely used in the cancer's systemic treatment. They present cytotoxic characteristics occurring occupational exposure to the professionals involved in its handling. Biological monitoring, such as the oxidative stress parameters and DNA damage evaluation are important to improve safety and reduce the occupational risk of the workers involved. **Objective:** Our goal was to demonstrate the effects of occupational exposure to antineoplastic drugs on oxidative stress parameters and DNA damage in , in health professionals who manipulate and administer antineoplastic drugs who manipulate and administer antineoplastic drugs in a University Hospital in Southern Brazil. **Methods:** The case-control study with a longitudinal design, involved 64 individuals, 29 of them pharmacists, pharmacy technicians and nurses who were occupationally exposed to antineoplastic drugs and 35 professionals who were not exposed. Gene mutations were determined by micronucleus from salivary fluid; DNA damage by comet assay and oxidative stress parameters in whole blood were also evaluated. **Results:** All workers exposed to antineoplastic drugs used personal protective equipment (PPE). It was demonstrated that the total non-protein thiol and thiobarbituric acid reactive substances levels showed interaction between group and time, with higher levels one week after handling/administration of antineoplastic drugs in the exposed group. Additionally, there was a group effect on the activities of the catalase and glutathione peroxidase antioxidant enzymes, and workers occupationally exposed to antineoplastic drugs had higher enzyme activities compared to those not exposed. No genotoxic damage was demonstrated through the evaluated parameters. **Conclusions:** Despite the

correct use of PPE, professionals occupationally exposed to antineoplastic drugs were more susceptible to oxidative stress than those not exposed. The evaluation of the studied parameters is especially important for the definition of conducts and practices in the area, always in search of guaranteeing the establishment of a rational policy to protect workers' health.

**Keywords:** antineoplastic agent, occupational exposure, comet assay, oxidative stress, micronucleus test, chromatography, urine

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	19
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES..	19
2.2 MAPA CONCEITUAL.....	23
2.3 CÂNCER.....	24
2.4 QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA.....	25
2.5 EXPOSIÇÃO AOS MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS .....	27
2.6 MÉTODOS DE MONITORAMENTO DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL .....	31
2.6.1 <b>Teste de micronúcleos</b> .....	31
2.6.2 <b>Ensaio de Cometa</b> .....	33
2.6.3 <b>Estresse Oxidativo</b> .....	35
2.6.4 <b>Método de Quantificação</b> .....	37
2.7 EVIDÊNCIAS DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL NA SAÚDE DOS TRABALHADORES.....	38
2.8 EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO COLETIVA E INDIVIDUAL .....	46
2.8.1 <b>Equipamento de proteção Coletiva (EPC)</b> .....	47
2.8.2 <b>Equipamentos de Proteção Individual (EPIs)</b> .....	48
2.9 DISPOSITIVO DE SEGURANÇA EM SISTEMA FECHADO (DSSF) .....	51
2.10 MANIPULAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS .....	53
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	55
<b>4 HIPÓTESES</b> .....	56



<b>5 OBJETIVOS</b> .....	57
PRINCIPAL .....	57
SECUNDÁRIOS .....	57
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	58
<b>ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	73
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	103
<b>7. PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	105
<b>ANEXOS</b> .....	106
ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) CASOS .....	106
ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) - CONTROLES .....	110
ANEXO 3. QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO .....	114
ANEXO 4: FOLHA DE APROVAÇÃO .....	118

## 1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos antineoplásico, largamente utilizados como modalidade de tratamento sistêmico do câncer são classificados como carcinogênicos, teratogênicos, mutagênicos ou genotóxicos para humanos. Por não apresentarem ação seletiva para células cancerosas, poderão também causar efeitos em células saudáveis, ocorrendo dessa forma, exposição ocupacional aos profissionais envolvidos no seu manuseio (OSHA, 1985; IARC, 2004; ASPH, 2006; ALCÂNTARA et al., 2009; POWER; COYNE; HAWKINS, 2018). Esses medicamentos podem ser utilizados isoladamente ou, mais frequentemente em forma combinada, formando os protocolos. São diluídos em diferentes soluções e preparados individualmente para cada paciente, sendo administrados em infusões em diferentes concentrações, volume e tempo (OSHA, 1985).

Muitos profissionais da saúde estão envolvidos no manuseio desses medicamentos considerados citotóxicos, e, em diferentes etapas do processo (do recebimento do medicamento a administração no paciente), podem ser contaminados através do contato com a pele ou inalação de aerossóis. O maior risco de absorção é a percutânea no caso de um derramamento ou vazamento, onde pode ocorrer a contaminação pessoal e/ou ambiental (OSHA, 1985; ISOPP, 2007; GRAEVE et al., 2017).

Diversas agências e sociedades internacionais, assim como a legislação vigente, desenvolvem diretrizes e normas para as boas práticas e cuidados na manipulação e administração dessa terapia (OSHA, 1985; ASPH, 2006; IARC, 2004; POWER; COYNE; HAWKINS, 2018). Dessa forma, os medicamentos considerados

citotóxicos e que apresentarem riscos ocupacionais, devem ser manipulados por profissionais qualificados, levando em consideração a combinação de técnicas rígidas no manuseio, a utilização de equipamentos de proteção coletivo (EPC) e individual (EPI), garantindo dessa forma, a proteção pessoal, da equipe e do ambiente (BRASIL, 2004; BRASIL, 2005; BRASIL, 2007; NIOSH, 2004; ISOPP, 2007; EASTY et al., 2015; POWER; COYNE; HAWKINS, 2018; ASPH, 2006; YODAIKEN; BENNETT, 2019).

Diferentes métodos para o monitoramento da exposição ocupacional de trabalhadores envolvidos na manipulação e administração de medicamentos antineoplásicos estão sendo realizados: ensaios de cometa, teste de micronúcleos em linfócitos de sangue periférico e fluido salivar, métodos citogenéticos de análise de aberrações cromossômicas e troca de cromátides irmãs, métodos de mutagênicos e tioésteres na urina, e quantificações de fármacos e seus metabólitos através de cromatografias (REKHADEVI et al., 2007; BERNABEU-MARTÍNEZ et al., 2018).

Em vista disso, o objetivo do estudo foi demonstrar os efeitos da exposição ocupacional aos medicamentos antineoplásico sobre enzimas oxidantes, desbalanço oxidativo e danos ao DNA, em profissionais da saúde envolvidos no manuseio desses agentes em um hospital universitário no sul do Brasil.

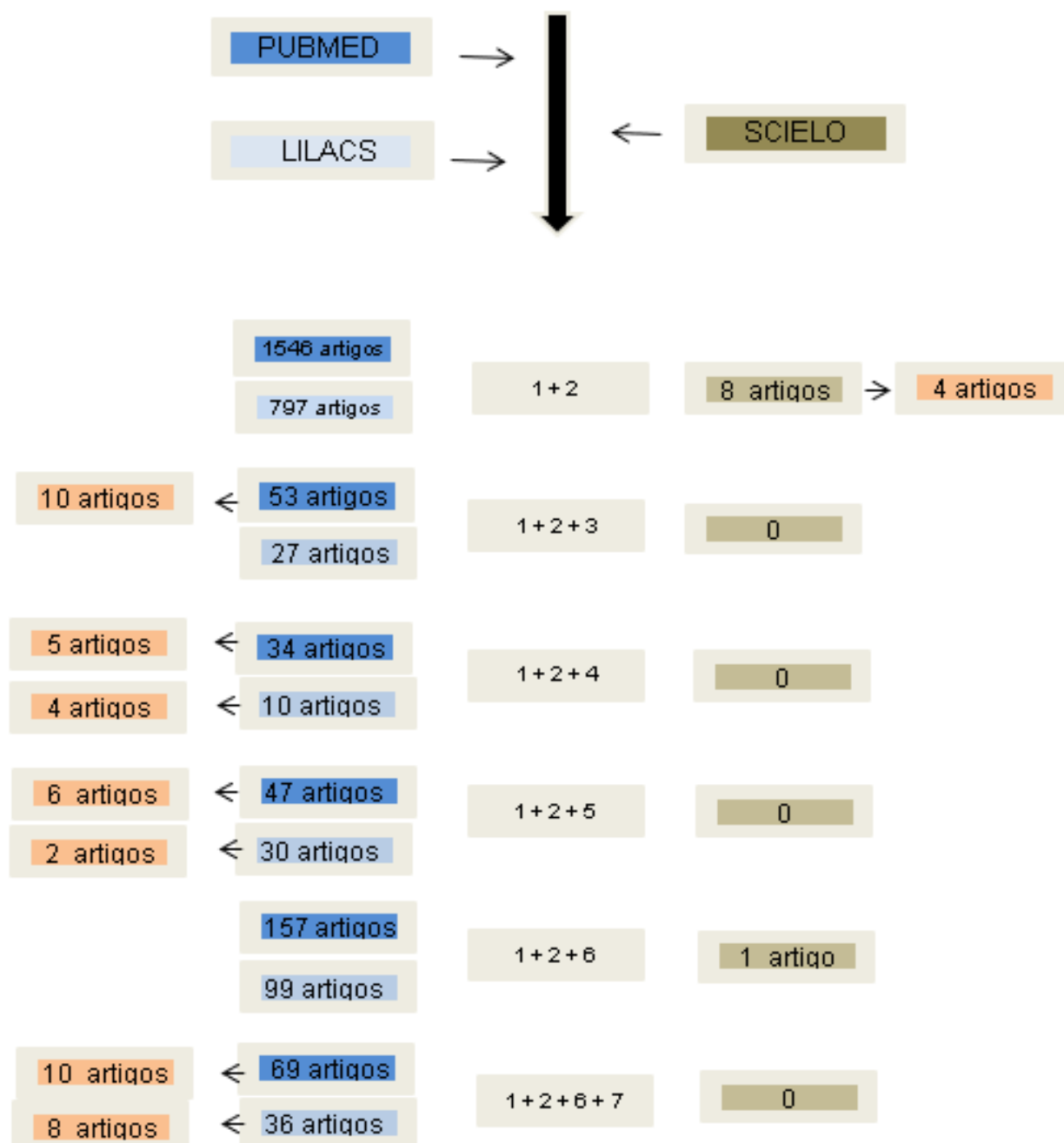
## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esta revisão está focada no risco ocupacional aos profissionais farmacêuticos e enfermeiros expostos na manipulação e administração de medicamentos antineoplásicos respectivamente e a importância dos cuidados e proteção no manuseio desses agentes. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO e, PubMed, no período de 1997 a 2019. Foram incluídos também livros textos, diretrizes de órgãos internacionais, leis e resoluções nacionais na área de medicamentos antineoplásicos. Foram realizadas buscas através dos termos: “*antineoplastic drugs*”, “*occupational exposure*”, “*Comet Assay*”, “*Oxidative Stress*”, “*Micronucleus test*”, “*chromatography*”, “*urine*”, e suas combinações apresentadas na Figura 1.

Descritores:

- 1- Agentes Antineoplásicos, *Antineoplastic agent*
- 2- Exposição ocupacional, *Occupational exposure*
- 3- Ensaio cometa, *Comet assay*
- 4- Estresse oxidativo, *Oxidative stress*
- 5- Testes para micronúcelos, *Micronucleus test*
- 6- Cromatografia, *Chromatography*
- 7- Urina, *Urine*



**Figura 1.** Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo. Fonte: Elaborado pelo autor em 2019. Legenda: Caixas em laranja indicam os artigos que foram incluídos na revisão de acordo com os critérios de inclusão, tendo agentes antineoplásicos como fator de estudo e exposição ocupacional como desfecho.

## ESTRATÉGIAS:

### Pubmed

(Antineoplastic Agents[mh] OR Antineoplastic Agent\*[tw] OR Antineoplastic Drug\*[tw] OR Chemotherapeutic Anticancer Drug[tw] OR Antineoplastic\*[tw] OR Antitumor Drug\*[tw]) AND (Occupational Exposure[mh] OR Occupational Exposure[tw]) AND (Comet Assay[mh] OR Comet Assay\*[tw] OR Single-Cell Gel Electrophores\*[tw] OR Alkaline Comet Assay\*[tw] OR Oxidative Stress[mh] OR Oxidative Stress\*[tw] OR Micronucleus Tests[mh] OR Micronucleus Test\*[tw] OR Micronucleus Assay\*[tw] OR (Chromatography[mh] OR Chromatograph\*[tw]) AND (Urine[mh] OR urine[tw])) = 51 (1997 – 2019)

### Lilacs

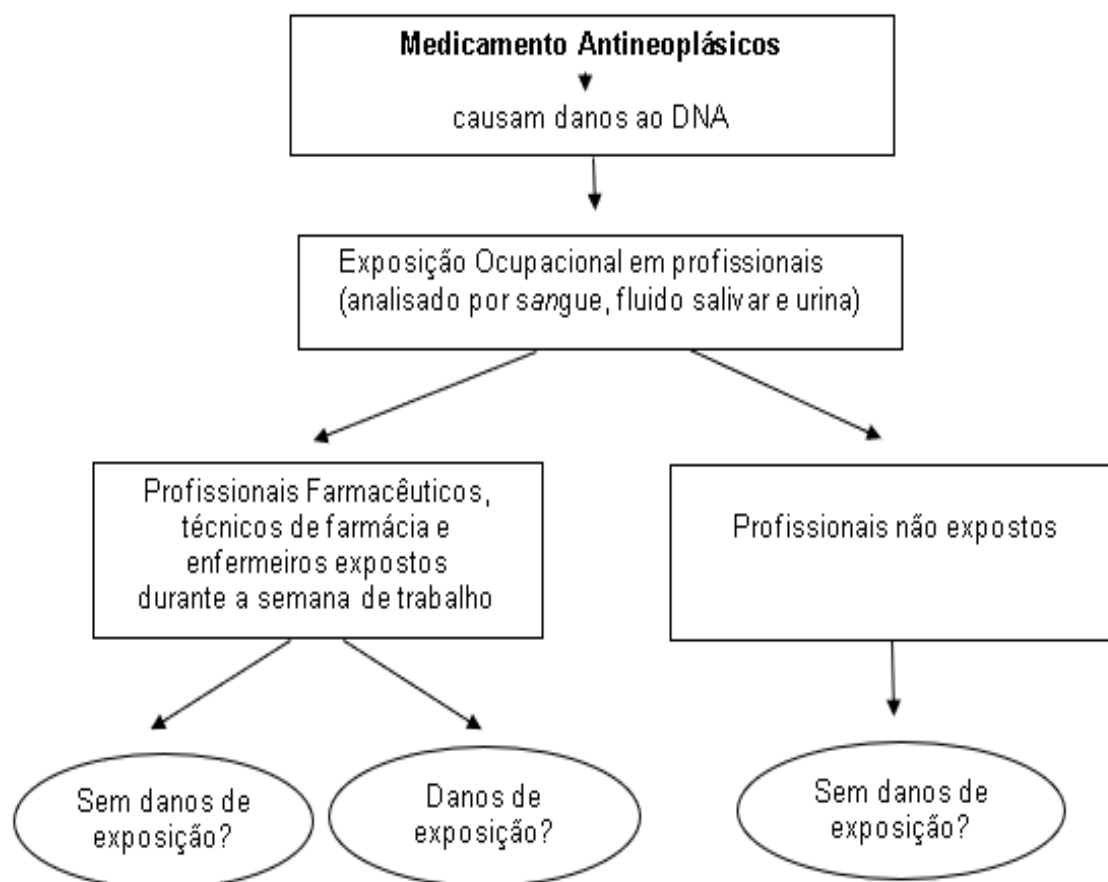
("Antineoplastic Agents" OR "Antineoplastic Agent" OR "Antineoplastic Drugs" OR "Antineoplastic Drug" OR "Chemotherapeutic Anticancer Drugs" OR "Chemotherapeutic Anticancer Drug" OR Antineoplastics OR Antineoplastic OR "Antitumor Drugs" OR "Antitumor Drug") AND ("Occupational Exposure") AND ("Comet Assay" OR "Single-Cell Gel Electrophoresis" OR "Oxidative Stress" OR "Micronucleus Tests" OR "Micronucleus Test" OR "Micronucleus Assay" OR Chromatography OR Urine) = 3

### Scielo:

("Antineoplastic Agents" OR "Antineoplastic Agent" OR "Antineoplastic Drugs" OR "Antineoplastic Drug" OR "Chemotherapeutic Anticancer Drugs" OR "Chemotherapeutic Anticancer Drug" OR Antineoplastics OR Antineoplastic OR

"Antitumor Drugs" OR "Antitumor Drug") AND ("Occupational Exposure") AND ("Comet Assay" OR "Single-Cell Gel Electrophoresis" OR "Oxidative Stress" OR "Micronucleus Tests" OR "Micronucleus Test" OR "Micronucleus Assay" OR Chromatography OR Urine) = 1

## 2.2 MAPA CONCEITUAL



**Figura 2.** Mapa conceitual

Os medicamentos antineoplásico causam danos ao DNA, devido às suas características citotóxicas. A exposição ocupacional aos profissionais farmacêuticos, técnicos de farmácia e enfermeiros envolvidos no seu manuseio, pode ser identificada e quantificada por diferentes testes em amostras de sangue, fluido salivar e urina. O dano pode ser comparado com o início e final da semana de jornada de trabalho e com um grupo não exposto a esses fármacos. Os resultados demonstram diferentes valores de danos de exposição a esses profissionais (Figura 2).



## 2.3 CÂNCER

O câncer é um termo genérico constituído por um conjunto de mais de 100 tipos de doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado (maligno) de células anormais, podendo afetar qualquer parte do organismo, através da invasão de tecidos ou órgãos à distância (metástase). Apresentam muitos subtipos anatômicos e moleculares que exigem estratégias de manejos específicas. Outros termos utilizados são tumores malignos e cientificamente de neoplasias (WHO, 2018).

Uma estimativa mundial produzida pelo Observatório Global do Câncer (*Global Cancer Observatory – GCO*) da Agência Internacional de Pesquisa Sobre Câncer (*International Agency for Research on Cancer – IARC*) aponta a ocorrência de 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes em 2018, onde 1 em cada 6 mortes é devido ao câncer (WHO, 2018; WILD, 2014; IARC, 2018).

Estima-se, para o Brasil, biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), ocorrerão 420 mil casos novos de câncer. Os cânceres de próstata (68 mil – 31,7%) em homens e mama (60 mil -29,5%) em mulheres serão os mais frequentes. A distribuição da incidência por Região geográfica mostra que as Regiões Sul e Sudeste concentram 70% da ocorrência de casos novos, com predominância dos tipos de próstata, mama feminino, pulmão e intestino (INCA, 2018).

O tratamento do câncer pode ser realizado de forma isolada ou por combinação da cirurgia, radioterapia ou tratamento farmacológico (anteriormente chamado de quimioterapia, porém atualmente, com frequência, inclui também os agentes hormonais e biológicos). A definição da escolha irá depender do tipo de

tumor e do estágio do seu desenvolvimento. A terapia farmacológica poderá ser usada isoladamente ou como adjuvante de outras terapias (RITTER *et al.*, 2016).

#### 2.4 QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Os medicamentos antineoplásicos são largamente utilizados para o tratamento do câncer, entre outras patologias como a artrite reumatoide, esclerose múltipla e desordens autoimunes. Dessa forma, são utilizados isoladamente ou, mais frequentemente em forma combinada, formando os protocolos. São diluídos em diferentes soluções e preparados individualmente para cada paciente, sendo administrados em infusões em diferentes concentrações, volume e tempo (OSHA, 1985).

