

Exposição ocupacional a drogas antineoplásicas: condutas para manipulação segura

LUIS FERNANDO DE PAIVA VENEGAS*
 FÁTIMA HELENA BASTOS MALDANER**
 GILBERTO SCHWARTSMANN***
 ALGEMIR LUNARDI BRUNETTO****

SINOPSE

As drogas antineoplásicas são utilizadas de forma crescente no meio hospitalar devido aos promissores resultados apresentados no tratamento do câncer. As ações desejadas destas drogas, principalmente suas capacidades citotóxica/citostática e imunomoduladora, são obtidas às custas de efeitos colaterais frequentemente severos. Um aspecto pouco abordado em nosso meio no espectro do uso de drogas antineoplásicas é a questão do manejo e administração dessas drogas. A maioria dos profissionais de saúde não se sente adequadamente esclarecida sobre os riscos potenciais dos fármacos a serem manipulados. Neste artigo analisa-se a questão da exposição ocupacional a drogas antineoplásicas no meio hospitalar, no sentido de orientar a equipe de saúde quanto aos cuidados a serem tomados na manipulação de quimioterápicos, e aos riscos potenciais e reais a que são submetidos.

UNITERMOS: Drogas antineoplásicas, Quimioterapia, Enfermagem, Segurança, Toxicidade.

ABSTRACT

Over the last decades, chemotherapy has been widely used in the treatment of cancer patients. However, information on the proper handling and safety of the agents is still a matter of debate

* Médico Residente do Serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

** Médica Residente do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

*** Oncologista do HCPA. Professor CPC Medicina UFRGS e PUCRS.

**** Diretor do Instituto do Câncer Infantil. Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA.

Trabalho realizado no Serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência:

Luis Fernando de Paiva Venegas

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Serviço de Oncologia, Sala 2030. Rua Ramiro Barcellos, 2350. CEP: 90035-003, Porto Alegre, RS. Telefone: 331-6699 (Ramal: 2335); FAX: 331-6598.

and controversy. In this article, the authors review the published literature in the mentioned subject.

KEYWORDS: Antineoplastic Drugs, Chemotherapy, Nursing, Safety, Toxicity.

INTRODUÇÃO

As drogas antineoplásicas (DA) compõem uma classe muito diversa de fármacos que compartilham a propriedade de combater o crescimento de neoplasias malignas, através da inibição da replicação celular e/ou da morte das células em divisão.

Seu espectro abrange os grupos dos agentes alquilantes (p.ex.: ciclofosfamida), antimetabólitos (p.ex.: 5-fluorouracil), antibióticos (p.ex.: doxorubicina), derivados de plantas (p.ex.: vincristina) e hormônios (p.ex.: dietilestilbestrol) (1). Desta forma, é fácil de se concluir que o estabelecimento de regras simples e sem exceções é praticamente impossível no tocante à manipulação de todas as DA (2). Em um recente estudo em hospitais na Holanda, concluiu-se que nenhum hospital estava totalmente atualizado nas regras de manejo de DA e que as normas escritas nem sempre são seguidas pela equipe de enfermagem (3).

Muitas DA têm sido referidas como carcinogênicas, mutagênicas e teratogênicas. É bem estabelecido o risco aumentado para certos tipos de cânceres secundários (p.ex.: leucemia aguda em pacientes com linfoma não-Hodgkin) (4). Neste mesmo grupo de pacientes, o número de aberrações cromossômicas e trocas entre cromátides irmãs é muito mais freqüente que na população em geral (5-9).

MUTAGENICIDADE

A capacidade mutagênica das DA já foi bem documentada na literatura mundial (10-21). O método mais freqüentemente utilizado é o "Salmonella/

Mammalian-Microsome Mutagenicity Test", ou "Ames Test" (22), que é um teste sensível e simples onde as várias DA são testadas em placas de Petri, utilizando cepas mutantes de *Salmonella typhimurium* especialmente desenvolvidas.