Esses fármacos atuam em todas as células, tanto normais quanto tumorais, assim contam com uma pequena margem de seletividade. Possuem diferentes mecanismos de ação, conforme sua classificação e estrutura química (NIOSH, 2004). A terapia anticancerígena foi ampliada com a inclusão de substâncias que atuam na regulação hormonal do tumor e também das que atuam no controle do ciclo celular defeituoso, que é a base da malignidade (RITTER *et al.*, 2016).

Os principais fármacos antineoplásico podem ser classificados em agentes alquilantes e derivados da platina, antimetabólitos, antibióticos citotóxicos, derivados vegetais e agentes diversos ou múltiplos que não se enquadram nas categorias anteriores. Incluem na terapia medicamentosa os hormônios e os anticorpos monoclonais, conforme Tabela 1. (RITTER *et al.*, 2016)

**Tabela 1. Medicamentos utilizados na terapia oncológica**

Classe	Subclasse	Medicamentos	Mecanismo de ação
Agentes alquilantes e derivados da platina	Mostarda Nitrogenada	Ciclofosfamida, Ifosfamida, Clorambucil, Bendamustina, Estramustina, Mecloretamina, Melfalano	Formam ligações covalentes com o DNA e, assim, impedem sua replicação.
	Alquilsulfonados	Bussulfano	
	Etileneminas e Metilaminas	Tiotepa	
	Derivados da Metilhidrazina:	Procarbazina	
	Nitrosuréias	Carmustina, Estreptozocina, Fotemustina, Lomustina;	
	Triazenos	Dacarbazina, Temozolamida	
Antimetabólitos	Derivados da Platina e Inibidores e Análogos da Purina	Carboplatina, Cisplatina, Oxaliplatina Azatioprina, Cladribina, Fludarabina, Mercaptopurina, Nelarabina, Pentostatina, Tioguanina	Bloqueiam ou subvertem uma ou mais vias metabólicas envolvidas na síntese do DNA e/ou RNA.
	Análogos do Ác. Fólico	Metotrexato, Pemetrexede, Palatrexato, Raltitrexato;	Bloqueiam a síntese de DNA e/ou RNA por inibição de enzimas importantes na via metabólica.
	Análogos das Pirimidinas	Capacetabina, Citarabina, Citarabina Lipossomal, Floxuridina, Fluorouracil, Gencitabina;	Imitam substâncias naturais do organismo, como: aminoácidos, vitaminas, etc.
Antibióticos citotóxicos	Antraciclina	Doxorrubicina, Doxorrubicina lipossomal peguilhada, Daunorrubicina, Daunorrubicina Lipossomal, Epirubicina, Idarrubicina, C, Mitoxantrona,	Substâncias de origem microbiana que evitam a divisão celular nos mamíferos. Inibidores da Topoisomerase e intercaladores do DNA.
	Outros	Bleomicina, Dactinomicina D, Mitomicina	
Derivados vegetais	Alcalóides da Vinca:	Vimblastina, Vindesina, Vincristina, Vinorelbina;	Afetam de forma específica a função microtubular e, portanto, a formação do fuso mitótico.
	Taxanos	Cabazitaxel, Docetaxel, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel	
	Campotecinas:	Irinotecano, Topotecano	Inibidores da Topoisomerase
	Epipodofilotoxinas	Etoposido, Teniposido;	
Hormônios/ antagonistas	Hormônios/análogos	Buserelina, dietilestilbestrol, etinilestradiol, goserelina, histrelina, lanreotida, leuporelina, medroxiprogesterona, megestrol, noristerona, triptorelina, octreotida, pasreotida	Atuam como agonistas fisiológicos, antagonistas ou inibidores da síntese de hormônios para perturbar o crescimento tumoral hormônios dependente
	Antagonistas	Bicalutamida, ciproterona, degarelix, flutamida, fulvestranto, mitotano, tamoxifeno, toremifina	
	Inibidores de aromatase	Anastrozole, exemestano, letrozol	
Inibidores da proteína Quinase	Inibidores da tirosina quinase ou de outras quinases	Axitinibe, crizotinibe, dasatinibe, erlotinibe, gefitinibe, imatinibe, lapatinibe, nilotinibe, pazopanibe, ruxolitinibe, sunitinibe, vandetanibe, vemurafenibe	A inibição de quinases envolvidas na transdução do receptor do fator de crescimento
	Inibidores da Panquinase	Everolimus, sorafenib, temsirolimus	
Anticorpos monoclonais	Anti-EGF, EGF-2	Panitumumabe, trastuzumabe	Bloqueia a proliferação celular
	Anti-CD20/CD30/CD50	Brentixumabe, ofatumabe, rituximabe	Inibição da proliferação linfocitária
	Anti-CD3/EpCAM ou CTLA-4	Catumaxomabe	Liga-se a moléculas de adesão para promover morte celular
	Anti-VEGF	Bevacizumabe	Impede angiogênese
Vários	Antagonistas do receptor X retinoide	Bexaroteno	Inibe proliferação e diferenciação celular
	Inibidor do proteassoma	Bortezemibe	Ativação da morte celular programada
	Enzima	Asparaginase, PegAsparaginase, Cristantaspase	Esgota asparagina
	Citotóxicos fotoativadores	Porfímero, temoporfina	Acumulam-se nas células e provocam sua morte quando ativados pela luz

Fonte: (RITTER *et al.*, 2016)

## 2.5 EXPOSIÇÃO AOS MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

Os medicamentos antineoplásicos apresentam características carcinogênicas, mutagênicas, teratogênicas, e/ou genotóxicos ou também podem produzir efeitos tóxicos em baixas doses quando administradas em humanos ou animais. Porém, nem todas as substâncias são dotadas de ação carcinogênica, podendo ser classificadas como possivelmente carcinogênica, provavelmente carcinogênica ou não carcinogênica, conforme Tabela 2, de acordo com a Agência de Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer – IARC*). Diversas agências e sociedades internacionais que desenvolvem diretrizes para as boas práticas e cuidados na manipulação e administração dessa terapia, consideram substância citotóxica, qualquer agente que apresentar pelo menos um desses efeitos (NIOSH, 2004 ;POWER; COYNE; HAWKINS, 2018; OSHA, 1985; YODAIKEN; BENNETT, 2019; IARC, 2004).

**Tabela 2.** Classificação dos agentes cancerígenos do IARC.

Grupo 1	<i>Carcinogênico para humanos</i>	120 agentes
Grupo 2A	<i>Provavelmente carcinogênico para humanos</i>	82
Grupo 2B	<i>Possivelmente carcinogênico para humanos</i>	311
Grupo 3	<i>Não classificável quanto à sua carcinogenicidade para os seres humanos</i>	500

Fonte: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>. Acesso: julho, 2019.

O Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional (*National Institute for Occupational Safety and Health – NIOSH*) publicou em 2004 um alerta de prevenção de exposição ocupacional aos medicamentos antineoplásico e outras substâncias

consideradas citotóxicas. Nessa publicação, foi compilada uma lista de substâncias que podem acarretar danos aos profissionais expostos. Essa lista foi atualizada com publicações em 2010, 2012, 2014 e 2016 (NIOSH, 2004; SIDEROV; KIRSA; MCKAUCHLAN, 2010; CONNOR TH, 2014; SERVICES, 2016), havendo em 2018 uma proposta de inclusão de novas substâncias na lista (CDC, 2018).

A NR-32 do Ministério do Trabalho determina como sendo risco ambiental os agentes físicos, químicos e biológicos existentes nos locais de trabalho que possam vir a causar danos à saúde dos trabalhadores (BRASIL, 2005). O item 9.1.5.2 dessa NR define agentes químicos como sendo:

[...] substâncias, compostos ou produtos que possam penetrar no organismo pela via respiratória, nas formas de poeiras, fumos, névoas, neblinas, gases ou vapores, ou que, pela natureza da atividade de exposição, possam ter contato ou ser absorvido pelo organismo através da pele ou por ingestão (BRASIL, 2005).

O manuseio dos medicamentos citotóxicos exige grande cuidado por parte dos profissionais de saúde, pois pode haver contaminação através do contato com a pele ou inalação de aerossóis em diferentes etapas do processo (do recebimento do medicamento a administração no paciente) (OSHA, 1985; ISOPP, 2007; GRAEVE et al., 2017).

Os danos podem ocasionar em curto prazo: cefaleia, vertigens, tonturas, erupções na pele, vômitos e em longo prazo: infertilidade, sequelas endócrinas, menopausa precoce, alterações muscoesqueléticas, disfunções imunológicas, anomalias fetais, abortos espontâneos, anormalidades na gravidez, danos do DNA, aumento na frequência de micronúcleos, aumento das trocas de cromátides-irmãs, leucemia ou outros tipos de câncer (NIOSH, 2004; DE SOUZA et al., 2015; KUMARI; LOBO; SEQUIRA, 2017). No entanto, é difícil mensurar o risco, o dano em longo

prazo desses agentes ao indivíduo sadio, qual a magnitude de exposição segura a esses fármacos (NIOSH, 2004; CONNOR; MCDIARMID, 2009).

O dano no material genético promove um aumento da frequência de micronúcleos nos linfócitos, aumento das trocas de cromátides-irmãs, maior nível de excreção urinária antineoplásica, aumento dos casos de câncer, aumento da incidência de descida congênita e o aborto no primeiro trimestre de anormalidades gravidez são alguns dos resultados encontrados neste estudo. Os grupos potencialmente expostos são os pacientes, trabalhadores da indústria farmacêutica, farmacêuticos, enfermeiros, médicos, o pessoal relacionado à limpeza e higienização, pesquisadores, familiares e cuidadores (ALCÂNTARA *et al.*, 2009). O profissional farmacêutico é o responsável exclusivo pelo preparo dos medicamentos antineoplásico, e deve ter experiência e prática nessa atividade (CFF, 1996), assim como o enfermeiro é o responsável pela sua administração no paciente (COFEN, 2018).

Os profissionais responsáveis pelo manuseio dos medicamentos antineoplásicos estão expostos a contaminação em diversos momentos, na retirada da solução do frasco-ampola, na reconstituição dos fármacos, abertura de ampolas, retirada do ar da seringa que contém o medicamento, conexão de agulhas e retiradas de tampas das seringas, manuseio de medicamentos antineoplásicos via oral (OSHA, 1985; YODAIKEN; BENNETT, 2019).

O risco para o profissional que manuseia medicamentos antineoplásicos é o resultado da combinação da toxicidade do fármaco com a exposição no curso diário das atividades de trabalho (ASPH, 2006; POWER; COYNE; HAWKINS, 2018). Estudos têm evidenciado contaminação nas superfícies de trabalho, onde são encontrados resíduos na parte externa da cabine de fluxo laminar, paredes, pisos,

prateleiras, bancadas, equipamentos, embalagens e frascos de medicamentos, seringas, bombas elastoméricas, tanto nas áreas de preparação quanto da administração. Apesar de nem todas as amostras apresentaram níveis detectáveis de drogas, todos os estudos têm demonstrado que a contaminação da superfície existe e é comum em áreas onde são armazenados, preparados, administrados ou descartados medicamentos citotóxicos (WILD, 2014; GRAEVE et al., 2017; BERNABEU-MARTÍNEZ et al., 2018; REDIC et al., 2018).

O contato através das excretas e fluidos corporais ou de roupas utilizadas, podem conduzir a uma exposição significativa. Dessa forma, existe uma grande preocupação por parte dos trabalhadores quanto ao grau de exposição e os danos que esses agentes podem ocasionar tanto a curto quanto em longo prazo (OSHA, 1985; NIOSH, 2004; CONNOR; MCDIARMID, 2009; YUKI et al., 2013; EASTY et al., 2015).

No caso dos antineoplásicos não existe um limite de exposição permitido para cada um dos medicamentos, necessitando dessa forma medidas de prevenção. Assim, a importância do monitoramento ambiental e de níveis basais nos profissionais que manuseiam os fármacos. A grande limitação dessas medidas é a quantificação, não é possível definir a dose individual exata a qual o trabalhador foi exposto (KUPCZEWSKA-DOBECKA *et al.*, 2017).

Quanto ao monitoramento dos antineoplásico, há muitas dificuldades técnicas e analíticas. Não existe um padrão mais adequado em relação ao tipo de amostragem e ao método de análise que permita uma avaliação da exposição e do risco. Dessa forma, é importante conhecer a quantidade de fármaco manipulado, da modalidade de difusão no ambiente, caracterizar a área de maior contaminação, conhecer a via de absorção do antineoplásico em questão e a proporção entre a

dose cutânea e respiratória, a eficiência dos dispositivos de proteção coletiva e individual e conhecer a eventual transferência de microquantidades residuais presentes no ambiente de trabalho a áreas contíguas (MARTINS; ROSA, 2004).

Diferentes métodos para o monitoramento da exposição ocupacional de trabalhadores envolvidos na manipulação e administração de medicamentos antineoplásicos estão sendo desenvolvidos: ensaios de cometa, teste de micronúcleos em linfócitos de sangue periférico e fluido salivar, métodos citogenéticos de análise de aberrações cromossômicas e troca de cromátides irmãs, métodos de mutagênicos e tioésteres na urina, e quantificações de fármacos e seus metabólitos através de cromatografias (BERNABEU-MARTÍNEZ *et al.*, 2018).

## 2.6 MÉTODOS DE MONITORAMENTO DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

### 2.6.1 Teste de micronúcleos

O micronúcleo (MN) é um núcleo adicional e separado do núcleo principal de uma célula, formado por cromossomos ou fragmento de cromossomos que não são incluídos no núcleo principal durante a mitose. Sua formação se deve a alterações estruturais cromossômicas espontâneas ou decorrentes de fatores ambientais ou, ainda, a falhas no fuso mitótico, sendo, portanto, excluído do novo núcleo formado na telófase. Os MNs podem ser únicos ou múltiplos (SCHMID, 1975; RAMIREZ; SALDANHA, 2002; CARRARD *et al.*, 2007). A ocorrência dos MNs representa uma instabilidade genética e comprometimento na viabilidade celular causados por defeitos genéticos ou exposição exógena a agentes genotóxicos/mutagênicos (THOMAS; FENECH, 2011)

A atuação de agentes clastogênicos (provocam quebra cromossômica) e

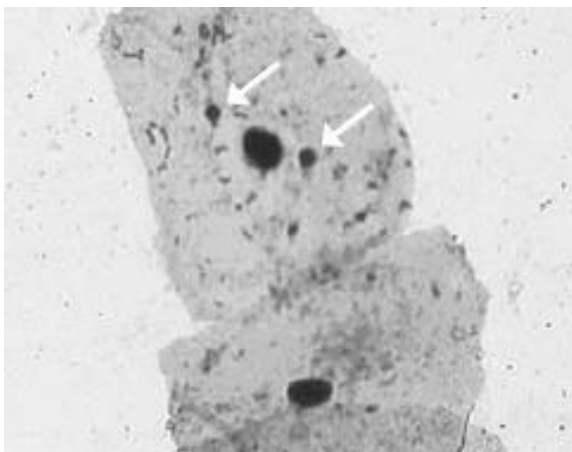


aneurogênicos (interferem no fuso mitótico) durante a mitose e meiose, são responsáveis pela origem das aberrações cromossômicas estruturais e numéricas em células somáticas, podendo levar à formação de uma neoplasia (SCHMID, 1975; CARRARD *et al.*, 2007; RAMIREZ; SALDANHA, 2002).

O epitélio bucal está em constante contato com agentes ambientais (genotóxicos), é um sítio alvo importante para substâncias tóxicas inaladas ou ingeridas. Quando as células basais do epitélio bucal estão expostas a esses agentes, podem ocorrer danos genéticos, incluindo a formação do micronúcleo. Como essas células apresentam um período de renovação de 25 dias, a formação do MN deve ser considerado um dano agudo e local (CARRARD *et al.*, 2007).

O teste de Micronúcleos em Células Esfoliativas Orais (CEO) também é um dos métodos que podem ser utilizados para detectar danos ao DNA, instabilidade cromossômica, morte celular e o potencial regenerativo do tecido bucal humano. Considerado pouco invasivo, rápido, fácil contagem, baixo custo e sensibilidade elevada, especialmente quando comparado com estudos em amostras sanguíneas para linfócitos ou biópsia tecidual. No entanto, os fatores de confusão como idade, gênero, tabaco, consumo de álcool, dieta e estilo de vida devem ser analisados (HOLLAND *et al.*, 2008; THOMAS; FENECH, 2011). Existe uma grande variação interindividual (de até 17 vezes) na ocorrência de MNs, que pode ser devido a fatores genéticos ou ação de agentes genotóxicos não identificados (STICK; ROSIN, 1983).

Uma das técnicas para identificação de Micronúcleos que vem sendo bastante utilizadas é a coloração de May-Grünwald/Giemsa (MGG), pois apresenta uma boa visualização do núcleo, conforme Figura 3 (NERSESYAN *et al.*, 2006).



**Figura 3.** Célula bucoepitelial com presença de micronúcleos (flechas). Coloração de Giemsa 5% (DOMÍNGUEZ ODIO *et al.*, 2006)

O resultado dos testes de MNs pode ser expresso pelo número total de MNs por células avaliadas por indivíduo, pela frequência de células micronucleadas ou pela média de MNs por célula (CARRARD *et al.*, 2007).


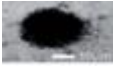



### 2.6.2 Ensaio de Cometa

O ensaio de cometa (EC), ou eletroforese em gel de célula única, é um método de estudo genotóxico rápido, sensível e eficiente utilizado para quantificar lesões e detectar os efeitos de reparo no DNA de células individualizadas. Essa metodologia apresenta a vantagem de utilizar um pequeno número de células que não necessariamente estejam em divisão e poder detectar pequenos danos ao DNA (SILVA, 2007; SCHERER; STROHSCHOEN, 2013).

As células são englobadas em gel e espalhadas sobre uma lâmina, onde são submetidas a uma corrente elétrica que age como uma força proporcionando a migração dos segmentos de DNA livres, resultantes de quebras, para fora do núcleo. Após a eletroforese, as células que apresentam um núcleo redondo são identificadas como normais, sem danos detectáveis no DNA. As células que apresentarem uma

cauda, similar a um cometa, formada pelos fragmentos de DNA, são consideradas células lesadas. Esses fragmentos podem ter diferentes tamanhos, e estar ou não associada ao núcleo. O tamanho dessa cauda é proporcional à dimensão do dano que foi causado, porém a simples visualização do cometa já pode significar que houve danos ao DNA, podendo ser quebras de fita simples, duplas, *crosslinks*, sítios de reparo por excisão e/ou lesões álcali-lábeis, conforme Tabela 3. A medida do comprimento da cauda pode ser através de um ocular de medidas ou classificar visivelmente, em diferentes níveis de dano, obtendo um valor arbitrário que expresse o dano geral sofrido pelas células (VILLELA et al., 2006; SILVA, 2007; SCHERER; STROHSCHOEN, 2013).

**Tabela 3.** Tabela de classificação de imagens das células cometas observadas.

Imagem Observada	Cauda/Cabeça	Classes de Danos
	Sem cauda	0
	$\leq 1$	1
	1 – 2	2
	$\geq 3$	3
	Sem cabeça	4

Fonte: (VILLELA *et al.*, 2006).

Diversos autores estão desenvolvendo protocolos e aperfeiçoando a técnica, que teve o início com a metodologia de eletroforese do DNA em micro-gel

(OSTLING; JOHANSON, 1984), e atribuído maior sensibilidade com o uso de solução alcalina (SINGH *et al.*, 1988).