Muitos carcinógenos e não-carcinógenos têm sido testados utilizando-se o "Ames Test", e os estudos mostraram correlação significativa (85%) destes carcinógenos como mutagênicos (12-22). Existe grande probabilidade de que os compostos considerados mutagênicos neste teste sejam também carcinogênicos. Nguyen et al (23) encontraram alta toxicidade genômica (possivelmente irreparável) por parte de drogas como a mitomicina C e a bleomicina; alterações reparáveis (média toxicidade) foram vistas associadas à cisplatina, nitrosurêias (PCNU), etoposide (VP-16), teniposide (VM-26) e mitoxantrona; baixa toxicidade foi vista associada à 6-mercaptopurina, doxorubicina, daunorubicina, dacarbazina, tiotepa, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida e mostarda nitrogenada. Outros estudos não mostraram correlação entre exposição a DA e mutagenicidade (24). Porém, é preciso lembrar que o Ames é muito sensível e não guarda uma relação muito adequada com a observação clínica.

CARCINOGENICIDADE, TERATOGENICIDADE E EMBRIOTOXICIDADE

O estudo das propriedades carcinogênicas das DA é complexo e não-uniforme, como o teste de mutagenicidade em bactérias. Na literatura é encontrada uma multiplicidade de métodos e modelos animais, envolvendo várias espécies, doses, esquemas e vias de administração, bem como várias maneiras de se analisar a capacidade de induzir a formação de tumores (25-31). Tal fato torna difícil a interpretação e comparação dos resultados, porém tem sido comentado (30-32) que, apesar dos diferentes métodos utilizados, os resultados tomados como um todo são relativamente uniformes, e mostram que as ações carcinogênicas observadas em animais podem ser extrapoladas para seres humanos (30). A Tabela 1 mostra um resumo das atividades carcinogênicas, genotóxicas, teratogênicas e embriotóxicas das principais DA. A presença de mutações em ponto, que são mutações em único nucleotídeo (que pode consistir na perda, substituição ou inserção de nucleotídeo), é um importante marcador de potencial dano celular cromossômico.

TABELA 1 - Avaliação da atividade genética, carcinogenicidade e teratogenicidade de drogas antineoplásicas (IARC, 1982)

Droga	Evidência de Carcinogenicidade em:		Atividade Genotóxica		Teratogenicidade
	Humanos	Animais	Mutações em Ponto		
			Procariontes *	Eucariontes **	
Actinomicina D	inadequada	limitada	-	+	T, E
BCNU	inadequada	suficiente	+	+	T, E
Bleomicina	inadequada	inadequada	-	±	?
Busulfan	suficiente	limitada	+	+	T
Clorambucil	suficiente	suficiente	+	+	T, E
CCNU	inadequada	suficiente	+	+	T, E
Cisplatina	inadequada	limitada	+	+	E
Ciclofosfamida	suficiente	suficiente	+	+	T, E
Dacarbazina	inadequada	suficiente	?	+	T, E
Doxorubicina	inadequada	suficiente	+	+	?
5-Fluorouracil	inadequada	inadequada	-	?	T, E
Melfalan	suficiente	suficiente	+	+	T
6-Mercaptopurina	inadequada	inadequada	+	+	T, E
Metotrexate	inadequada	inadequada	-	+	T, E
Mostarda Nitrogenada	inadequada	suficiente	+	+	T, E
Procarbazona	inadequada	suficiente	+	+	T, E
Tiotepa	inadequada	suficiente	+	+	T
Mostarda Uracila	inadequada	suficiente	+	+	T
Vinblastina	inadequada	inadequada	-	-	T, E
Vincristina	inadequada	inadequada	-	-	T, E

LEGENDA: + = positivo; - = negativo em um ou mais testes; ? = dados não disponíveis; T = teratogenicidade; E = embriotoxicidade

* Procariontes: microorganismos que carecem de mitocôndrias cujo genoma consiste em uma única molécula de DNA desprovida de membrana e que não sofrem mitose durante a replicação. ** Eucariontes: microorganismos cujas células contêm uma membrana limitante em torno do material nuclear.