### **2.6.3 Estresse Oxidativo**

O oxigênio é uma molécula fundamental para a vida, componente essencial para o metabolismo celular, porém altamente reativo e qualquer situação que ocorra consumo em excesso (exercício aeróbico, fosforilação oxidativa, NADP(H) e xantina oxidase) pode levar à produção de radicais livres (RL) (VIADA PUPO *et al.*, 2017).

Os radicais livres cujo elétron desemparelhado encontra-se centrado nos átomos de oxigênio ou nitrogênio são denominados de espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN). Quando em excesso apresentam efeitos prejudiciais, como a peroxidação dos lipídios de membrana e agressão às proteínas dos tecidos e das membranas, às enzimas, carboidratos e DNA, podendo desencadear diversas patologias como o câncer (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006; BARBOSA *et al.*, 2010; DE OLIVEIRA; SCHOFFEN, 2010; GOUVEIA; LIMA, 2017).

A geração dos radicais livres (RL) é um processo contínuo e fisiológico, cumprindo importantes funções biológicas. Os mediadores atuam transferência de elétrons em várias reações bioquímicas, pois são substâncias químicas contendo um ou mais elétrons desemparelhados nas suas camadas de valência, altamente instáveis, com tempo de meia vida curta e com alta reatividade. Os RL podem ser gerados no citoplasma, mitocôndrias ou na membrana, onde seu alvo celular (proteínas, lipídios, carboidratos e DNA) está relacionado com seu sítio de formação. Sua produção em proporções adequadas, possibilita a geração de adenosina trifosfato ou ATP (energia), porém quando excessiva, ocorre um desequilíbrio entre as moléculas oxidantes e as de defesa antioxidantes, resultando em danos celulares

chamado de estresse oxidativo (HALLIWELL; WHITEMAN, 2004; BARBOSA et al., 2010; VIADA PUPO et al., 2017).

O estresse oxidativo ocorre quando a produção de radicais livres aumenta até o ponto onde o sistema antioxidante celular não consegue remover ou neutralizar tudo que é produzido. Uma das consequências é a oxidação dos ácidos graxos poli-insaturados das membranas celulares, ou seja, a peroxidação lipídica que provoca danos e impede a passagem de nutrientes (proteínas e glicose) e diminui a capacidade de reação do sistema imunológico. Esse estresse é acompanhado do aumento das defesas antioxidantes enzimáticas, porém, quando há produção de uma grande quantidade de RL pode desencadear danos e morte celular (GÓMEZ-OLIVÁN et al., 2014; BARBOSA et al., 2010).

O organismo possui proteção antioxidante composta por 3 sistemas enzimáticos como a *superóxido dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), a *glutathione peroxidase* (GSH-Px) oxida a *glutathione* reduzida (GSH), *paraoxonase 1* (PON-1), conforme Tabela 4, não enzimáticos, como endógenas (bilirrubina, ácido úrico, glutathione, vitaminas (C e E), polifenóis, micronutrientes como o selênio) e exógenas (medicamentos que diminuem a inflamação como estamina, anti-inflamatórios, precursores da glutathione, como a N-acetilcisteína) (BARBOSA et al., 2010; E OLIVEIRA; SCHOFFEN, 2010, BIRBEN et al., 2012),

**Tabela 4.** Sistemas enzimáticos antioxidantes conforme sua ação biológica e seus sítios de ação

Enzima (sigla)	Ação biológica	Locais
Superóxido dismutase (SOD)	Catalisa a desmutação do O <sub>2</sub> <sup>·-</sup> , convertendo-o em H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Abundante nas células aeróbicas
Catalase (Cat)	Catalisa a água e oxigênio para formação de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Eritrócitos e baço, rins dos mamíferos e fígado
Glutaciona peroxidase (GSH-Px)	Catalisa a redução do H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> e peróxidos orgânicos para o seu álcool	Citosol
Glutaciona redutase (GSH-Rd)	Mantêm o sistema de proteção celular íntegro através da redução da forma oxidada (GSSG) para a forma reduzida (GSH)	Fígado e linfonodos

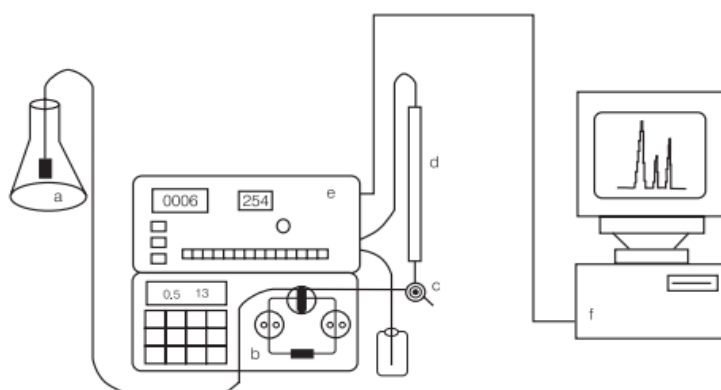
Fonte: (DE OLIVEIRA; SCHOFFEN, 2010)

#### 2.6.4 Método de Quantificação

A cromatografia é um método analítico e quantitativo, considerada uma forma de análise muito importante, por ser facilmente adaptável a diversas moléculas e íons, ser rápida, prática e precisa. Envolve uma série de processos físico-químicos de separação de misturas em função de suas características moleculares e se destaca pela facilidade em efetuar não apenas a separação, mas também identificação e quantificação das espécies químicas, sozinha ou combinada com outros métodos de análise. Assim, é fundamentada na migração diferencial dos componentes de uma mistura, que ocorre devido a diferentes interações, entre duas fases imiscíveis, a fase móvel e a fase estacionária pelo estado físico da fase móvel pode ser classificada em: cromatografia gasosa, cromatografia líquida e cromatografia supercrítica (PÉREZ, 1977; VIEIRA, 1998; METROPOLITANA, 2007).

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE; em inglês: *High performance liquid chromatography*, HPLC) é uma das principais técnicas utilizadas na análise de

compostos não voláteis e/ou termicamente instáveis. Este método é capaz de separar e analisar quantitativamente vários compostos da amostra em poucos minutos, com alta resolução, eficiência e sensibilidade. O HPLC é uma excelente técnica de separação, porém quando a análise qualitativa (confirmação da identidade química) também é necessária, pode ser acoplada à espectrometria de massas (MS). Esse acoplamento dá origem a uma ferramenta analítica versátil e de grande potencial na análise qualitativa e quantitativa: a cromatografia líquida de alta eficiência com espectrometria de massas (CLAE-MS), conforme Figura 4 (PÉREZ, 1977; VIEIRA, 1998; LANÇAS, 2013).



**Figura 4.** Equipamento básico de CLAE. a) reservatório da fase móvel; b) bomba de alta pressão; c) válvula de injeção; d) coluna; e) detector e f) registrador (VIEIRA, 1998).

## 2.7 EVIDÊNCIAS DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL NA SAÚDE DOS TRABALHADORES

A primeira evidência documentando a exposição ocupacional em enfermeiras envolvidas no preparo de medicamentos antineoplásico foi desenvolvido por Falck e colaboradores. Demonstrou através da análise de urina, que o risco aumenta

conforme o tempo de exposição dos trabalhadores, considerando assim, a importância do revezamento semanal entre os trabalhadores (FALCK *et al.*, 1979).

Desde então, vários estudos para o monitoramento da exposição ocupacional de trabalhadores envolvidos na manipulação e administração de medicamentos antineoplásicos estão sendo desenvolvidos (BERNABEU-MARTÍNEZ *et al.*, 2018). Aberrações cromossômicas e ensaio de micronúcleos nos danos no genoma em linfócitos de sangue periférico em farmacêuticos e enfermeiros diretamente relacionados com o tempo de exposição do trabalhador foram evidenciados, demonstrando que o manuseio de antineoplásicos sem devidas precauções causa risco genotóxico, colocando a necessidade de biomonitoramento regular em indivíduos expostos (EL-EBIARY *et al.*, 2013). Em estudo multicêntrico foram comprovados aumento na frequência dos micronúcleos em enfermeiros em relação ao grupo controle (MORETTI *et al.*, 2015).

Uma revisão sistemática e metanálise, identificou e analisou o uso do ensaio do micronúcleo em bloco de citocinese de linfócitos (L-CBMN) como biomarcador de risco genotóxico em profissionais de saúde expostos à medicamentos antineoplásico. Foram analisados 24 estudos, publicados de 1988 a 2015, medindo MN em linfócitos do sangue periférico em profissionais de saúde ocupacionalmente expostos. Em 15 desses 24 (62,5%), as frequências de MN aumentadas foram reconhecidas em indivíduos expostos em comparação com os controles. Em 16 dos 24 (66,6%), pelo menos um outro biomarcador de genotoxicidade, além do ensaio L-CBMN, foi empregado para o monitoramento do efeito biológico. Em diversas análises, também foi realizado o teste de micronúcleo em células bucais esfoliadas. Outros estudos concentraram-se em parâmetros de genotoxicidade, tais como trocas de cromátides irmãs (3 estudos), aberrações cromossômicas (6



estudos) ou dano primário ao DNA investigado pelo ensaio cometa (7 estudos) (VILLARINI *et al.*, 2016).

Revisão sistemática e metanálise com 26 estudos corroboram com esses achados (GIANFREDI *et al.*, 2017). Metanálise selecionou através de rigorosos critérios de inclusão, 17 estudos, mostrando que o nível de aberrações cromossômicas foram significativamente maiores que os controles em dia normal de trabalho, sugerindo limitar ao máximo a exposição desses profissionais aos antineoplásicos, tanto quanto possível (ROUSSEL *et al.*, 2017).

O risco genotóxico em profissionais farmacêuticos e enfermeiros que trabalham com medicamentos antineoplásico foi avaliado em hospital universitário de Porto Alegre, sul do Brasil, demonstrando aumento significativo na frequência de micronúcleos sem correlação com a idade, sexo, hábitos de fumo e álcool. As frequências de pontes dicêntricas e anomalias de fuso sugerem ação de clastogênicos nesse grupo (MALUF; ERDTMANN, 2000). Outro estudo com micronúcleos em células bucoepiteliais no qual cerca de 70% dos profissionais não usavam máscara protetora e 83% estavam expostos diretamente a agentes químicos demonstrou haver lesões citogenotóxicas, não havendo também correlação com idade ou hábitos (DOMÍNGUEZ ODIO *et al.*, 2006).

MORETTI *et al.* (2015) descreve o seu estudo multicêntrico envolvendo cinco hospitais do norte e centro da Itália, demonstrou aumento na frequência dos micronúcleos e aberrações cromossômicas em linfócitos de sangue periférico e detecção de resíduos de ciclofosfamida na urina em enfermeiros em relação ao grupo controle (MORETTI *et al.*, 2015). Dano citogenético nos linfócitos de sangue periférico, em estudo com 71 enfermeiras e 10 farmacêuticos expostos comparados a 74 profissionais no grupo controle pareado. Foi analisado aberrações

cromossômicas, troca de cromátides irmãs, aumento de micronúcleos (MAHMOODI *et al.*, 2017).

Outros estudos têm demonstrado aumento de micronúcleos em farmacêuticos e enfermeiros responsáveis pelo preparo e administração de antineoplásico (HOLLAND *et al.*, 2008; REKHADEVI *et al.*, 2007; THOMAS; FENECH, 2011; DOMÍNGUEZ ODIO *et al.*, 2006; MORETTI *et al.*, 2015; EL-EBIARY; ABUELFADL; SARHAN, 2013; LADEIRA *et al.*, 2014). No entanto, estudo na Itália não demonstrou aumento estatisticamente significativo em MN em sangue periférico (VILLARINI *et al.*, 2012).

Revisão sistemática (15 estudos elegíveis) e metanálise (14 estudos elegíveis) concluiu que uma mistura de parâmetros pessoais, variáveis metodológicas e características de exposição, podem ser responsáveis por dados heterogêneos de estudos de ensaios de cometas e que interferem nos resultados conclusivos. A falta de medidas quantitativas de exposição ambiental e variação nos protocolos dos ensaios entre os estudos são obstáculos importantes para análise dos resultados (ZARE SAKHVIDI *et al.*, 2016).

Buschini *et al.* (2013) avaliaram danos no DNA em glóbulos brancos de 63 enfermeiros que manipulam drogas antineoplásicas em cinco hospitais italianos e 74 controles, usando a versão alcalina do ensaio em leucócitos. Para detectar dano oxidativo do DNA e lesões especificamente, o ensaio Cometa/ENDO III e o ensaio Cometa/araC foram realizados em leucócitos e linfócitos, respectivamente. Apenas em linfócitos isolados tratados com araC, apresentou valor médio significativamente menor para a porcentagem de DNA na cauda do cometa, nos expostos em relação ao controle, sugerindo uma exposição crônica potencial a drogas antineoplásicas (BUSCHINI *et al.*, 2013).

Estudo caso-controle conduzido na região central da Itália, com 52 farmacêuticos e enfermeiros, demonstrou que a extensão do dano primário ao DNA, conforme avaliado pelo ensaio do cometa, foi significativamente aumentada no pessoal exposto em relação aos controles correspondentes, e por outro lado, não foi observado diferença significativa na frequências de micronúcleos entre os grupos (MORETTI *et al.*, 2013).

As técnicas de ensaio de cometa (EC) e cromatografia gasosa (CG-MS) foram utilizadas no estudo em um hospital no centro da Itália, encontrando dano primário no DNA de leucócitos de sangue periférico significativamente aumentado em enfermeiros expostos comparado com o grupo controle, e níveis detectáveis de ciclofosfamida nas amostras de urina pós turno de trabalho em 7 (17,5%) desses profissionais (VILLARINI *et al.*, 2011).

A genotoxicidade e o stress oxidativo em farmacêuticos e enfermeiros envolvidos no manuseio de antineoplásicos foi maior em comparação ao grupo controle. O estudo demonstrou aumento nos níveis de danos no DNA e stress oxidativo, através dos parâmetros utilizados, (ROMBALDI *et al.*, 2009). Outro estudo demonstrou lesão no DNA detectada por ensaio cometa, mutações, geralmente avaliadas por linfócitos do sangue periférico (SUSPIRO; PRISTA, 2011; ROMBALDI *et al.*, 2009).

Em um estudo caso-controle, multicêntrico em hospitais no México, o stress oxidativo foi medido através de marcadores bioquímicos, em enfermeiras que trabalhavam sem proteção individual, apresentando níveis relativamente maiores (GÓMEZ-OLIVÁN *et al.*, 2014). Porém, em outro estudo na Índia, nem todos os marcadores de stress Oxidativo, estavam aumentados em 60 enfermeiras que

manipulavam e administravam medicamentos antineoplásicos sem proteção individual (MAHBOOB *et al.*, 2012).

Estudo de caso-controle realizado com enfermeiras no sul da Índia, avaliou por ensaio de cometa, teste de micronúcleos (plasma e epitélio bucal), e Ciclofosfamida na urina em Cromatografia Gasosa com espectrometria de massas (CG-MS), demonstrou contaminação significativa no grupo exposto em relação ao controle (REKHADEVI *et al.*, 2007).

Pesquisa realizada em um hospital na Itália, detectou aumento significativo de aberrações cromossômicas e não demonstrou diferenças significativas no ensaio de cometa em linfócitos de enfermeiros e técnicos de farmácia em relação ao grupo controle. Enquanto o mesmo teste de micronúcleos com células bucais esfoliadas encontrou valores mais altos em enfermeiros que administram drogas antineoplásicas do que técnicos de farmácia. Na análise de urina foi observado a presença do metabolito 5-fluorouracil  $\alpha$ -F- $\beta$ alanina em concentrações significativas apenas em 3 de 25 enfermeiros. No monitoramento de contaminação de superfície mostrou presença de níveis detectáveis de Ciclofosfamida, I-fosfamida e Fluorouracil (CAVALLO *et al.*, 2005), e em 10 farmácias hospitalares na Espanha, detectou em Cabine de Segurança Biológica e pisos na frente da cabine, resíduos dos mesmos medicamentos (VALERO-GARCÍA *et al.*, 2018). Revisão na literatura selecionando treze estudos realizados em farmácias em cinco continentes, a área de maior quantidade de resíduos encontrados são em cabines e pisos, com diversos medicamentos, sendo a ciclofosfamida a mais frequente, e a utilização de Dispositivos de Sistema Fechado uma forma de reduzir a exposição (LANCHARRO *et al.*, 2016).

A avaliação da contaminação desses trabalhadores está sendo realizada por

diferentes métodos que encontrou a presença de resíduos de diferentes quimioterápicos na urina (TURCI et al., 2006; SOTTANI et al., 2010; SUGIURA et al., 2011).

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detecção por ultravioleta (CLAE-UV) é um dos métodos muito utilizados para determinação de fármacos citotóxicos no ambiente e em fluidos corporais (LARSON; KHAZAELI; DILLON, 2003). Estudo analisou além da contaminação nas superfícies da cabine de segurança biológica, a excreção na urina de Ciclofosfamida e I-fosfamida em farmacêuticos e enfermeiros em hospital no Japão, não detectando em todas as amostras (MAEDA *et al.*, 2010). Outro estudo, utilizando Cromatografia Líquida acoplada com espectrometria de massa (MS/MS), analisou a presença de Gencitabina, Ciclofosfamida e I-fosfamida, e não detectou concentrações desses fármacos na urina de farmacêuticos e enfermeiros, entretanto apresentou 54% de resíduos desses fármacos e 19% de contaminação de Ciclofosfamida nas superfícies encontradas na farmácia e enfermagem (SOTTANI *et al.*, 2012). Outro estudo multicêntrico (66 centros) no Canadá, encontrou 43,4% positivas para ciclofosfamida, 13,2% para ifosfamida e 6,9% para o metotrexato de resíduos em superfícies na farmácia e nas unidades de enfermagem, pela técnica com Cromatografia com espectrometria de massa (ROLAND; CARON; BUSSIÈRES, 2017).

A detecção através de Cromatografia líquida de alta eficiência com espectrometria de massas (CALE-MS), de resíduos de Ciclofosfamida na urina de trabalhadores com diferentes atividades (farmacêuticos, enfermeiros, médicos, nutricionistas, auxiliares de farmácia e enfermagem, voluntários) e exposição aos antineoplásicos, encontrou níveis maiores que o limite de detecção em 55% do

grupo exposto (HON *et al.*, 2015). Em outro estudo também foi detectado resíduos de Ciclofosfamida e seus metabólitos em urina de trabalhadores (KASEL *et al.*, 2004).

Estudo de validação do método bioanalítico por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência/Ionização por *electrospray* com Espectrometria de massas (CLAE/ESI-MS/MS), na determinação simultânea de Ciclofosfamida, I-fosfamida, Doxorubicina, Epirubicina e Daunorubicina, em análise de amostras de urina de trabalhadores farmacêuticos e enfermeiros expostos aos medicamentos, demonstrou ser um método adequado pela sua seletividade e linearidade para o monitoramento da exposição ocupacional (SOTTANI *et al.*, 2008).

O método de CLAE foi utilizado para determinar a concentração de Gencitabina e seu metabólito no plasma humano, sendo efetivamente aplicado para estudos de farmacocinética em pacientes chineses submetidos a tratamento quimioterápico (ALCÂNTARA *et al.*, 2009).