FONTE: IARC (1982) Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans, Vols. 1-29, IARC Monographs. Supl. 4. Lyon, França. pag. 292.

A indução de tumores em seres humanos por agentes químicos é bem estabelecida. Embora nenhuma das DA apareça em listas de carcinógenos ambientais, na análise retrospectiva da incidência de indução de câncer em estudos clínicos com DA existem referências implicando várias DA como causadoras de tumores no homem (33-35).

O tratamento de neoplasias hematológicas (doença de Hodgkin, mieloma múltiplo e leucemia linfocítica crônica) com agentes alquilantes tem levado a um aumento na incidência de leucemia aguda e outros tumores (36-40); também no tratamento de tumores sólidos como adenocarcinoma de mama e ovário o uso de agentes alquilantes aumenta a chance de desenvolver leucemia aguda secundária (41, 42).

Por outro lado, o número aumentado de neoplasias secundárias em pacientes submetidos à quimioterapia pode ser visto como um reflexo da maior atenção dada ao problema (43, 44). A sobrevida dos pacientes tem aumentado com os avanços da quimioterapia, e o uso de DA em protocolos com incrementos na dose-intensidade ou objetivando transplante de medula expõe os pacientes a doses maiores de medicações. Além disto, existem evidências de que certos pacientes possuem a tendência herdada de desenvolver múltiplas neoplasias malignas, bem como é possível que a biologia de certas neoplasias implique o desenvolvimento de neoplasias secundárias associadas (44).

Muitos estudos têm relatado o aparecimento de efeitos teratogênicos secundários à exposição profissional. Em 1975, Sieber et al (45) relataram a observação de aberrações cromossômicas, malformações congênitas, potencial carcinogênico e efeitos prejudiciais à fertilidade em seres humanos expostos a DA.

A ocorrência de perdas fetais e malformações na prole de profissionais de saúde que lidam com DA foi estudada por Selevan et al (9), sendo descrita a ocorrência de perdas fetais que poderiam estar associadas à exposição profissional de enfermeiras à ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina; a chance de perda fetal foi duas vezes maior nas enfermeiras expostas no primeiro trimestre às DA. No mesmo trabalho, a ocorrência de malformações na prole de enfermeiras também foi mais freqüente naquelas expostas no primeiro trimestre de gestação a DA (26,7% versus 8,7%). Outros estudos mostraram que as boas condições de cuidado no manejo das DA colaboram para a saúde da prole do pessoal de enfermagem envolvido em seu manejo (46).

Em um estudo realizado na Dinamarca não foi encontrada correlação entre exposição a DA e número de abortos, malformações, baixo peso ao nascer ou nascimentos pré-termo, porém o risco relativo de desenvolvimento de leucemia foi significativo (risco relativo=10.65) (47).

Estudos no sentido de esclarecer os verdadeiros efeitos das DA na fertilidade, ciclo reprodutivo e teratogenicidade estão em andamento, e os dados até agora levantados indicam que as condutas para manipulação de DA sejam observadas com muito rigor.

BASES BIOLÓGICAS PARA A QUESTÃO DA EXPOSIÇÃO PROFISSIONAL A DA

Embora o potencial mutagênico/carcinogênico das DA esteja baseado em estudos com exposição intensa e altas doses de drogas, estudos sobre exposição ocupacional têm mostrado a presença de níveis baixos, porém detectáveis, de DA no ar ambiente das unidades de preparo de quimioterapia (48,49), principalmente naquelas onde o uso de campânula de preparo não é respeitado (50). Embora o uso de campânulas de fluxo laminar vertical diminua o risco de exposição do profissional que manipula DA, na maioria das vezes são utilizadas campânulas de fluxo laminar horizontal, que não previnem a exposição a DA (23, 51-55).