Estudo piloto de monitoramento biológico realizado em um hospital no Canadá, avaliou na urina coletada no final de turno de trabalho durante a semana, de farmacêuticos, técnicos em farmácia e enfermeiros, a presença de Ciclofosfamida, I-fosfamida, Metotrexato e Alfa-fluoro-alanina (principal metabólito urinário do 5-Fluorouracil), em UHPLC-MS/MS. Não foi detectável concentrações de nenhum dos fármacos avaliados na urina, o que sugere a boa aderência aos equipamentos de proteção recomendadas para as atividades (POUPEAU *et al.*, 2017). Outro estudo realizado em hospital na Itália, também não encontrou resíduos Ciclofosfamida, I-fosfamida, Cisplatina e  $\alpha$ -Fluoro- $\beta$ -alanina na urina de trabalhadores expostos, porém encontrou resíduos em superfícies nas áreas de trabalho (DUGHERI *et al.*, 2018). Em outra instituição da Itália, encontrou resíduos

de I-rinotecano, dos oito medicamentos analisados em UHPLC-MS/MS em amostras de sangue e urina (IZZO *et al.*, 2018), e de 10% de resíduos de Fluorouracil em urina de trabalhadores (DHERSIN *et al.*, 2018). Outra validação do método pela determinação do  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (AFBA), metabólito do Fluorouracil e Capecitabina (SOTTANI *et al.*, 2018). Esse método viabiliza a oportunidade de analisar fármacos de uma ampla faixa de pesos moleculares, como demonstrado na análise de treze antineoplásicos (FABRIZI; FIORETTI; MAINERO ROCCA, 2016).

Uma revisão nas metodologias em HPLC-MS/MS conclui ser um método sensível e específico para determinação de Ciclofosfamida e Doxorrubicina, entre outros fármacos antineoplásicos estudados, em fluidos corporais (MATHIAS; CONNOR; B'HYMER, 2017). Doxorrubicina foi o parâmetro para quantificação em superfície e urina de trabalhadores, no Japão, e não foi encontrado resíduos na urina, porém em dose baixa em superfícies (MATSUMOTO *et al.*, 2010). No entanto, em outro estudo, 29% de  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina foi detectado em urina de trabalhadores expostos (NDAW *et al.*, 2010).

## 2.8 EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO COLETIVA E INDIVIDUAL

Os medicamentos considerados citotóxicos e que apresentarem riscos ocupacionais, devem ser manipulados por profissionais qualificados, levando em consideração a combinação de técnicas rígidas no manuseio e a utilização de equipamentos de proteção coletivo (EPC) e individual (EPI), garantindo dessa forma a proteção pessoal, da equipe e do ambiente (NIOSH, 2004; BRASIL, 2004; BRASIL, 2005; ISOPP, 2007; POWER; COYNE; HAWKINS, 2018; ASPH, 2006; YODAIKEN; BENNETT, 2019).

(*International Society of Oncology Pharmacy Practitioners – ISOPP*), em 2007 estabeleceu níveis hierárquicos das medidas de proteção utilizadas no preparo dos quimioterápicos antineoplásicos. Redimensionou a importância do treinamento, educação continuada e o uso de EPIs (ISOPP, 2007).

## 2.8.1 Equipamento de proteção Coletiva (EPC)

### 2.8.1.1 Cabine de Segurança Biológica (CSB)

De acordo com os manuais e portarias vigentes, o preparo de antineoplásicos deve ser realizado em área especial, estruturada e construída para essa finalidade (BRASIL, 2002). Toda a manipulação deve ocorrer em Cabine de Segurança Biológica (CSB), classe II, tipo B2, indicada para a manipulação de produtos de alta toxicidade. Possui filtro de ar particulado de alta eficiência (HEPA, *High Efficiency Particulate Air*), que retira do ar partículas, assim como microrganismos. Tem 100% de exaustão externa, garantindo a proteção pessoal e ambiental (Figura 5). Deve ser certificada periodicamente e qualquer interrupção no seu funcionamento, implica na paralização imediata das atividades de preparo (BRASIL, 2004; NIOSH, 2004; BRASIL, 2005; YODAIKEN; BENNETT, 2019).



**Figura 5.** Cabine de Segurança Biológica (CSB), classe II, tipo B2 (NESS, 2018).



### 2.8.1.2 Chuveiro e lava-olhos

Na central de manipulação de medicamentos antineoplásico, é obrigatório ter chuveiro e lava-olhos para uso em caso de ocorrência de acidentes (Figura 6). Devem estar na sala que antecede a sala de manipulação e ser verificados quanto a sua funcionalidade semanalmente (BRASIL, 2004; BRASIL, 2005).



**Figura 6.** Chuveiro e lava-olhos (NESS, 2018)

### 2.8.2 Equipamentos de Proteção Individual (EPIs)

O Equipamento de Proteção Individual é definido pela Norma Regulamentadora (NR) nº 06 (NR-06) do Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) como sendo: *“todo dispositivo ou produto, de uso individual utilizado pelo trabalhador, destinado à proteção de riscos suscetíveis de ameaçar a segurança e a saúde no trabalho”*. Esses são responsáveis pela proteção e integridade do indivíduo com o intuito também de minimizar os riscos ambientais do ambiente de trabalho e promover a saúde, bem estar e evitar os acidentes e doenças ocupacionais (BRASIL, 2015).

A correta seleção e utilização de EPI é necessário tanto para garantir a

esterilidade do produto final como para proteger o operador. Os EPIs devem ser usados para proteger o profissional durante a reconstituição de citotóxicos e durante todas as outras atividades onde possam entrar em contato com esses medicamentos. As atividades podem incluir a abertura embalagens, manipulação frascos ou produto acabado, rotulagem ou a eliminação de resíduos (ISOPP, 2007).

Dessa forma, equipamentos de proteção individual devem ser utilizados por todos os profissionais envolvidos no manuseio de medicamentos citotóxicos, tanto no preparo quanto na administração. Os EPIs são: Macacão ou avental impermeável, luva cirúrgica, gorro, proteção respiratória, proteção ocular e propés (Figura 7) (BRASIL, 2004; BRASIL, 2005). Segundo a NR do Ministério do Trabalho nº 32 (NR 32), os EPIs devem ser padronizados, sendo vedado o início do preparo sem o uso dos mesmos (BRASIL, 2005).



**Figura 7.** Paramentação na manipulação de medicamentos antineoplásico (NESS, 2018)

#### 2.8.2.1 Macacão ou avental impermeável

O macacão ou avental longo é descartável e de uso restrito à área de manipulação, com baixa liberação de partículas, baixa permeabilidade, frente

fechada, com mangas longas e punho justo. Deve ser utilizado por todos os profissionais que estão envolvidos diretamente no manuseio dos medicamentos citotóxicos. Após a utilização deve ser descartada em recipientes de resíduos tóxicos, em sacos de cor laranja. Se for reutilizado no dia ou durante a semana, esse deve ser guardado em recipiente fechado, exclusiva para esse material (BRASIL, 2004; BRASIL, 2005).

#### 2.8.2.2 Luva cirúrgica

As luvas devem ser utilizadas sempre ao manusear embalagens, caixas e frascos de medicamentos citotóxicos. Na manipulação, o farmacêutico deve usar dois pares de luva cirúrgica estéril e sem talco, trocadas a cada 1h ou sempre que sua integridade esteja comprometida (ASPH, 2006; BRASIL, 2004). O Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional (NIOSH, *National Institute for Occupational Safety and Health*) recomenda a utilização de dois pares de luvas de procedimento ao manusear embalagens e frascos e na administração dos medicamentos pela enfermagem (NIOSH, 2004).

#### 2.8.2.3 Proteção respiratória

A proteção respiratória é de uso obrigatório na manipulação dos medicamentos citotóxicos e deve ser tipo PFF2/N95, possuir filtro de partículas de até 0,2 $\mu$ m, tipo HEPA, e ser ajustado perfeitamente ao rosto do operador, cobrindo adequadamente o nariz e boca. Pode ser utilizado o modelo de uso descartável ou o semifacial com filtro duplo trocados periodicamente. O uso de respirador descartável também é recomendado na administração dos medicamentos. As máscaras tipo

cirúrgica não são recomendadas por não oferecer proteção adequada, pois não possuem poder de retenção de aerossóis (BRASIL, 2004, ISOPP, 2007).

#### 2.8.2.4 Proteção Ocular

O protetor ocular deve ser recomendado em locais que apresentam risco de respingo de medicamentos citotóxicos e deve ter proteção com barreira lateral (BRASIL, 2004; BRASIL, 2005; ISOPP, 2007).

#### 2.8.2.5 Gorro

O Gorro deve ser descartável e tem como finalidade evitar queda de cabelo nas áreas da central de preparo (ISOPP, 2007).

#### 2.8.2.6 Propés

Os propés devem ser restritos para áreas fechadas, podendo ser descartável, utilizado sobre o calçado fechado ou bota antiderrapante (BRASIL, 2005; ISOPP, 2007).

### 2.9 DISPOSITIVO DE SEGURANÇA EM SISTEMA FECHADO (DSSF)

Os Dispositivos de Segurança em Sistema Fechado (DSSF) tem a finalidade de prevenir a liberação dos fármacos para o ambiente durante a preparação e a administração, pois é dotado de uma câmara de expansão, que equaliza a pressão e evita a formação de aerossóis (Figura 8) (MARTINS; ROSA, 2004). Além disso,

diminui a ocorrência de acidentes punctórios e o derramamento de quimioterápicos durante o processo de manipulação. Os DSSF são conectados nas seringas, frascos e equipos (conexão Luer-lok) eliminando dessa forma o uso de agulhas (SESSINK et al., 2011; CLARK; SESSINK, 2013).

A manipulação dos medicamentos usando a técnica clássica de seringa e agulha geralmente resulta em contaminação. Tem sido observado gotas, vazamento da tampa de borracha butílica após múltiplas punções, resultante do aumento da pressão dentro dos frascos dos medicamentos, e a geração de aerossóis na retirada da agulha dos frascos ou na aferição da dose com a retirada do ar da seringa (ISOPP, 2007).

Segundo a NR-32 do Ministério do Trabalho de 16/11/2005, as instituições de saúde devem: *“fornecer aos trabalhadores dispositivos de segurança que minimizem a geração de aerossóis e a ocorrência de acidentes durante a manipulação, administração, transporte, e descarte de medicamentos antineoplásico”* (BRASIL, 2005).

Estudos têm sido realizados no sentido de demonstrar o impacto e a eficiência desses dispositivos quando comparados com a utilização de agulhas para diluição e reconstituição dos medicamentos. Os resultados encontrados, através de diferentes técnicas utilizadas, tem demonstrado uma redução na contaminação de superfícies com diminuição da exposição ocupacional e da contaminação ambiental (MARTINS; ROSA, 2004; NESS et al., 2016; CELANO et al., 2019).

Estudo realizado em hospital no sul do Brasil, encontrou através da técnica de Cromatografia líquida de alta eficiência com ultravioleta (HPLC-UV), quantidade de resíduos de Gencitabina em superfícies de frascos, luvas, seringas e campo de trabalho após manipulação, utilizando método padrão de preparo com agulhas e o

uso de DSSFs. Demonstrou a redução na quantidade de resíduos quando manipulado com DSSFs, porém não sua eliminação total em algumas das amostras, afirmando a importância também da utilização concomitante de EPCs e EPIs. O estudo também encontrou 16% de contaminação com resíduos em frascos intactos, o que reforça a importância da utilização de luvas ao abrir as caixas de medicamentos (NESS *et al.*, 2016).



**Figura 8.** Dispositivo de Segurança em Sistema Fechado (NESS, 2018).

## 2.10 MANIPULAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

A preparação dos medicamentos citotóxicos, assim como outras preparações estéreis, necessita de cuidados especiais, de modo a minimizar os riscos de contaminação microbológica, de partículas e de contaminação por pirogênios. Além da proteção do produto final, devido às suas características, as instalações para a manipulação estéril de medicamentos citotóxicos devem garantir ainda a proteção do manipulador e do ambiente, sendo por isso necessário recorrer a medidas de proteção adicionais. A Administração de Saúde Ocupacional (OSHA, *Occupational Safety and Health Administration*), foi o primeiro órgão a fazer recomendações sobre a manipulação segura com agentes antineoplásicos em 1986 (OSHA, 1985; ISOPP, 2007; NIOSH, 2004; ASPH, 2006).

Os medicamentos antineoplásico devem ser preparados em área exclusiva e

com acesso restrito aos profissionais diretamente envolvidos. A área deve dispor no mínimo de: vestiário de barreira com dupla câmara, sala de preparo dos quimioterápicos, local destinado para as atividades administrativas e local de armazenamento exclusivo para estocagem, segundo padrões (BRASIL, 2004; BRASIL, 2002).

O Conselho Federal de Farmácia (CFF), em sua Resolução nº 288/1996, determina ser atribuição privativa do farmacêutico a competência para o exercício da atividade de manipulação de drogas antineoplásicas e similares nos estabelecimentos de saúde. Em 2012, através da Resolução nº 565/2012, complementa a Resolução nº 288/1996, definindo atribuição exclusiva nos estabelecimentos de saúde públicos e privados (CFF - CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA., 2012).

Os quimioterápicos devem ser manipulados pelo farmacêutico em áreas com controle de engenharia, qualidade e controles ambientais, para assegurar a esterilidade do produto final e a segurança dos manipuladores, com o uso obrigatório de EPIs e EPCs (ASPH, 2006; ISOPP, 2007; EASTY et al., 2015).

O preparo dos medicamentos antineoplásico deve seguir as boas práticas de manipulação, programas de comunicação de risco, treinamento de pessoal, controle de derramamento e vigilância médica. Todas as etapas do processo do manuseio dos medicamentos, que inclui desde o recebimento até administração no paciente, devem seguir as normas e resoluções nacionais vigentes e as diretrizes internacionais definidas por especialistas e estudos em diferentes sociedades e organizações internacionais (BRASIL, 2004; BRASIL, 2007; BRASIL, 2002; BRASIL, 2005; ISOPP, 2007; OSHA, 1985; NIOSH, 2004; ASPH, 2006; BERGSBAKEN et al., 2018; MEKOBA et al., 2018)

### 3 JUSTIFICATIVA

Os medicamentos antineoplásicos por apresentarem características de toxicidade, como carcinogenicidade, teratogenicidade, mutagenicidade, genotoxicidade em diferentes graus e intensidades são considerados perigosos e de risco aos profissionais responsáveis pelo seu manuseio. O manuseio desses medicamentos acontece desde sua produção, distribuição, estocagem, preparo e fracionamento de doses, administração, destino dos resíduos, de secreções e excretas dos pacientes. Desta forma, diversos profissionais estão expostos a possibilidade de contaminação e suas consequências. A contaminação pode ocorrer pelo contato através da pele, membranas e mucosas, inalação de aerossóis acarretando danos imediatos ou tardios aos trabalhadores.

Diferentes estudos têm salientado as causas que podem levar a contaminação e aumento da exposição dos profissionais que estão em contato diário a esses medicamentos, como as práticas exercidas em relação às normas preconizadas por diretrizes, treinamento, o conhecimento ou desconhecimento dos riscos e às medidas de segurança no trabalho por parte dos trabalhadores, bem como, o fornecimento insuficiente ou inadequado dos equipamentos de proteção.

A constante exposição e o aumento do número de profissionais envolvidos no manuseio de medicamentos citotóxicos, são assuntos em voga e de grande importância, assim, estudos nesta área auxiliam na monitorização e seleção de melhores técnicas e de dispositivos que visam a segurança dos envolvidos neste processo.



## 4 HIPÓTESES

Hipótese nula: Os profissionais expostos aos medicamentos antineoplásicos não tenham contaminação por esses agentes, visto estarem com equipamentos de proteção individual e coletivo.

Hipótese alternativa: Os profissionais expostos mesmo estando com equipamentos de proteção individual e coletivo tenham contaminação pelos agentes antineoplásicos.

## 5 OBJETIVOS

### PRINCIPAL

Demonstrar os efeitos da exposição ocupacional aos medicamentos antineoplásico sobre enzimas oxidantes, desbalanço oxidativo e danos ao DNA, em farmacêuticos, técnicos de farmácia e enfermeiros envolvidos no manuseio desses agentes em um hospital universitário no sul do Brasil.

### SECUNDÁRIOS

- Identificar o estilo de vida e hábitos (fumo, bebida, nutrição), condições de biossegurança (EPI, EPC), idade e tempo de exposição aos fármacos dos profissionais expostos, através de questionário;
- Avaliar o estresse oxidativo em sangue total nos profissionais expostos e controles;
- Determinar dano ao DNA através de ensaio cometa alcalino em sangue total nos profissionais expostos e controles.
- Avaliar a presença de mutações gênicas através da análise de micronúcleos em células da mucosa oral nos profissionais expostos e controles;

## REFERÊNCIAS

ALCÂNTARA, A. M. P. P. *et al.* Liquid chromatographic method for simultaneous determination of five antineoplastic drugs. **Latin American Journal of Pharmacy**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 525–530, 2009.

ASPH. **Guidelines on Handling Hazardous Drugs**. [S. l.: s. n.]

BARBOSA, K. B. F. *et al.* Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. **Revista de Nutricao**, [S. l.], 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: Relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Quimica Nova**, [S. l.], 2006.

BERNABEU-MARTÍNEZ, M. A. *et al.* **Guidelines for safe handling of hazardous drugs: A systematic review**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197172>

BIRBEN, E. *et al.* **Oxidative stress and antioxidant defense**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>

BRASIL. **RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Dispões sobre o Regulamento técnico para o planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físico de estabelecimentos assistenciais de saúde. [S. l.: s. n.]Seção I, p. 1365–1368. Disponível em: [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)MT.1943-5533.0000298](https://doi.org/10.1061/(ASCE)MT.1943-5533.0000298).

BRASIL. RDC nº 220, de 21 de Setembro de 2004. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial da União**, [S. l.], p. 2–7, 2004.

BRASIL. **Portaria nº. 485, de 11 de Novembro de 2005 - NR 32 - Segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde.** [S. l.: s. n.]

BRASIL. RDC nº 67, de 8 de Outubro de 2007. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. **Anvisa**, [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

BRASIL. Norma Regulamentadora nº 6 - Equipamento de Proteção Individual (EPI). Ministério do Trabalho e Emprego. **Portaria MTE n.º 505, de 16 de abril de 2015**, [S. l.], 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

CARRARD, V. *et al.* Teste dos Micronúcleos – Um Biomarcador de Dano Genotóxico em Células Descamadas da Mucosa Bucal Micronucleus Assay – A Biomarker Of Genotoxic Damage In Exfoliated Oral Mucosa Cells. **Revista Faculdade Odontológica Porto Alegre**, [S. l.], v. 48, n. 1/3, p. 77–81, 2007.

CAVALLO, D. *et al.* Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [S. l.], 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2005.07.008>

CDC, C. for D. C. and P.-. NIOSH - List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings: Proposed Additions to the NIOSH Hazardous Drug List 2018. **Federal Register**, [S. l.], 2018.

CELANO, P. *et al.* Safe handling of hazardous drugs: ASCO standards. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01616>

CFF. Resolução nº 288 de 21 de março de 1996. [S. l.], p. 692–693, 1996.

CFF - CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 565 de 6 de dezembro de 2012**. Concessão: 2012.

CLARK, B. A.; SESSINK, P. J. Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, [S. l.], 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155212468367>

COFEN - CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. **Resolução nº 569 de 19 de fevereiro de 2018**. REGULAMENTO TÉCNICO DA ATUAÇÃO DOS PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM EM QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA. [S. l.: s. n.]p. 1–4.

CONNOR, T. H.; MCDIARMID, M. A. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/canjclin.56.6.354>

CONNOR TH, *et al.* NIOSH - List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2014. **Federal Register**, [S. l.], 2014. Disponível em: <https://doi.org/3>

DE OLIVEIRA, M. C.; SCHOFFEN, J. P. F. Oxidative stress action in cellular aging. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, [S. l.], 2010. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/S1516-89132010000600009>

DE SOUZA, C. B. *et al.* Antineoplásicos y riesgos laborales para los enfermeros: una revisión integral/Antineoplásicos e os riscos ocupacionais para os enfermeiros: uma revisão integrativa/Antineoplastic and occupational risks for nurses: an integrative review. **Enfermería Global**, [S. l.], 2015.