As questões que despertam maior interesse sobre os riscos da exposição profissional a DA são: (1) Pode a exposição a quantidades pequenas de DA levar à absorção significativa pelo organismo? (2) Pode a exposição a quantidades pequenas de DA causar efeitos prejudiciais ao organismo agudamente e/ou a longo prazo? (21)

Alguns autores demonstraram que a exposição a DA pode levar à absorção sistêmica da droga, principalmente por via inalatória e cutânea (49). Paraefeitos como cefaléia, tontura, náusea, irritação da pele/mucosas e reações alérgicas são os que mais freqüentemente ocorrem em pessoas expostas a DA, principalmente quando estas são manipuladas em unidades inadequadamente equipadas (56).

Estudos realizados com farmacêuticos e enfermeiras que lidam com DA em meio hospitalar têm mostrado um número acima do esperado para a população em geral de quebras cromossômicas, presença de micronúcleo e trocas entre cromátides irmãs em linfócitos do sangue periférico, bem como níveis detectáveis de agentes mutagênicos na urina desses profissionais (51-54, 57-66). Sessink et al, em um estudo que analisou a exposição de profissionais de enfermagem à ciclofosfamida, demonstraram que estes profissionais tinham um número aumentado de quebras cromossômicas em linfócitos de sangue periférico quando expostos à referida droga (67). McDiarmid et al (68), ao estudarem a presença de trocas de cromátides-irmãs em linfócitos de sangue periférico de profissionais de saúde expostos à ciclofosfamida, observaram que estas lesões genômicas são corrigidas em pouco tempo e refletem apenas uma exposição recente e de curta duração, não podendo ser afirmado que o aumento do tempo de exposição nos profissionais seja desprovido de efeitos deletérios ao DNA. Sessink et al estudaram a presença de DA (metotrexate, 5-fluorouracil, ifosfamida e ciclofosfamida) e metabólitos na urina de enfermeiras e farmacêuticos de unidades de quimioterapia, e demonstraram que níveis apreciáveis de ciclofosfamida e ifosfamida não somente foram encontrados na urina de profissionais que lidavam ativamente com o preparo e administração das drogas, mas também naqueles que apenas estavam presentes nas unidades de preparo ou aplicação das medicações (49). A presença de DA

e/ou seus metabólitos potencialmente providos de efeito mutagênico na urina de profissionais de saúde foi documentada em vários estudos (69). Em outro estudo foi demonstrado que profissionais não equipados com luvas e máscaras nas unidades de preparo de DA tinham um nível 50% mais alto de quebras de DNA ($p < 0.005$) do que aqueles devidamente aparelhados. Nesse mesmo estudo, após tomadas as devidas precauções, uma diminuição significativa ($p < 0.01$) no nível de quebras do DNA foi observada (70). Atualmente, os achados de aberrações cromossômicas em profissionais que lidam com DA têm sido confirmados por muitos estudos (71-75).

Mesmo quando absolutamente respeitadas as normas de segurança de manejo de DA, como no estudo de Ensslin et al (76), a detecção de cisplatina e metabólitos na urina foi positiva em 9 de 52 amostras de urina de 21 profissionais de unidades de preparo de DA, coletadas nos dias em que drogas derivadas da platina foram preparadas (limite de determinação de 4 ng/l). Interessante mencionar que em um dos profissionais com resultado positivo a negatização do teste somente se fez vários dias após o manejo da droga.

Quando analisados em conjunto com outros fatores tóxicos ambientais, os efeitos deletérios do DNA são intensificados. Gorecka e Gorsky (77) demonstraram, como era previsível, que as trocas entre cromátides-irmãs foram mais frequentes em enfermeiras que lidavam com DA, porém um incremento na frequência de trocas entre cromátides-irmãs foi identificado nas enfermeiras fumantes que preparavam e/ou administravam DA quando comparadas a enfermeiras não-fumantes.

Pórem, outros estudos não mostraram ocorrência de paraefeitos nem presença de agentes mutagênicos em amostras urinárias, quando as DA são manipuladas em condições ideais (sala ventilada, com campânula de fluxo laminar vertical), e principalmente quando é respeitado o uso de proteção pessoal (luvas, gorro, máscara e avental) (54, 78).

Supondo que a concentração de ciclofosfamida (ar ambiente) em uma unidade de quimioterapia seja em torno de $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e o tempo de exposição diário do profissional de 2h/5 dias por semana (num total de 40 semanas em um ano) chegaríamos a uma dose anual de 0,2mg. Esta dose corresponde a cerca de 0,01% da dose terapêutica habitual de ciclofosfamida, que frequentemente excede 2g por ciclo de tratamento antineoplásico. Se esta dose pode acarretar efeitos deletérios no profissional de saúde que lida com DA ainda é um evento que não pode ser comprovado sem margem a dúvidas (79).

É evidente na literatura a divergência de opiniões quanto à extensão do risco de contacto com DA (80, 81). Entretanto, deve ser mencionado que a exposição diária por períodos prolongados ao preparo de DA coloca o profissional em constante risco e, como citado por Wilson e Solimando (78), a ausência de sintomas imediatos não é evidência de ausência de efeitos a longo prazo.

CONDUTAS NA MANIPULAÇÃO DE DROGAS ANTINEOPLÁSICAS (DA)

1. Preparo

Em meio hospitalar, as DA são preparadas tanto por farmacêuticos quanto por enfermeiras especializadas. A necessidade de regras seguras de manejo das DA tem sido uma constante preocupação nas instituições que lidam com o tratamento do câncer (82-84).

Os riscos potenciais para o profissional que prepara DA dependem de três variáveis: toxicidade inerente a cada droga, tempo de exposição direta à droga e frequência da exposição. A exposição pode ocorrer em qualquer momento durante o preparo das DA, e as principais rotas de exposição são: via inalatória, através da aspiração de gotículas e/ou partículas em suspensão; via transcutânea, pela absorção cutânea de DA em contato com a pele; via digestiva, através do contato de mãos contaminadas com a boca ou alimentos contaminados. Neste sentido é importante lembrar que não deve ser permitido comer, beber, fumar ou aplicar cosméticos em área de preparo de DA (85).

Os momentos em que ocorre a exposição às DA são, principalmente: quando da retirada de uma agulha de um frasco contendo DA, transferência de uma DA através de uma seringa, agulha ou outro dispositivo, abertura de uma ampola contendo DA, retirada do ar de uma ampola que contenha DA ou recapamento de uma agulha após uso (esta última prática já há muito tempo desaconselhada por seu alto risco de acidentes).

Idealmente, as DA devem ser preparadas sob uma campânula de fluxo vertical, que funciona emitindo um fluxo de ar contínuo para baixo e contra o sentido do profissional, fazendo o ar passar por filtros de alta eficiência (86). Tais campânulas devem ser limpas após cada utilização, com álcool a 70%. Tais equipamentos ficam idealmente melhor situados em centrais de preparo de medicações (87).

O uso de luvas é indispensável (88), sendo as de látex melhores para proteção quando comparadas às de cloreto de polivinila. Idealmente, as luvas devem ser trocadas a cada 30 minutos. As luvas de látex tipo cirúrgico oferecem a melhor proteção contra DA, porém são permeáveis a certas drogas, como carmustina e tiotepa; luvas de PVC não são adequadas, pois se mostraram muito permeáveis a DA (89). O uso de avental de preparação sobre a roupa ou sobre o próprio avental de trabalho também é indispensável. Tais aventais devem ter as mangas revestidas de material plástico para proteção dos braços. Completando a vestimenta adequada, o uso de máscara e gorro somente é necessário em ambientes desprovidos de campânula de fluxo vertical (90). Em relação ao uso de proteção direta com vestimentas, é consenso na literatura que os profissionais de saúde em geral não obedecem uniformemente as determinações hospitalares, o que torna os acidentes mais prováveis e frequentes (91, 92). No estudo de Habib et al (93), conduzido em 6 hospitais com unidades de

quimioterapia, os profissionais de saúde foram inquiridos sobre as possíveis toxicidades e as medidas de proteção usadas no preparo e administração de DA. Os resultados mostraram que 50% das 43 enfermeiras questionadas não tinham informações dos perfis de toxicidade das drogas e quase 60% delas não usavam proteção alguma, especialmente luvas e óculos de proteção.