DHERSIN, A. *et al.* Biomonitoring of occupational exposure to 5-FU by assaying  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine in urine with a highly sensitive UHPLC-MS/MS method. **Analyst**, [S. l.], 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c8an00479j>

DOMÍNGUEZ ODIO, A. *et al.* Lesiones genéticas y citológicas inducidas por la exposición a químicos en centros de trabajo. **Salud de los Trabajadores**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 51–59, 2006.

DUGHERI, S. *et al.* Analytical strategies for assessing occupational exposure to antineoplastic drugs in healthcare workplaces. **Medycyna Pracy**, [S. l.], 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00724>

EASTY, A. C. *et al.* Safe handling of cytotoxics: Guideline recommendations. **Current Oncology**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. e27–e37, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3747/co.21.2151>

EL-EBIARY, A. A.; ABUELFADL, A. A.; SARHAN, N. I. Evaluation of genotoxicity induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. **Journal of Applied Toxicology**, [S. l.], 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jat.1735>

FABRIZI, G.; FIORETTI, M.; MAINERO ROCCA, L. Dispersive solid-phase extraction

procedure coupled to UPLC-ESI-MS/MS analysis for the simultaneous determination of thirteen cytotoxic drugs in human urine. **Biomedical Chromatography**, [S. l.], 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bmc.3684>

FALCK, K. *et al.* **MUTAGENICITY IN URINE OF NURSES HANDLING CYTOSTATIC DRUGS**. [S. l.: s. n.] Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)91939-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)91939-1)

GIANFREDI, V. *et al.* **Genotoxic risk in nurses handling antineoplastic drugs: Systematic review of literature and meta-Analysis**. [S. l.: s. n.]

GÓMEZ-OLIVÁN, L. M. *et al.* Oxidative Stress Induced in Nurses by Exposure to Preparation and Handling of Antineoplastic Drugs in Mexican Hospitals: A Multicentric Study. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/858604>

GOUVEIA, S. da S.; LIMA, A. A. RELAÇÃO ENTRE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E A PROMOÇÃO CARCINOGENICA INSERT RELATIONSHIP BETWEEN REACTIVE SPECIES OF OXYGEN AND CARCINOGENIC PROMOTION. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR**, [S. l.], 2017.

GRAEVE, C. U. *et al.* Occupational Exposure to Antineoplastic Agents. **Workplace Health and Safety**, [S. l.], 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2165079916662660>

HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. **Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: How should you do it and what do the results mean?**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705776>

HOLLAND, N. *et al.* Mutation Research / Reviews in Mutation Research The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage : The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. [S. l.], v. 659, p. 93–108, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2008.03.007>

HON, C. Y. *et al.* Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, [S. l.], 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1026-1>

IARC. IARC monographs programme on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *In*: 2004, **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**. [S. l.: s. n.]

IARC. Latest Global Cancer Data, 2018. Press Release nº 263. **World Health Organization**, [S. l.], 2018.

INCA. **INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018**. [S. l.: s. n.]. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/978-85-7318-283-5>

ISOPP. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. **Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners**, [S. l.], 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155207082350>

IZZO, V. *et al.* A UHPLC–MS/MS-based method for the simultaneous monitoring of eight antiproliferative drugs in plasma and urine of exposed healthcare workers. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [S. l.], 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.03.024>



KASEL, D. *et al.* Quantification of cyclophosphamide and its metabolites in urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, [S. l.], 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rcm.1508>

KUMARI, S.; LOBO, D. J.; SEQUIRA, L. Potential health risks among oncology staff nurses of selected hospitals due to antineoplastic drug exposure. **Indian Journal of Public Health Research and Development**, [S. l.], 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2017.00369.2>

KUPCZEWSKA-DOBECKA, M. *et al.* Hygiene and legal aspects of occupational exposure assessment to cytostatics. **Medycyna Pracy**, [S. l.], 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00599>

LADEIRA, C. *et al.* Assessment of genotoxic effects in nurses handling cytostatic drugs. **Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues**, [S. l.], 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15287394.2014.910158>

LANÇAS, F. M. A cromatografia líquida moderna e a espectrometria de massas: Finalmente “compatíveis”? II. A escolha do analisador de massas. **Scientia Chromatographica**, [S. l.], 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4322/sc.2013.005>

LANCHARRO, P. M. *et al.* **Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: A review of recent literature.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.7399/fh.2016.40.6.9103>

LARSON, R. R.; KHAZAELI, M. B.; DILLON, H. K. Development of an HPLC method for simultaneous analysis of five antineoplastic agents. **Applied Occupational and Environmental Hygiene**, [S. l.], 2003. Disponível em:

<https://doi.org/10.1080/10473220301432>

MAEDA, S. *et al.* Evaluation of environmental contaminations and occupational exposures involved in preparation of chemotherapeutic drugs. **Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, [S. l.], 2010.

MAHBOOB, M. *et al.* Monitoring of oxidative stress in nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs. **Toxicology International**, [S. l.], 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0971-6580.94510>

MAHMOODI, M. *et al.* Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, and micronuclei in lymphocytes of oncology department personnel handling anti-neoplastic drugs. **Drug and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 40, n. 2, p. 235–240, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01480545.2016.1209678>

MALUF, S. W.; ERDTMANN, B. Evaluation of occupational genotoxic risk in a Brazilian hospital. **Genetics and Molecular Biology**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 485–488, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-47572000000200040>

MARTINS, I.; ROSA, H. V. Della. Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 118–125, 2004.

MATHIAS, P. I.; CONNOR, T. H.; B'HYMER, C. **A review of high performance liquid chromatographic-mass spectrometric urinary methods for anticancer drug exposure of health care workers**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.06.028>

MATSUMOTO, K. *et al.* Surveillance of Workplace Contamination and Occupational

Exposure to Antineoplastic Agents in a Hospital Setting: Establishment of a Monitoring Method Using Doxorubicin. **YAKUGAKU ZASSHI**, [S. l.], 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/yakushi.130.431>

METROPOLITANA, U. A. Técnicas Cromatográficas. **Química Analítica Instrumental II**, [S. l.], 2007.

MORETTI, M. *et al.* [Evaluation of genotoxic effects in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs]. **Igiene e sanità pubblica**, [S. l.], 2013.

MORETTI, M. *et al.* Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, [S. l.], 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00420-014-0993-y>

NDAW, S. *et al.* Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: Urinary  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, [S. l.], 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.02.011>

NERSESYAN, A. *et al.* Effect of staining procedures on the results of micronucleus assays with exfoliated oral mucosa cells. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, [S. l.], 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0248>

NESS, S. L. R. *et al.* Levels of surface contamination with gemcitabine using standard preparation techniques versus closed-system devices. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, [S. l.], v. 8, n. 8, p. 686–694, 2016.

NESS, S. L. R. **Biossegurança no Manuseio Seguro de Medicamentos Antineoplásicos** In: Almeida, José Ricardo Chambum. **Farmacêuticos em Oncologia: Uma Nova Realidade**. 3º edição ed. Rio de Janeiro - RJ: Atheneu, 2018. *E-book*.

NIOSH. **Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings** *Safety And Health*. [S. l.: s. n.].

OSHA. Guidance manual for hazardous waste site activities. **Occupational Safety and Health Guidance Manual for Hazardous waste Site Activities**, [S. l.], 1985.

OSTLING, O.; JOHANSON, K. J. Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [S. l.], 1984. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(84\)90411-X](https://doi.org/10.1016/0006-291X(84)90411-X)

PÉREZ, C. G. Introducción a los métodos cromatográficos. **Introducción a métodos cromatográficos**, [S. l.], 1977.

POUPEAU, C. *et al.* Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, [S. l.], 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155216643860>

POWER, L. A.; COYNE, J. W.; HAWKINS, B. **ASHP guidelines on handling hazardous drugs**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.2146/ajhp180564>

RAMIREZ, A.; SALDANHA, P. H. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas. **Genetics and Molecular Research**, [S. l.], 2002.

REDIC, K. A. *et al.* Surface contamination of hazardous drug pharmacy storage bins

and pharmacy distributor shipping containers. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, [S. l.], 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155216679027>

REKHADEVI, P. V. *et al.* Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. **Mutagenesis**, [S. l.], 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mutage/gem032>

RITTER, J. *et al.* Fármacos anticâncer. **Rang & Dale: Farmacologia**, [S. l.], 2016. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>

ROLAND, C.; CARON, N.; BUSSIÈRES, J. F. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamida, and methotrexate in 66 canadian hospitals: A 2016 follow-up study. **Journal of Occupational and Environmental Hygiene**, [S. l.], 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15459624.2017.1316389>

ROMBALDI, F. *et al.* Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. **Mutagenesis**, [S. l.], 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mutage/gen060>

ROUSSEL, C. *et al.* Meta-analysis of chromosomal aberrations as a biomarker of exposure in healthcare workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, [s. l.], 2017 Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.08.002>

SCHERER, K.; STROHSCHOEN, A. A. G. Genotoxicidade do teste cometa para análise de genotoxicidade como atividade de ensino para graduação na área da saúde. **Revista Destaques Acadêmicos**, [S. l.], 2013.

SCHMID, W. The micronucleus test. **Mutation research**, [S. l.], 1975.

SERVICES, H. NIOSH - List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. (Supersedes 2014-138). [S. l.], 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.26616/NIOSH PUB2016161>

SESSINK, P. J. M. *et al.* Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, [S. l.], 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155210361431>

SIDEROV, J.; KIRSA, S.; MCKAUCHLAN, R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, [S. l.], 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155209352543>

SILVA, J. D. a. O Uso Do Ensaio Cometa Para O Ensino De Genética Toxicológica. **Www.Sbg.Org.Br**, [S. l.], 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-863X2004000300002>

SINGH, N. P. *et al.* A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. **Experimental Cell Research**, [S. l.], 1988. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(88\)90265-0](https://doi.org/10.1016/0014-4827(88)90265-0)

SOTTANI, C. *et al.* Simultaneous determination of cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicin, epirubicin and daunorubicin in human urine using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry: Bioanalytical method validation. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, [S. l.], 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rcm.3657>

SOTTANI, C. *et al.* An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, [S. l.], 2010.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.04.030>

SOTTANI, C. *et al.* Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. **Toxicology Letters**, [S. l.], 2012. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.03.028>

SOTTANI, C. *et al.* A new, sensitive and versatile assay for quantitative determination of  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine (AFBA) in human urine by using the reversed-phase ultrahigh performance-tandem mass spectrometry (rp-UHPLC-MS/MS) system. **Toxicology Letters**, [S. l.], 2018. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.10.007>

STICK, H. F.; ROSIN, M. P. Quantitating the synergistic effect of smoking and alcohol consumption with the micronucleus test on human buccal mucosa cells.

**International Journal of Cancer**, [S. l.], 1983. Disponível em:

<https://doi.org/10.1002/ijc.2910310309>

SUGIURA, S. *et al.* Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**,

[S. l.], 2011. Disponível em:

<https://doi.org/10.1177/1078155210369851>

SUSPIRO, A.; PRISTA, J. **Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: A minireview.** [S. l.: s. n.] Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.08.022>

THOMAS, P.; FENECH, M. Buccal micronucleus cytome assay. **Methods in Molecular Biology**, [S. l.], v. 682, n. October, p. 235–248, 2011. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-409-8\\_17](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-409-8_17)

TURCI, R. *et al.* Validation protocol and analytical quality in biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. **Toxicology Letters**, [S. l.], v. 162, n. 2- 3 SPEC. ISS., p. 256–262, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.09.022>

VALERO-GARCÍA, S. *et al.* Hazardous drugs levels in compounding area surfaces of Hospital Pharmacies Services: Multicentric study. **Farmacia Hospitalaria**, [S. l.], 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.7399/fh.10935>

VIADA PUPO, E. *et al.* Estrés oxidativo Oxidative Stress. **Ccm**, [S. l.], 2017.

VIEIRA, P. C. Cromatografia, um breve ensaio. **Química Nova**, [S. l.], 1998.

VILLARINI, M. *et al.* Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. **Mutagenesis**, [S. l.], 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mutage/geq102>

VILLARINI, M. *et al.* Biological effect monitoring in peripheral blood lymphocytes from subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: Assessment of micronuclei frequency. **Journal of Occupational Health**, [S. l.], 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1539/joh.12-0038-OA>

VILLARINI, M. *et al.* **Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis.**



[S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.05.001>

VILLELA, I. V. *et al.* DNA damage and repair in haemolymph cells of golden mussel (*Limnoperna fortunei*) exposed to environmental contaminants. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [S. l.], 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.02.006>

WHO. **Globocan 2018 - Home**. [S. l.: s. n.]

WILD, C. P. International Agency for Research on Cancer. *In: Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*. [S. l.: s. n.]. p. 1067–1069. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00402-4>

YODAIKEN, R. E.; BENNETT, D. OSHA - Work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [S. l.], 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajhp/43.5.1193>

YUKI, M. *et al.* Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, [S. l.], 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155212459667>

ZARE SAKHVIDI, M. J. *et al.* **Applicability of the comet assay in evaluation of DNA damage in healthcare providers' working with antineoplastic drugs: a systematic review and meta-analysis**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10773525.2015.1123380>

## ARTIGO CIENTÍFICO

### **Occupational exposure assessment in professionals who manipulate and administer antineoplastic drugs in a University Hospital in Southern Brazil**

Sandro Luis Ribeiro Ness<sup>1,2</sup>, Marcello Ávila Mascarenhas<sup>3</sup>, Marcelo Dutra Arbo<sup>1,4</sup>, Bruna Ducatti Tonietto<sup>1,4</sup>, Larissa Vivan Cestonaro<sup>1,4</sup>, Nícolas Guimarães dos Santos<sup>1,4</sup>, Solange Cristina Garcia<sup>1,4</sup>, Charles Francisco Ferreira<sup>5,6</sup>, Edison Capp<sup>5,7</sup>

<sup>1</sup>Graduação na Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre/RS, Brasil

<sup>2</sup>Central de Misturas Intravenosas, Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>3</sup>Programa de Pós Graduação Strict Sensu em Biociências e Reabilitação, Curso de Farmácia do Centro Universitário Metodista-IPA. Porto Alegre/RS, Brasil.

<sup>4</sup>Laboratório de Toxicologia, Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>5</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia (PPGGO). Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Faculdade de Medicina (FAMED). Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre/RS, Brasil.

<sup>6</sup>Grupo de Pesquisa: Climatério e Menopausa. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Faculdade de Medicina (FAMED). Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre/RS, Brasil

<sup>7</sup>Graduação na Faculdade de Medicina (FAMED). Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre/RS, Brasil

#### **Sandro Luis Ribeiro Ness**

Central de Misturas Intravenosas - CMIV

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, ZIP Code 90035-903 Porto Alegre- RS, Brazil.

Tel, +55 51 33598177, FAX +55 51 33598647

e-mail: sness@hcpa.ufrgs.br/ sandroness@hotmail.com

#### **Prof. Dr. Edison Capp**

Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular

Centro de Pesquisa, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, ZIP Code 90035-903 Porto Alegre- RS, Brazil.

Tel, +55 51 33083559, FAX +55 51 22115699

e-mail: edcapp@ufrgs.br

## **Abstract**

**Introduction:** Our goal was to demonstrate the effects of occupational exposure to antineoplastic drugs on oxidative stress parameters and DNA damage in health professionals who manipulate and administer antineoplastic drugs in a University Hospital in Southern Brazil.

**Methods:** The case-control study with a longitudinal design, involved 64 individuals, 29 of them pharmacists, pharmacy technicians and nurses who were occupationally exposed to antineoplastic drugs and 35 professionals who were not exposed. Gene mutations were determined by micronucleus from salivary fluid; DNA damage by comet assay and oxidative stress parameters in whole blood were also evaluated.

**Results:** All workers exposed to antineoplastic drugs used personal protective equipment (PPE). It was demonstrated that the total non-protein thiol and thiobarbituric acid reactive substances levels showed interaction between group and time, with higher levels one week after handling/administration of antineoplastic drugs in the exposed group (GEE,  $p \leq 0.0001$  and  $p = 0,013$ , respectively). Additionally, there was a group effect on the activities of the catalase and glutathione peroxidase antioxidant enzymes (GEE,  $p = 0.027$  and  $p \leq 0.0001$ , respectively), and workers occupationally exposed to antineoplastic drugs had higher enzyme activities compared to those not exposed. No genotoxic damage was demonstrated through the evaluated parameters.

**Conclusions:** Despite the correct use of PPE, professionals occupationally exposed to antineoplastic drugs were more susceptible to oxidative stress than those not exposed. The evaluation of the studied parameters is especially important for the definition of conducts and practices in the area, always in search of guaranteeing the establishment of a rational policy to protect workers' health.

**Keywords:** Antineoplastic drugs, occupational exposure, comet assay, oxidative stress, micronucleus test.

## **Introduction**

Antineoplastic drugs are widely used in the cancer's systemic treatment, being classified as carcinogenic, teratogenic, mutagenic and/or genotoxic to humans. As do not have a selective action for cancer cells, these drugs may also cause effects on healthy cells, thus occurring occupational exposure to the professionals involved in handling, <sup>1-6</sup> through contact with the skin or inhalation of aerosols.<sup>1,7,8</sup>

Hazardous drugs considered cytotoxic and presenting occupational risks must be handled by qualified professionals, taking into account the combination of rigid handling techniques and the collective protection equipment (CPE) and individual (PPE) use, thus ensuring personal, team and environmental protection.<sup>5-7,9-14</sup> Different methods of workers occupational exposure assessment involved in the handling of antineoplastic drugs, taking into account different populations and exposures, are being developed worldwide.<sup>15-19</sup>

Studies have shown an increase in chromosomal aberrations, causing genome damage in lymphocytes of professionals occupationally exposed to antineoplastic drugs,<sup>20-23</sup> sister chromatid exchanges,<sup>24</sup> and an increase in micronucleus (MN) from exfoliated buccal cells from these workers.<sup>3,25,26</sup> It has also been demonstrated through meta-analysis studies and systematic reviews<sup>15-19</sup> genotoxicity and oxidative stress in pharmacists and nurses involved in the handling and infusion, respectively, of antineoplastic drugs.<sup>27</sup> Evidence supports DNA damage and mutations detected by the comet assay (CA) technique, usually evaluated in

peripheral blood lymphocytes.<sup>27–29</sup> Moreover, the CA technique has been used in occupational studies, demonstrating primary DNA damage of peripheral blood leukocytes significantly increased in occupationally exposed professionals.<sup>23,30–32</sup>

In this context, the aim of this study was to demonstrate the effects of occupational exposure to antineoplastic drugs on oxidative stress parameters and DNA damage in pharmacists, pharmacy technicians and nurses involved in handling of these agents in a University Hospital in Southern Brazil.

## **Methods**

A case-control study was conducted with a longitudinal design.

### **Study population**

Sixty-seven professionals from the University Hospital in Southern Brazil were selected for eligibility. Of these, 3 were excluded because they did not meet the inclusion criteria of the study. Thus, the exposed group consisted of 29 individuals, composed of pharmacists, pharmacy technicians and nurses. The unexposed group (control) was composed of 35 professionals with no history of occupational exposure to antineoplastic agents or any specific environmental agent.

All individuals signed the free and informed consent form before the study, and were asked to complete a questionnaire, which included demographic data, such as age and gender, medical information such as x-ray exposure, medication use, family history of cancer and current health status, lifestyle, with information on alcohol use and diet, in addition to questions about occupational health, such as working hours per day, exposure time and use of protective measures.

All volunteers involved in the study received detailed information about the

research objectives. Blood and oral mucosal cells were collected from all occupationally exposed individuals before the start of their work shift at the beginning of the week, and at the end of the week after work shift. For the controls were collected only once a week.

### **Blood collection**

Venous blood samples ( $\pm 10$  mL) were vacuum collected in tubes containing heparin and EDTA as anticoagulants. After collection, they were sent to the laboratory and processed immediately. The plasma was obtained by centrifuging the tube collected with EDTA at 1500 g for 10 minutes at room temperature.

### **Comet Assay (CA)**

The CA was performed as described by Singh et al., (1988),<sup>33</sup> with some modifications.<sup>34</sup> Blood samples (5  $\mu$ L of peripheral whole blood collected with heparin) were embedded in 0.75% low melting point agarose, in 95  $\mu$ L, and after the agarose solidified, slides were placed in lysis buffer (2.5 M NaCl, 100 mM EDTA and 10 mM Tris; pH 10.0–10.5) containing freshly added 1% (v/v) Triton X-100 and 10% (v/v) dimethyl sulphoxide for a minimum of 1 h and a maximum of one week. After treatment with lysis buffer, the slides were incubated in freshly prepared alkaline buffer solution (300 mM NaOH and 1 mM EDTA; pH > 13) for 20 min, and the DNA electrophoresed for 20 min at 25 V (0.90 V/cm) and 300 mA. The buffer solution was subsequently neutralized with 0.4 M Tris (pH 7.5), and the DNA was stained with GelRed<sup>®</sup> (dilution 1:500) and analyzed under a fluorescence microscope. To visualize DNA damage, 100 cells per participant were analyzed. The results were analyzed in the *Image J software*<sup>®</sup> and expressed by percentage of DNA in the tail (% DNA in tail).

## **Oxidative stress parameters**

### **Lipoperoxidation**

Lipid damage (lipoperoxidation) was evaluated by quantifying thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in plasma after alkaline hydrolysis and extraction with n-butanol, being analyzed by spectrophotometer at 532 nm por CLAE/VIS.<sup>35,36</sup>

### **Total non-protein thiols (NPSH)**

For NPSH, whole blood was lysed with X-100 triton, and deproteinized with 20% trichloroacetic acid (w/v), the suspension was centrifuged and 10 mM of 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic) acid (DTNB) was added to the supernatant. NPSH levels were measured by spectrophotometry at 412 nm,<sup>37</sup> and was expressed in  $\mu\text{Mol/mL}$ .

### **Catalase enzymatic activity (CAT)**

CAT activity was measured in whole blood according to the Aebi, (1984) method. The method is based on the decomposition of hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) in the presence of CAT at 240 nm for 5 min at 37°C. The result was expressed in U/mg protein.<sup>38</sup>

### **Glutathione peroxidase enzymatic activity (GPx)**

GPx activity was determined in whole blood according to the method described by Paglia e Valentine, (1967) at 360 nm for 6 min at 37°C. The result was expressed as  $\mu\text{mol of NADPH/min/mg protein}$ .<sup>39</sup>

### **Glutathione-S-transferase enzymatic activity (GST)**

GST activity was determined in whole blood according to the method described by Habig, et al., (1974), 340 nm for 5 min at 37°C. The result was expressed in U/mg protein.<sup>40</sup>

### **Micronucleus assay (MN)**

The oral mucosa cells were collected with a cytological brush and deposited in a tube containing 0.9% saline solution. The cells were obtained by centrifuging this tube containing the cytological brush inside.<sup>41</sup>

In the MN assay described by Fenech, (2000)<sup>42</sup> the slides were previously cleaned with 70% alcohol and the cells of the oral mucosa were transferred to the slides by smearing technique. The slides were air dried for approximately 24 hours and then stained with GelRed® (dilution 1:500) and analyzed under a fluorescence microscope. To visualize DNA damage, 100 cells per participant were analyzed. The results were analyzed in the *Image J software*®. For microscopic analysis, two slides per specimen were made and a thousand cells were analyzed per individual.

### **Ethical and biosafety aspects**

The research was approved by Ethical Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

All biosafety protocols were followed.

### **Statistical analyses**

Data were analyzed in the SPSS program, version 18.0. [SPSS Inc. *PASW Statistics for Windows*, version 18.0]. Normal distribution of data according to the Shapiro-Wilk test were expressed as mean  $\pm$  standard deviation of the mean ( $\pm$ SD) or by median and interquartile range [percentiles 25 to 75, P25–P75]. Categorical



variables were described as absolute (n) and relative (%) frequencies. Student's t-test for independent samples was used to compare the means between the groups. For non-normal distributions data, the Mann-Whitney test was used to perform comparisons. The proportions between categories were compared with the Chi-square Test with adjusted residual analysis. A generalized estimating equation (GEE) model with correction of least significant difference (LSD) was used to simultaneously evaluate the parameters over time and between groups. GEE data were expressed as means and standard errors of the means ( $\pm$ EPM). For the variables with symmetric distribution, the linear model was applied and, for those with asymmetric distribution, the gamma model. The significance level was established at 5% for all analyses.

## **Results**

Of the 67 workers selected for eligibility, 3 (4.5%) were excluded because they did not meet the inclusion criteria of this study: 2 had current smoking habits and 1 did not properly complete the questionnaires (Figure 1). So, the study population consisted of 64 workers, 35 (54.7%) not exposed and 29 (45.3%) occupationally exposed to antineoplastic drugs.

Among the professionals who are part of the exposed group, pharmacists and pharmacy technicians work 8 hours a day in an Intravenous Mixing Center, where pharmacists handle antineoplastic drugs on average of 3 shifts per week, with the pharmacy technician's assistance. Nurses work on the administration of antineoplastic drugs and patient care, at the Outpatient Chemotherapy Infusion Center, Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) units, 6 hours a day, weekly.

The demographic characteristics of workers occupationally exposed to antineoplastic drugs and not exposed were presented in Table 1. The study population was composed of 81.3% of women, with a median [P25–P75] age of 41.50 [34.00–52.50] years. The group not exposed to antineoplastic drugs was composed mainly of pharmacists (28.6%), nurses (14.3%) and medical doctors (17.1%), followed by other professionals.

The group occupationally exposed to antineoplastic drugs was composed of 20 (69.0%) nurses, 5 (17.2%) pharmacists and 4 (13.8%) pharmacy technicians. All these professionals worked directly with the manipulation/administration of antineoplastic drugs at the institution where the study was conducted, with the median [P25–P75] working time with these drugs 96.00 [66.00–180.00] months, and the majority (58.6%) had a daily occupational exposure load of at least 6 hours.

Also in relation to the occupationally exposed workers group, 89.7% reported not working in another location, in addition to the institution of the study in question, while 48.3% reported the alternation in work shifts with other colleagues, at a frequency of 1 (3.4%), 2 (13.8%) or 3 (20.7%) times a week. Considering the frequency of glove changes, 16 (55.2%) occupationally exposed workers reported performing this exchange within 30 minutes after the beginning of manipulation/administration, 2 (6.9%) between 30 minutes and 1 hour and 7 (24.1%) between 1 and 2 hours. Additionally, 72.4% reported not using two pairs of gloves for handling/administration antineoplastic drugs, and 23 (79.3%) reported using closed-system safety devices for handling/administration these medications, of which 29 (100%) workers occupationally exposed to antineoplastic drugs use an activated charcoal mask, 11 (37.9%) wear waterproof overalls and 22 (75.9%) waterproof apron.

Table 2 shows the life habits and health aspects of workers occupationally exposed and not exposed to antineoplastic drugs. Most participants did not present any type of neoplasm (90.6%) or chronic diseases (70.3%) and, among those who had some chronic disease, 6 (9.4%) were hypertensive, 2 (3.1%) had lupus. Most of the study population (67.2%) had a history of family neoplasia, among these, 8 (13.0%) had a family history of breast cancer, 7 (11.0%) lung cancer and 17 (27.0%) gastrointestinal tract cancer. The group not exposed to antineoplastic drugs had higher consumption of drugs/vitamins (62.9%) than the exposed group (37.9%) (Chi-Square test,  $p=0.045$ ) and, of the total study population, 3 (4.7%) used oral contraceptive method, 3 (4.7%) biotin and 4 (6.3%) vitamin D.

In addition, a large number of individuals who had never smoked throughout their lives (78.1%) and, among former smokers, the mean  $\pm$  SD of smoking time was  $8.25 \pm 7.07$  years. Of the total study population, 45 (70.3%) reported alcohol consumption, 52 (81.3%) reported having a balanced weekly diet, and in relation to physical activity, 6 (9.4%) considered sedentary and 32 (50.1%) irregularly active.

The oxidative stress evaluation parameters and DNA damage of workers occupationally exposed to antineoplastic drugs and not exposed are described in Table 3. Generalized estimation equations (GEE) showed that both the levels of NPSH and the amount of TBARS presented interaction between group and time (GEE,  $p \leq 0.0001$  and  $p=0,013$ , respectively), where these levels were higher one week after handling/administration of antineoplastic drugs in the occupationally exposed workers group in relation to the unexposed group. Additionally, there was a group effect on the CAT and GPx antioxidant enzymes activities (GEE,  $p=0.027$  and  $p \leq 0.0001$ , respectively), where workers occupationally exposed to antineoplastic drugs presented higher enzymatic activities in relation to the group of non-exposed

workers. The other variables analyzed in the present study did not present statistically significant differences between groups and times.

## **Discussion**

Antineoplastic drugs have been used to treat cancer for decades.<sup>1</sup> Ideally, its effect would be exclusively on the cancer cells destruction, however because it does not have selective action, they also act on normal cells, causing genotoxic damage. Because these agents act directly or indirectly on DNA, not only cancer patients, but also all individuals who are exposed to this type of medication may have a high risk of DNA damage.<sup>12,43</sup>

In this context, the effects of these agents were determined in relation to occupational exposure on oxidative stress parameters and DNA damage in Health professionals, such as involved in their handling. The antineoplastic drugs preparation is exclusive to the pharmaceutical professional,<sup>44</sup> and pharmacy technician has the function of assisting in the handling of these drugs. The nurse is responsible for its administration in the patient.<sup>45</sup> These professionals are exposed to contamination at several times. The pharmacist, for example, directly in the ampoules opening, drugs reconstitution and in withdrawal from vials. Moreover, both the pharmacist and the nurse, in the air removal from the syringe containing the drug, in the needle connections and caps removals, also in the oral antineoplastic drugs handling.<sup>1,14</sup> In this sense, pharmacy technicians separate and sanitize the materials necessary for the production of antineoplastic drugs, label the ready-made solution in the chemotherapy preparation room, in addition to separating antineoplastic drugs orally and, therefore, they are also exposed.

In this context, great care is required by these professionals involved in the

antineoplastic drugs manipulation/administration whole process, as there may be contamination through skin contact or aerosols inhalation at different process stages, from receiving the drug to administration in the patient.<sup>1,7,8</sup> Professionals must be qualified, taking into account the combination of rigid techniques in handling this type of drug, with the use of CPE and PPE, thus ensuring personal, team and environmental protection.<sup>5-7,9-14</sup> In the institution where the present study was conducted, CPE's, such as the Biological Safety Cabinet, where antineoplastic drugs are produced, are evaluated and certified every six months, as well as the cleanrooms are validated and classified. PPE's are used by all professionals involved,<sup>9,46</sup> and pharmacists and pharmacy technicians wear waterproof overalls, while nurses wear waterproof apron. As for gloves, the pharmacist uses 2 pairs of sterile gloves changed every 1 hour<sup>9</sup> in the direct manipulation of antineoplastic drugs, and the pharmacy technician, 1 sterile glove, both in the cleanroom production of antineoplastic chemotherapy. Outside the preparation room, the pharmacy technician uses 1 procedure glove in the separation and hygiene of medications. Nurses use 1 procedure glove in the administration/infusion of these medications. Concerning the use of an activated charcoal mask, all professionals of the institution involved in the process of manipulation/administration of antineoplastic drugs used, as recommended by international guidelines<sup>1,5,12</sup> and national regulations.<sup>46,47</sup>

Regarding the occupational risk to professionals, in addition to CPE and PPE, the hospital adopted the use of closed system safety devices in handling and administration of antineoplastic drugs, being one of the first institutions to implement this safety system in Brazil. They are used by the pharmacist in the manipulation of larger drug vials, while for nursing a lateral connection device that link the infusion set with the bag containing the drug is used, in all preparations of this type, providing

increased safety, reduction of aerosols and possible personal or environmental contamination in the antineoplastic drug administration in the ward. The use of such devices is recommended by recognized international institutes<sup>1,5,7,12</sup> and its efficiency can be proven by several studies in reducing contamination, through aerosols, surface waste and in the air.<sup>48-53</sup>

In the present study, the professionals were monitored through oxidative stress parameters and DNA damage evaluation. Oxidative stress is increasingly recognized as a possible mechanism of toxicity and carcinogenesis,<sup>54</sup> being considered an initial damage that, when uncontrolled, may lead to greater and permanent damage. The genotoxicity, one of its main consequences, has been evidenced in antineoplastic drug handlers.<sup>15,16,17</sup>

In this study, both TBARS and NPSH levels showed increased values one week after the management/administration of antineoplastic drugs in the occupationally exposed group, although no statistically significant difference was detected when compared to the control group. Evidence from the international literature shows that Malondialdehyde (MDA) levels were significantly increased, while reduced glutathione (GSH) and GST enzyme activities were inhibited in occupationally exposed nurses.<sup>55</sup> In another study, increased levels of TBARS and oxidized glutathione (GSSG), in addition to a significant decrease in GSH were demonstrated in nurses occupationally exposed to antineoplastic agents during the working week.<sup>56</sup>

Moreover, occupationally exposed to antineoplastic drugs group showed increased levels in CAT and GPX enzymatic activities in relation to the unexposed workers group. These findings suggest that antineoplastic agents induce an enzyme activity modulation and, consequently, the occurrence of possible oxidative

damage.<sup>57,58</sup> The findings presented here corroborate with another study that demonstrated a statistically significant increase in the CAT enzymatic antioxidant activity in workers who handled antineoplastic drugs during a working week, when compared to the control group.<sup>27</sup>

Through the comet assay, no statistically significant difference was observed between the occupationally exposed to antineoplastic agents and non-exposed group, as well as in the occupationally exposed group at the beginning and end of the work week. Thus, the results presented here prove the technique care with antineoplastic drugs preparation and administration, as well as the correct use of protective equipment and safety devices. In addition, the findings of the study conducted by Ursine (2006) corroborated to the results presented in our study.<sup>59</sup> On the other hand, several other studies have demonstrated statistically significant results with DNA damage in occupationally exposed groups to handling of these antineoplastic agents in relation to their respective controls.<sup>3,15,18,27,28,30,31</sup>

MN assay in peripheral blood and exfoliative cells has also been used to assess genetic damage in several populations. In our study, no significant difference was demonstrated in this test between the occupationally exposed to antineoplastic agents and non-exposed group. Similarly, other studies also found no significant difference.<sup>31,60</sup> However, previous investigations using the MN assay have reported genotoxic effects on exfoliative cells and lymphocytes of professionals occupationally exposed to antineoplastic drugs.<sup>21,22,24,61</sup> Another research conducted in oral epithelial cells of professionals who did not use respiratory protection (PPE) identified that antineoplastic agents are significantly associated with cytogenetic alterations, and this was not correlated with age, seniority at work or personal lifestyle habits.<sup>26</sup>

In this context, it was possible to observe that there is a wide variety of

publications on the topic of the occupational exposure assessment to antineoplastic drugs, with different characteristics and methodologies.<sup>15,16,17,18</sup> These studies support the relevance of the theme, evidencing the importance in defining best practices and techniques in the handling of this drug type, improving workplace conditions, through engineering control and health surveillance promotion, as well as the implementation of intermittent rest in the daily working.<sup>17,18</sup> However, this theme still seems to be little studied in Brazil, which suggests that this subject needs to be further explored by health professionals, according to the conducts and practices carried out internationally.

### **Conclusion**

Our results show that antineoplastic drugs suggest inducing a modulation in the enzymatic activity of antioxidant defenses, since there is a significant increase in CAT and GPx activity in the group occupationally exposed to antineoplastic drugs in relation to those not exposed, with GPx presenting a value of 100% higher when compared to those not exposed. It was also evidenced that NPSH and TBARS levels presented interaction between group and exposure time during the work week between the occupationally exposed group. These findings suggest that antineoplastic agents lead to oxidative stress, increasing occupational exposure and reducing the protection mechanisms of these professionals.

The fact that the comet and micronucleus assay, did not present statistically significant difference between groups and exposure times and did not present genotoxic damage, suggests the ideal use of PPE and CPE, recommended in international guidelines and national resolutions, in addition to compliance with the cleanrooms periodic validation and certifications in the institution where the study



was conducted. Additionally, it is noteworthy the training of good practices of manipulation/administration of antineoplastic drugs mandatory by the institution at the beginning of activities in the oncologic area, as well as the incentive in continuing education.

The results presented reiterate the importance of using safety devices in a closed system, which certainly minimized the occupational exposure risk, as well as the puncture accidents in the institution where the study was conducted. We also suggest that more studies of this nature be carried out to define conducts and practices in the area, always seeking to ensure the establishment of a rational policy to protect workers' health.

### **Declaration of Conflicting Interests**

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### **Funding Acknowledgements**

The author disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE) do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Edison Capp is scholarship recipient from CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brazil.

### **References**

1. OSHA. Guidance manual for hazardous waste site activities. *Occup Saf Heal Guid Man Hazard waste Site Act.*

2. IARC. IARC monographs programme on the evaluation of carcinogenic risks to humans. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 2004.
3. Rekhadevi P V., Sailaja N, Chandrasekhar M, et al. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis*. Epub ahead of print 2007. DOI: 10.1093/mutage/gem032.
4. Alcântara AMPP, Venuto LMA, França ALF, et al. Liquid chromatographic method for simultaneous determination of five antineoplastic drugs. *Lat Am J Pharm* 2009; 28: 525–530.
5. ASPH. Guidelines on Handling Hazardous Drugs.
6. Power LA, Coyne JW, Hawkins B. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *American Journal of Health-System Pharmacy*. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.2146/ajhp180564.
7. ISOPP. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract*. Epub ahead of print 2007. DOI: 10.1177/1078155207082350.
8. Graeve CU, McGovern PM, Alexander B, et al. Occupational Exposure to Antineoplastic Agents. *Work Heal Saf*. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1177/2165079916662660.
9. BRASIL. RDC nº 220, de 21 de Setembro de 2004. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Of da União* 2004; 2–7.
10. BRASIL. Portaria nº. 485, de 11 de Novembro de 2005 - NR 32 - Segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde. *DOU de 16/11/05 – Seção 1*.
11. BRASIL. RDC nº 67, de 8 de Outubro de 2007. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2007. Epub ahead of print 2007. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004.

12. NIOSH. *Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings*. 2004.
13. Easty AC, Coakley N, Cheng R, et al. Safe handling of cytotoxics: Guideline recommendations. *Curr Oncol* 2015; 22: e27–e37.
14. Yodaiken RE, Bennett D. OSHA - Work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. *Am J Heal Pharm*. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1093/ajhp/43.5.1193.
15. Zare Sakhvidi MJ, Hajaghazadeh M, Mostaghaci M, et al. Applicability of the comet assay in evaluation of DNA damage in healthcare providers' working with antineoplastic drugs: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1080/10773525.2015.1123380.
16. Villarini M, Gianfredi V, Levorato S, et al. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.05.001.
17. Gianfredi V, Salvatori T, Nucci D, et al. Genotoxic risk in nurses handling antineoplastic drugs: Systematic review of literature and meta-Analysis. *Recenti Progressi in Medicina*.
18. Roussel C, Witt KL, Shaw PB, et al. Meta-analysis of chromosomal aberrations as a biomarker of exposure in healthcare workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 2017. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1016/j.mrrev.2017.08.002.
19. Bernabeu-Martínez MA, Merino MR, Santos Gago JM, et al. Guidelines for safe

- handling of hazardous drugs: A systematic review. *PLoS ONE*. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0197172.
20. El-Ebiary AA, Abuelfadl AA, Sarhan NI. Evaluation of genotoxicity induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. *J Appl Toxicol*. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1002/jat.1735.
  21. Moretti M, Grollino MG, Pavanello S, et al. Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach. *Int Arch Occup Environ Health*. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1007/s00420-014-0993-y.
  22. Maluf SW, Erdtmann B. Evaluation of occupational genotoxic risk in a Brazilian hospital. *Genet Mol Biol* 2000; 23: 485–488.
  23. Santos AN, Oliveira RJ, Pessatto LR, et al. Biomonitoring of pharmacists and nurses at occupational risk from handling antineoplastic agents. *Int J Pharm Pract*. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1111/ijpp.12590.
  24. Mahmoodi M, Soleyman-Jahi S, Zendejdel K, et al. Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, and micronuclei in lymphocytes of oncology department personnel handling anti-neoplastic drugs. *Drug Chem Toxicol* 2017; 40: 235–240.
  25. Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. Epub ahead of print 2005. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2005.07.008.
  26. Domínguez Odio A, Rojas Vázquez EI, Romero García LI, et al. Lesiones genéticas y citológicas inducidas por la exposición a químicos en centros de

- trabajo. *Salud los Trab* 2006; 14: 51–59.
27. Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, et al. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis*. Epub ahead of print 2009. DOI: 10.1093/mutage/gen060.
  28. Suspiro A, Prista J. Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: A minireview. *Toxicology Letters*. Epub ahead of print 2011. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.08.022.
  29. Gómez-Oliván LM, Miranda-Mendoza GD, Cabrera-Galeana PA, et al. Oxidative Stress Induced in Nurses by Exposure to Preparation and Handling of Antineoplastic Drugs in Mexican Hospitals: A Multicentric Study. *Oxid Med Cell Longev*. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1155/2014/858604.
  30. Villarini M, Dominici L, Piccinini R, et al. Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis*. Epub ahead of print 2011. DOI: 10.1093/mutage/geq102.
  31. Moretti M, Villarini M, Dominici L, et al. [Evaluation of genotoxic effects in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs]. *Ig Sanita Pubbl*.
  32. Buschini A, Villarini M, Feretti D, et al. Multicentre study for the evaluation of mutagenic/carcinogenic risk in nurses exposed to antineoplastic drugs: Assessment of DNA damage. *Occup Environ Med*. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1136/oemed-2013-101475.
  33. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, et al. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res*. Epub ahead of print 1988. DOI: 10.1016/0014-4827(88)90265-0.
  34. Göethel G, Brucker N, Moro A, et al. Evaluation of genotoxicity in workers

- exposed to benzene and atmospheric pollutants. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2014.05.008.
35. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol*. Epub ahead of print 1990. DOI: 10.1016/0076-6879(90)86134-H.
  36. Grotto D, Santa Maria LD, Boeira S, et al. Rapid quantification of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography-visible detection. *J Pharm Biomed Anal*. Epub ahead of print 2007. DOI: 10.1016/j.jpba.2006.07.030.
  37. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*. Epub ahead of print 1959. DOI: 10.1016/0003-9861(59)90090-6.
  38. Aebi H. [13] Catalase in Vitro. *Methods Enzymol*. Epub ahead of print 1984. DOI: 10.1016/S0076-6879(84)05016-3.
  39. PAGLIA D.E; VALENTINE W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 159–169.
  40. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem*.
  41. Lyndall Strazdins a,\* SM a, B VB, A RMD, et al. Impact of saliva collection methods on sIgA and cortisol assays and acceptability to participants. *J Immunol Methods*. Epub ahead of print 2005. DOI: 10.1016/j.jim.2005.10.002.
  42. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. Epub ahead of print 2000. DOI: 10.1016/S0027-5107(00)00065-8.
  43. Ritter J, Flower R, Henderson G, et al. Fármacos anticâncer. *Rang Dale*

- Farmacol*, <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp> (2016).
44. CFF. Resolução nº 288 de 21 de março de 1996. 1996; 692–693.
  45. COFEN - Conselho Federal de Enfermagem. Resolução nº 569 de 19 de fevereiro de 2018. 2018.
  46. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. NR 32 - Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde. 2011.
  47. BRASIL M das S. Resolução RDC nº 220. *Diário Of da União*.
  48. Martins I, Rosa HV Della. Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos. *Rev Bras Med do Trab* 2004; 2: 118–125.
  49. Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, et al. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract*. Epub ahead of print 2011. DOI: 10.1177/1078155210361431.
  50. Clark BA, Sessink PJ. Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract*. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1177/1078155212468367.
  51. Ness SLR, Pilla C, Tubino GV, et al. Levels of surface contamination with gemcitabine using standard preparation techniques versus closed-system devices. *J Chem Pharm Res* 2016; 8: 686–694.
  52. Lancharro PM, De Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala FJ, et al. Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: A review of recent literature. *Farmacia Hospitalaria*. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.9103.

53. Celano P, Fausel CA, Kennedy EB, et al. Safe handling of hazardous drugs: ASCO standards. *J Clin Oncol*. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1200/JCO.18.01616.
54. Conklin KA. Chemotherapy-associated oxidative stress: Impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integrative Cancer Therapies*. Epub ahead of print 2004. DOI: 10.1177/1534735404270335.
55. Mahboob M, Rekhadevi P, Balasubramanyam A, et al. Monitoring of oxidative stress in nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Toxicol Int*. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.4103/0971-6580.94510.
56. Eghbal MA, Yusefi E, Tavakoli-Ardakani M, et al. Exposure to antineoplastic agents induces cytotoxicity in nurse lymphocytes: Role of mitochondrial damage and oxidative stress. *Iran J Pharm Res*. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.22037/ijpr.2018.2221.
57. Barbosa KBF, Bressan J, Costa NMB, et al. Oxidative stress: Concept, implications and modulating factors. *Rev Nutr*. Epub ahead of print 2010. DOI: 10.1590/S1415-52732010000400013.
58. Katerji M, Filippova M, Duerksen-Hughes P. Approaches and methods to measure oxidative stress in clinical samples: Research applications in the cancer field. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1155/2019/1279250.
59. Ursini CL, Cavallo D, Colombi A, et al. Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health*. Epub ahead of print 2006. DOI: 10.1007/s00420-006-0111-x.
60. Villarini M, Dominici L, Fatigoni C, et al. Biological effect monitoring in peripheral blood lymphocytes from subjects occupationally exposed to



- antineoplastic drugs: Assessment of micronuclei frequency. *J Occup Health*. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1539/joh.12-0038-OA.
61. Ladeira C, Viegas S, Pádua M, et al. Assessment of genotoxic effects in nurses handling cytostatic drugs. *J Toxicol Environ Heal - Part A Curr Issues*. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1080/15287394.2014.910158.

## Figures

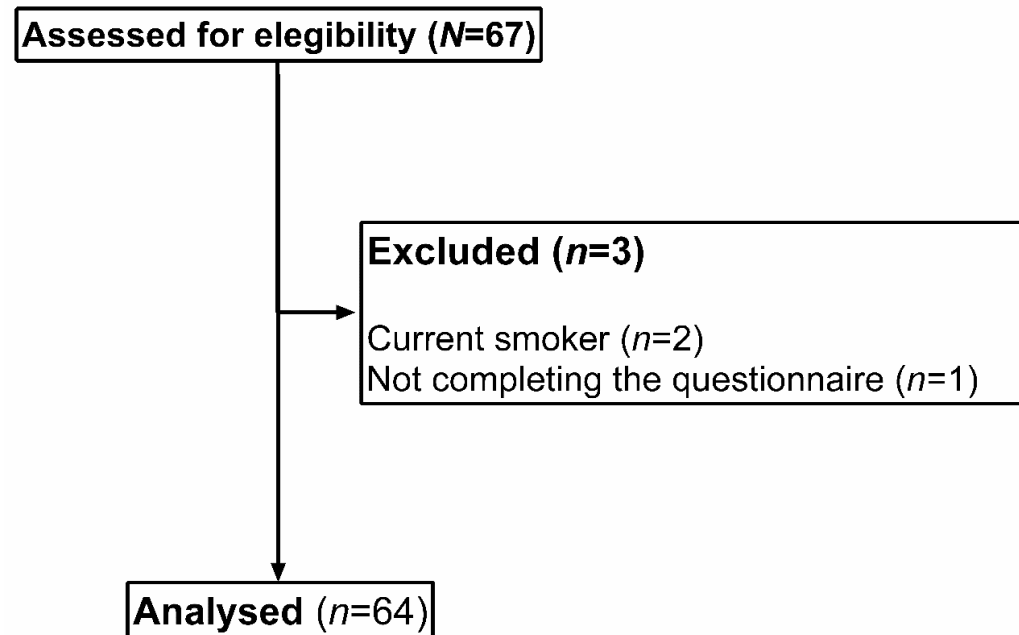


Figure 1. Flowchart indicating selection of study participants. Legend: n – a

## Tables

**Table 1.** Demographic characteristics of workers occupationally exposed to antineoplastic drugs and not exposed.

Variable	Total (N=64)	Not exposed (n=35)	Exposed (n=29)	*p-value
Profession – n(n%)				
Lawyer	1(1.6)	1(2.9)	0(0.0)	
Administrative Assistant	3(4.7)	3(8.6)	0(0.0)	
Pharmacy assistant	3(4.7)	3(8.6)	0(0.0)	
Biologist	1(1.6)	1(2.9)	0(0.0)	
Physical Educator	1(1.6)	1(2.9)	0(0.0)	
Nurse	25(39.1)	5(14.3)	<b>20(69.0)</b>	<b>0.002</b>
Pharmacist/Pharmacy Technician	19(29.7)	10(28.6)	9(31.0)	
Medical Doctor	6(9.4)	<b>6(17.1)</b>	0(0.0)	
Nutritionist	2(3.1)	2(5.7)	0(0.0)	
Psychologist	1(1.6)	1(2.9)	0(0.0)	
Administrative supervisor	1(1.6)	1(2.9)	0(0.0)	
INO	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	
Sex – n(n%)				
Male	12(18.8)	5(14.3)	7(24.1)	0.494
Female	52(81.3)	30(85.7)	22(75.9)	
Age– md[P25–P75]				
(minimum – maximum)	41.50[34.00–52.50] (23.00–65.00)	42.00[31.00–54.00] (23.00–65.00)	41.00[37.00–48.00] (29.00–64.00)	0.741
Works with antineoplastic drug? – n(n%)				
No	35(54.7)	<b>35(100.0)</b>	0(0.0)	<b>≤0.0001</b>
Yes	29(45.3)	0(0,0)	<b>29(100.0)</b>	

Variable	Total (N=64)	Not exposed (n=35)	Exposed (n=29)	*p-value
Use of PPE- n(n%)				
Surgical glove	14(21.9)	3(8.6)	11(37.9)	0.462
Procedure glove	28(43.8)	7(20.0)	21(72.4)	0.184
Hat	8(12.5)	1(2.9)	7(24.1)	0.356
Activated charcoal mask	29(45.3)	0(0.0)	<b>29(100.0)</b>	<b>≤0.0001</b>
Waterproof overalls	11(17.2)	0(0.0)	<b>11(37.9)</b>	<b>0.022</b>
Waterproof apron	24(37.5)	2(5.7)	<b>22(75.9)</b>	<b>≤0.0001</b>
Foot protector	12(18.8)	1(2.9)	11(37.9)	0.081
Goggles protector	9(14.1)	2(5.7)	7(24.1)	0.731

Legend: n – absolute frequency. n% - relative frequency. INO – information not obtained. NSA – not apply. md – Medium. P25–P75 – interquartile range [percentiles 25 and 75]. DP – standard deviation of the mean. p – statistical significance index. PPE – personal protective equipment. \*Chi-Square test with adjusted residual analyses, Student t-test for independent samples or Mann-Whitney Test. Numbers highlighted in bold indicate a significant association between the categories by the Chi-Square Test with adjusted residual analyses. Statistical significance set at 5% for all analyses.

**Table 2.** Life habits and health aspects of workers occupationally exposed to antineoplastic drugs and not exposed.

Variable	Total (N=64)	Not exposed (n=35)	Exposed (n=29)	*p-value
Have you ever had any kind of neoplasm? n(n%)				
No	58(90.6)	31(88.6)	27(93.1)	1.000
Yes	5(7.8)	3(8.6)	2(6.9)	
INO	1(1.6)	1(2.9)	0(0.0)	
Have you ever had a chronic illness? n(n%)				
No	45(70.3)	22(62.9)	23(79.3)	0.246
Yes	19(29.7)	13(37.1)	6(20.7)	
Family Neoplasm History – n(n%)				
No	20(31.3)	10(28.6)	10(34.5)	0.788
Yes	43(67.2)	24(68.6)	19(65.5)	
INO	1(1.6)	1(2.9)	0(0.0)	
Medication/vitamin use– n(n%)				
No	30(46.9)	12(34.3)	<b>18(62.1)</b>	<b>0.045</b>
Yes	33(51.6)	<b>22(62.9)</b>	11(37.9)	
INO	1(1.6)	1(2.9)	0(0.0)	
You've smoked at some point in your life? – n(n%)				
No	50(78.1)	27(77.1)	23(79.3)	0.862
Yes	13(20.3)	8(22.9)	5(17.2)	
INO	1(1.6)	0(0.0)	1(3.4)	
How long have you smoked (in years)? – mean ±SD	8.25 ± 7.07	8.71 ± 7.70	7.60 ± 6.91	0.802

Variable		Total (N=64)	Not exposed (n=35)	Exposed (n=29)	*p-value
	(minimum - maximum)	(1.00 – 20.00)	(1.00 – 20.00)	(1.00 – 15.00)	
Alcohol consumption– n(n%)					
	No	18(28.1)	9(25.7)	9(31.0)	0.589
	Yes	45(70.3)	26(74.3)	19(65.5)	
	INO	1(1.6)	0(0.0)	1(3.4)	
Balanced diet– n(n%)					
	No	12(18.8)	5(14.3)	7(24.1)	0.494
	Yes	52(81.3)	30(85.7)	22(75.9)	
Physical activity– n(n%)					
	Sedentary	6(9.4)	2(5.7)	4(13.8)	0.804
	Irregularly active A	12(18.8)	7(20.0)	5(17.2)	
	Irregularly active B	20(31.3)	12(34.3)	8(27.6)	
	Active	23(35.9)	12(34.3)	11(37.9)	
	Continually active	3(4.7)	2(5.7)	1(3.4)	

Legend: n – absolute frequency. n% - relative frequency. INO – information not obtained. NSA – not apply. md – Medium. P25–P75 – interquartile range [percentiles 25 and 75]. SD - standard deviation of the mean. p – statistical significance index. \*Chi-Square test with adjusted residual analyses, Student t-test for independent samples or Mann-Whitney Test. Numbers highlighted in bold indicate a significant association between the categories by the Chi-Square Test with adjusted residual analyses. Statistical significance set at 5% for all analyses.

**Table 3.** Oxidative stress parameters and DNA damage of workers occupationally exposed to antineoplastic drugs and not exposed.

Variable	Total (N=36–64)			Not exposed (n=22–35)			Exposed (n=14–29)			GEE		
	Total	Pre	Post	Total	Pre	Post	Total	Pre	Post	Group	Time	Interaction
NPSH ( $\mu\text{M}$ )	4.61 $\pm$ 0.20	4.33 $\pm$ 0.20	4.91 $\pm$ 0.22	4.39 $\pm$ 0.32	4.39 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>	4.39 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>	4.84 $\pm$ 0.25	4.27 $\pm$ 0.24 <sup>ac</sup>	5.49 $\pm$ 0.30 <sup>b</sup>	0.262	<b><math>\leq</math>0.0001</b>	<b><math>\leq</math>0.0001</b>
TBARS ( $\mu\text{M}$ )	0.65 $\pm$ 0.05	0.60 $\pm$ 0.05	0.70 $\pm$ 0.06	0.61 $\pm$ 0.09	0.61 $\pm$ 0.09 <sup>ab</sup>	0.61 $\pm$ 0.09 <sup>ab</sup>	0.68 $\pm$ 0.04	0.59 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	0.80 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	0.448	<b>0.013</b>	<b>0.013</b>
GST (U/mg Protein)	1.28 $\pm$ 0.05	1.27 $\pm$ 0.06	1.29 $\pm$ 0.06	1.24 $\pm$ 0.09	1.24 $\pm$ 0.09	1.24 $\pm$ 0.09	1.32 $\pm$ 0.06	1.30 $\pm$ 0.08	1.34 $\pm$ 0.09	0.450	0.743	0.743
Comet (%DNA Tail)	10.38 $\pm$ 0.16	10.33 $\pm$ 0.18	10.44 $\pm$ 0.17	10.35 $\pm$ 0.25	10.35 $\pm$ 0.25	10.35 $\pm$ 0.25	10.42 $\pm$ 0.18	10.30 $\pm$ 0.25	10.54 $\pm$ 0.21	0.825	0.413	0.413
MN/1000 cells	19.12 $\pm$ 2.72	17.94 $\pm$ 3.12	20.39 $\pm$ 4.01	19.56 $\pm$ 4.07	19.56 $\pm$ 4.07	19.56 $\pm$ 4.07	18.70 $\pm$ 3.63	16.46 $\pm$ 4.58	21.26 $\pm$ 7.10	0.876	0.591	0.591
Binucleated/1000 cells	32.62 $\pm$ 2.95	34.58 $\pm$ 3.50	30.78 $\pm$ 3.22	34.33 $\pm$ 5.07	34.33 $\pm$ 5.07	34.33 $\pm$ 5.07	30.99 $\pm$ 3.23	34.82 $\pm$ 4.81	27.59 $\pm$ 4.09	0.571	0.236	0.236
CAT (U/mg Protein)	0.40 $\pm$ 0.03	0.38 $\pm$ 0.03	0.42 $\pm$ 0.05	0.34 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	0.34 $\pm$ 0.03	0.34 $\pm$ 0.03	0.47 $\pm$ 0.05 <sup>b</sup>	0.43 $\pm$ 0.06	0.52 $\pm$ 0.11	<b>0.027</b>	0.481	0.481
GPx (U/mg Protein)	15.09 $\pm$ 0.86	15.36 $\pm$ 0.91	14.82 $\pm$ 0.88	10.77 $\pm$ 0.75 <sup>a</sup>	10.77 $\pm$ 0.75	10.77 $\pm$ 0.75	21.13 $\pm$ 1.91 <sup>b</sup>	21.91 $\pm$ 2.10	20.37 $\pm$ 1.96	<b><math>\leq</math>0.0001</b>	0.261	0.261

Legend: Data expressed as means  $\pm$  standard errors of the means. NPSH – total non-protein thiols. TBARS – thiobarbituric acid reactive substances. GST – glutathione S-transferase. DNA – deoxyribonucleic acid. GPx – glutathione peroxidase. U – unit. mg – milligram. GEE – generalized estimation equations. Time– comparisons between pre- and post-exposures in the group of exposed workers (pre: moment before the handling/administration of antineoplastic drugs; post: one week after handling/administration of antineoplastic drugs). Group – comparisons between exposed and unexposed. Interaction – interaction between times and groups analyzed.

\*Generalized estimation equations. <sup>a,b</sup> Different letters indicate statistical differences between groups. Statistical significance set at 5% for all analyses

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A preocupação com os riscos de exposição ocupacional dos profissionais envolvidos no manuseio de medicamentos citotóxicos em hospitais e clínicas oncológicas é crescente. Diversos métodos de doseamento estão sendo empregados e estudados para o monitoramento dessa exposição. Em vista disso, esse trabalho buscou obter o conhecimento das medidas de proteção utilizada pelos profissionais, avaliação de marcadores séricos de estresse oxidativo, ensaio de cometa e micronúcleos. Com o propósito de cada vez mais, esclarecer e orientar aos trabalhadores sobre as formas e importância de todas as medidas definidas de proteção, treinamento e a importância de rodízio na manipulação e administração desses fármacos.

Nossos resultados demonstram que os medicamentos antineoplásicos sugerem induzir uma modulação na atividade enzimática, visto ter aumento significativa das enzimas catalase e GPx no grupo exposto em relação ao não exposto, sendo o GPx apresentando valor de 100% maior quando comparado aos não expostos. Demonstrou também que as enzimas glutathione redutase (GSH) e ácido tiobarbitúrico (TBARS), apresentaram interação entre grupo e tempo de exposição durante a semana de trabalho entre o grupo exposto. Esses achados sugerem que os antineoplásicos aumentam o stress oxidativo, diminuindo assim os mecanismos de proteção desses profissionais. O fato dos testes de ensaio de cometa e micronúcleos, não ter apresentado diferença entre os grupos e tempos de exposição, dessa forma não apresentando um dano genotóxico, nos sugere o cumprimento ideal na utilização de EPI/EPC, preconizados por diretrizes



internacionais e resoluções nacionais, além da validação periódica das salas de manipulação. Adicional, ao uso correto de equipamentos, está o treinamento de boas práticas de manipulação/ administração de medicamentos antineoplásico ao iniciar suas atividades na área e educação continuada. Nossos resultados também enfatizam a importância e os resultados da utilização de dispositivos de segurança de sistema fechado, o que certamente minimizou riscos de exposição e acidente puntório.

Portanto, apesar de os indivíduos não apresentarem danos genotóxico, porém terem apresentados stress oxidativo, sugere que esses medicamentos apresentam risco de exposição ocupacional, mesmo com a utilização de todos os equipamentos de proteção e cuidados no seu manuseio, o que já foi demonstrado por diversos estudos. Sugerimos que mais estudos devem ser realizados utilizando os parâmetros de stress oxidativo somados com os testes de genotoxicidade e quantificação de resíduos na urina, para definição de melhores condutas e práticas nessa área de grande importância, porém de grande exigência nos cuidados da saúde dos trabalhadores. Conhecer a toxicidade e a determinação de algum dano no organismo humano ou no ambiente, é fundamental para a definição de processos produtivos, exposição permitida e o estabelecimento de uma política racional de proteção à saúde do trabalhador.

## 7. PERSPECTIVAS

Os dados do questionário quanto à atividade física, estilo de vida e condições de exposição dos indivíduos expostos e não expostos, serão analisados de forma qualitativa, confrontando com os resultados já encontrados, assim como, com os que irão ser pesquisados, pois todos esses testes podem fornecer informações importantes que se complementam.

Amostras de urina foram coletadas dos profissionais expostos desse estudo em 2 momentos diferentes após exposição a ciclofosfamida e doxorrubicina e estão congelados a  $-80^{\circ}$  C, onde será doseado resíduos desses fármacos em um novo equipamento com grande sensibilidade, em colaboração com a Central Analítica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Os dados serão confrontados com os achados dessa pesquisa, para monitoramento de contaminação pessoal.

Serão doseados resíduos de ciclofosfamida e doxorrubicina em frascos intactos e nas embalagens, em equipamento de cromatografia, a fim de monitoramento de contaminação ambiental.

Sugere-se que no Brasil sejam realizadas mais pesquisas de monitoramento pessoal e ambiental com profissionais expostos aos medicamentos antineoplásico.

## ANEXOS

### ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) CASOS

**Nº do CAAE: 84935918.1.0000.5327**

Título do Projeto: Avaliação da exposição ocupacional aos profissionais que manipulam e administram medicamentos antineoplásicos em um hospital Universitário no sul do Brasil

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o risco de exposição ocupacional, nos profissionais farmacêuticos e enfermeiros que manipulam e administram, respectivamente, medicamentos antineoplásicos. Estamos realizando este convite, pois você atua em áreas onde são realizadas a manipulação ou administração desse tipo de medicamento como a Central de Misturas Intravenosas, e as unidades de internação da onco-pediatria (3º leste), Unidade de Ambiente Protegido (5º sul) e ambulatório de quimioterapia (zona 11) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Este projeto de Doutorado está sendo realizado com a colaboração do Serviço de Medicina Ocupacional (SMO).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

Primeiramente, você deverá preencher um questionário com informações sobre estilo de vida, tempo de exposição semanal a medicamentos antineoplásicos e utilização de equipamentos de proteção individual e coletiva. A resposta ao questionário deve durar em torno de 10 min e você poderá escolher o melhor momento para respondê-lo. A equipe de

pesquisa entrará em contato para buscar o questionário.

Após preencher o questionário, iremos marcar a data para sua coleta de sangue, urina e saliva, que deverá ser no início da semana (segunda-feira), antes da exposição, e, no final da semana de trabalho (sexta-feira), após manipulação/administração dos fármacos selecionados para avaliação na pesquisa.

**Coleta de sangue:** A coleta de sangue será realizada no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) do HCPA por profissional capacitado. Serão coletados 10 mL de sangue (o equivalente a 2 colheres de chá) em cada coleta. As amostras de sangue coletadas serão utilizadas para a realização do ensaio de cometa e estresse oxidativo que serão realizados no Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da UFRGS.

**Coleta de urina:** Você deverá coletar 2 frascos de 10 mL de urina (1 na segunda-feira e outro na sexta-feira), a ser entregue no dia da coleta de sangue no CPC. A orientação de como realizar a coleta e os frascos serão entregues juntamente com o questionário pelos pesquisadores. A amostra de urina coletada será utilizada para a quantificação de ciclofosfamida e doxorrubina que será realizada no laboratório Laboratório 704 (LAPPS) da Faculdade de Farmácia da UFRGS.

**Coleta de saliva:** A amostra de saliva será coletada através do kit Salivette®. O participante retira o swab (algodão) do tubo de ensaio, coloca na boca e mastiga por 60 segundos, estimulando ao máximo a salivação. Após retorna o algodão para o tubo de ensaio. A amostra de saliva coletada será utilizada para a realização de teste de micronúcleos que será realizado no Laboratório de Mutagênese e Toxicologia do Centro Universitário Metodista –

IPA. A amostra de saliva coletada será utilizada para a realização de teste de micronúcleos que será realizado no Laboratório de Mutagênese e Toxicologia do Centro Universitário Metodista – IPA.

Toda a amostra encaminhada aos laboratórios será codificada, identificada por numeração, preservando dessa forma o nome dos voluntários da pesquisa. O material biológico coletado será utilizado exclusivamente para esta pesquisa. Após a realização das análises previstas neste projeto, o material restante será descartado.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são os seguintes: Poderá sentir desconforto ao coletar a amostra de sangue venoso. Eventualmente, poderá ocorrer dor ou hematomas na região da picada da agulha. Quanto ao procedimento para coleta de urina, o indivíduo participante terá que urinar em um pequeno frasco coletor de urina e este é o único desconforto que pode vir a ocorrer. Para a coleta de saliva, apenas deverá fazer higiene bucal, sem outros cuidados. Poderá também, se sentir constrangido quanto às perguntas referente ao seu trabalho.

A participação no estudo poderá não trazer um benefício direto a você. A sua participação nesse estudo irá contribuir para o aumento do conhecimento sobre este assunto e os resultados irão auxiliar na tomada de medidas preventivas para a melhoria da qualidade de vida dos trabalhadores expostos. Você irá receber os resultados dos testes realizados, se desejar. Todos os resultados serão discutidos com o SMO.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao vínculo institucional.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Edison Capp, pelo telefone (51) 33085688, com o pesquisador farm. Sandro Ness, pelo telefone (51) 999841869 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) - CONTROLES

### **Nº do CAAE: 84935918.1.0000.5327**

Título do Projeto: Avaliação da exposição ocupacional aos profissionais que manipulam e administram medicamentos antineoplásicos em um hospital Universitário no sul do Brasil

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o risco de exposição ocupacional, nos profissionais farmacêuticos e enfermeiros que manipulam e administram, respectivamente, medicamentos antineoplásicos. Estamos realizando este convite para você fazer parte do grupo não exposto aos medicamentos antineoplásicos (grupo controle). Este projeto de Doutorado está sendo realizado com a colaboração do Serviço de Medicina Ocupacional (SMO).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

Primeiramente, você deverá preencher um questionário com informações sobre estilo de vida, tempo de exposição semanal a medicamentos antineoplásicos e utilização de equipamentos de proteção individual e coletiva. A resposta ao questionário deve durar em torno de 10 min e você poderá escolher o melhor momento para respondê-lo. A equipe de pesquisa entrará em contato para buscar o questionário.

Após preencher o questionário, iremos marcar a data para sua coleta de sangue, urina e saliva, que deverá ser no início da semana (segunda-feira), e no final da semana de trabalho (sexta-feira).

Coleta de sangue: A coleta de sangue será realizada no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) do HCPA por profissional capacitado. Serão coletados 10 mL de sangue (o equivalente a 2 colheres de chá) em cada coleta. As amostras de sangue coletadas serão utilizadas para a realização do ensaio de cometa e estresse oxidativo que serão realizados no Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da UFRGS.

Coleta de urina: você deverá coletar 2 frascos de 10 mL de urina (1 na segunda-feira e outro na sexta-feira), a ser entregue no dia da coleta de sangue no CPC. A orientação de como realizar a coleta e os frascos serão entregues juntamente com o questionário pelos pesquisadores. A amostra de urina coletada será utilizada para a quantificação dos fármacos ciclofosfamida e doxorrubina que será realizada no laboratório Laboratório 704 (LAPPS) da Faculdade de Farmácia da UFRGS.

Coleta de saliva: A amostra de saliva será coletada através do kit Salivette®. O participante retira o swab (algodão) do tubo de ensaio, coloca na boca e mastiga por 60 segundos, estimulando ao máximo a salivação. Após retorna o algodão para o tubo de ensaio. A amostra de saliva coletada será utilizada para a realização de teste de micronúcleos que será realizado no Laboratório de Mutagênese e Toxicologia do Centro Universitário Metodista – IPA.

Toda a amostra encaminhada aos laboratórios será codificada, identificada por numeração, preservando dessa forma o nome dos voluntários da pesquisa. O material biológico coletado será utilizado exclusivamente para esta pesquisa. Após a realização das análises previstas neste projeto, o material restante será descartado.



Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são os seguintes: Poderá sentir desconforto ao coletar a amostra de sangue venoso. Eventualmente, poderá ocorrer dor ou hematomas na região da picada da agulha. Quanto ao procedimento para coleta de urina, o indivíduo participante terá que urinar em um pequeno frasco coletor de urina e este é o único desconforto que pode vir a ocorrer. Para a coleta de saliva, apenas deverá fazer higiene bucal, sem outros cuidados. Poderá também, se sentir constrangido quanto às perguntas referente ao seu trabalho.

A participação no estudo poderá não trazer um benefício direto a você. A sua participação nesse estudo irá contribuir para o aumento do conhecimento sobre este assunto e os resultados irão auxiliar na tomada de medidas preventivas para a melhoria da qualidade de vida dos trabalhadores expostos. Você irá receber os resultados dos testes realizados, se desejar. Todos os resultados serão discutidos com o SMO.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao vínculo institucional.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a

identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Edison Capp, pelo telefone (51) 33085688, com o pesquisador farm. Sandro Ness, pelo telefone (51) 999841869 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## ANEXO 3. QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO

NOME: \_\_\_\_\_ QUESTIONÁRIO Nº \_\_\_\_\_

1	( ) Farmacêutico ( ) Enfermeiro ( ) Controle, qual a profissão? _____	
2	Sexo ( ) M ( ) F	
3	Data de nascimento: _____ Idade: _____ anos e meses	
	<b>Se não trabalha com quimioterapia pule para a questão nº 13</b>	
4	Quanto tempo trabalha diretamente em contato com medicamento antineoplásico? _____ Desde que data? _____	
5	Qual sua carga horária diária de trabalho na central Quimioterapia ou na enfermaria? _____	
6	Quantas horas por dia está exposto aos quimioterápicos (manipulando ou administrando)? _____ e por semana? _____	
7	Em média, quantos frascos de Ciclofosfamida e Doxorubicina manipula ou quantos pacientes administra semanalmente? _____	
8	Trabalha continuamente na central/enfermaria de quimioterapia? ( ) não ( ) sim	
9	Além do HCPA trabalha em outro lugar de exposição? ( ) não ( ) sim, quantas horas por semana? _____	
10	Reveza com outros colegas ( ) não ( ) sim Qual a periodicidade? _____ vezes/sem	
11	Utiliza luvas no manuseio da quimioterapia? ( ) não ( ) sim Qual a frequência real em que troca as luvas, em horas? ( ) 30 min ( ) 1h ( ) 2h ( ) > 2h Utiliza dois pares de luvas? ( ) não ( ) sim Se sim, as 2 são cirúrgicas? ( ) não ( ) sim	
12	Utiliza dispositivo de segurança de sistema fechado? ( ) não ( ) sim	
13	Quais os equipamentos de proteção individual que utiliza? ( ) Luva cirúrgica	

	<input type="checkbox"/> Luva de procedimento <input type="checkbox"/> Gorro <input type="checkbox"/> Máscara de carvão ativado <input type="checkbox"/> Macacão impermeável <input type="checkbox"/> Avental Impermeável <input type="checkbox"/> Propés <input type="checkbox"/> Óculos	
	<b>Hábitos:</b>	
12	Já teve algum tipo de neoplasia? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Qual?_____	
13	Você tem alguma outra doença crônica? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Qual?_____	
14	Você tem história de neoplasia na família? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Qual?_____	
15	Faz utilização de algum medicamento ou vitaminas? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Se sim, Quais?_____	
16	Você fumou em algum momento de sua vida? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Se sim: Quanto tempo você fumou_____ (em anos) Você fuma atualmente? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Se sim, que fumo consome?_____	
	Qual a quantidade que utiliza por dia?_____	
	Mora com alguém que fuma? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Quem?_____	
17	Você bebe? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim, Qual? <input type="checkbox"/> vinho Qual o consumo médio semanal?_____	
	<input type="checkbox"/> cerveja Qual o consumo médio semanal?_____	
	<input type="checkbox"/> vodka Qual o consumo médio semanal?_____	
	<input type="checkbox"/> outras bebidas, quais?_____	
	Qual o consumo médio semanal?_____	
18	Sua dieta é balanceada? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Se sim, quantas vezes por semana? Frutas_____	
	Verduras_____cereais_____	

19	<p>Faz exercícios físicos regulares? ( ) não ( ) sim</p> <p>Se sim, qual(s)? _____ e em que periodicidade?</p> <p>_____</p>	
<p><b>IPAQ- QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (versão curta)</b></p>		
<p>Para responder as questões lembre que:</p> <p>-atividades físicas <b>VIGOROSAS</b> são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal</p> <p>-atividades físicas <b>MODERADAS</b> são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal</p>		
<p><b>Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.</b></p>		
1a	<p>Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?</p> <p>dias _____ por SEMANA ( ) Nenhum</p>	
1b	<p>Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?</p> <p>horas: _____ Minutos: _____</p>	
2a	<p>Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)</p> <p>dias _____ por SEMANA ( ) Nenhum</p>	
2b	<p>Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?</p> <p>horas: _____ Minutos: _____</p>	

3a	<p>Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.</p> <p>dias _____ por SEMANA ( ) Nenhum</p>	
3b	<p>Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?</p> <p>horas: _____ Minutos: _____</p>	
	<p><b>Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.</b></p>	
4a	<p>Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?</p> <p>_____ horas ____ minutos</p>	
4b	<p>Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?</p> <p>_____ horas ____ minutos</p>	

## ANEXO 4: FOLHA DE APROVAÇÃO

**ATA AUTENTICADA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia  
Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia - Doutorado  
Ata de defesa de Tese

Aluno: Sandro Luis Ribeiro Ness, com ingresso em 23/09/2015

**Título:** Avaliação da exposição ocupacional aos profissionais que manipulam e administram medicamentos antineoplásicos em um hospital universitário no sul do Brasil.

Data: 25/06/2020

Horário: 17:00

Local: Sala Virtual MConf - UFRGS - <https://mconf.ufrgs.br/webconf/sead-academico>

Banca Examinadora	Conceito	Origem
Daniel Mendes da Silva	A	HCPA
Gabriel de Souza Macedo		HCPA
Gabriela Dos Santos Santanna	A	IFRS
Helena Von Eye Corleta		UFRGS
Ilma Simoni Brum da Silva	A	UFRGS

Conceito Geral da Banca: A

Data da homologação:

Porto Alegre, 13 de julho de 2020

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia  
Rua Ramiro Barcelos, 2400 2 andar - Bairro Santa Cecília - Telefone 33085607  
Porto Alegre - RS

Documento gerado sob autenticação nº TIQ.249.291.S7E  
Pode ser autenticado, na Internet, pela URL <http://www.ufrgs.br/autenticacao>,  
tendo validade sem carimbo e assinatura.

## ANEXO 4: CONTINUAÇÃO - FOLHA DE APROVAÇÃO



## ATA PARA ASSINATURA Nº \_\_\_\_\_

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetria  
Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetria - Doutorado  
Ata de defesa de Tese

Aluno: Sandro Luis Ribeiro Ness, com ingresso em 23/09/2015  
Título: **Avaliação da exposição ocupacional aos profissionais que manipulam e administram medicamentos antineoplásicos em um hospital universitário no sul do Brasil.**  
Orientador: Prof. Dr. Edison Capp

Data: 25/06/2020

Horário: 17:00

Local: Sala Virtual MConf - UFRGS - <https://mconf.ufrgs.br/webconf/sead-academico>

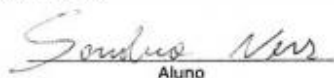
Banca Examinadora	Origem
Ilma Simoni Brum da Silva	UFRGS
Helena Von Eye Corleta	UFRGS
Gabriel de Souza Macedo	HCPA
Gabriela Dos Santos Santanna	IFRS
Daniel Mendes da Silva	HCPA

Porto Alegre, 25 de junho de 2020

Membros	Assinatura	Avaliação
Ilma Simoni Brum da Silva	_____	Aprovado
Helena Von Eye Corleta	_____	
Gabriel de Souza Macedo	_____	
Gabriela Dos Santos Santanna	_____	Aprovado
Daniel Mendes da Silva	_____	Aprovado

Conceito Geral da Banca: ( ) Aprovado Correções solicitadas: ( ) Sim ( X ) Não

**Observação:** Esta Ata não pode ser considerada como instrumento final do processo de concessão de título ao aluno.

  
Aluno

  
Orientador

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetria  
Rua Ramiro Barcelos, 2400 2 andar - Bairro Santa Cecília - Telefone 33085607  
Porto Alegre - RS