2. Administração

As DA são reconhecidamente agentes irritantes das mucosas e da pele, além de poderem provocar sinais/sintomas sistêmicos dependentes do tipo de droga, via e tempo de exposição. Os sinais/sintomas mais comuns relatados são: tontura, náusea, vômito, rash cutâneo, tosse, dor de garganta e prurido nas áreas expostas (49). Normalmente, quando é feito uso das DA fora de uma unidade de quimioterapia, as medicações são preparadas na farmácia ou na unidade de quimioterapia, e devem ser acondicionadas com cuidado e rotuladas claramente, indicando tratar-se de DA.

A administração das medicações se faz principalmente por via intravenosa, em infusão contínua, bomba de infusão ou em "bolo", seguindo rigorosamente a prescrição médica. É importante ressaltar o risco de extravasamento da medicação no tecido celular subcutâneo do paciente, o que pode ocasionar necrose dos tecidos vizinhos. Na Tabela 2 temos um resumo das drogas vesicantes e irritantes locais que mais comumente estão associadas a lesões graves quando ocorre extravasamento durante administração intravenosa (94, 95). É importante lembrar que os tempos de infusão são específicos para cada protocolo de quimioterapia, devendo ser respeitados para que os resultados do tratamento não sejam prejudicados.

Após a infusão das DA, o material usado deve ser recolhido em um lixo especial para material contaminado com DA, e não pode ser misturado com lixo hospitalar comum, sendo posteriormente eliminado por incineração (90).

TABELA 2 – Drogas citostáticas com efeitos vesicantes e irritantes locais

• Aclarubicina
• Amsacrina
• Clormetina
• Dactinomicina (Actinomicina D)
• Daunorrubicina
• Doxorubicina
• Epirubicina
• Melfalan
• Mitramicina
• Mitomicina C
• Estreptozotocina
• Alcalóides da Vinca (Vincristina, Vinblastina, Vindesina, Vinorelbine)

Os acidentes decorrentes de extravasamento de medicações no subcutâneo dos pacientes em quimioterapia são um evento comum e também assunto muito controverso como mostra a revisão recente de San-Angel (96), principalmente porque não existem, para a maioria das medicações, antídotos específicos que neutralizem a droga *in situ*; assim a observação e a prática diárias acabam ditando as regras de manejo de tais situações.

3. Acidentes

A exposição do profissional, mesmo aqueles mais treinados no manejo de DA, pode ocorrer em qualquer etapa, devendo ele estar bem orientado nas medidas a serem seguidas de acordo com o tipo de acidente (97, 98).

Em caso de contato com a pele, a área afetada deve ser lavada demoradamente com água e sabão. Na Tabela 3 encontramos a relação de drogas que estão associadas à irritação cutânea de contato. Se a DA entra em contato com os olhos do profissional, estes devem ser lavados com grande quantidade de água, de preferência em jato, ou solução salina isotônica por pelo menos 15 minutos. Todos os acidentes com DA devem ser comunicados ao Serviço de Medicina do Trabalho do hospital, independentemente do julgamento pessoal referente à gravidade do acidente.

TABELA 3 – Drogas citostáticas com efeitos tóxicos por exposição ambiental

• Doxorubicina
• Bleomicina
• Mostarda Nitrogenada
• Cisplatina
• Dacarbazina (DTIC)
• Dactinomicina (Actinomicina D)
• Daunorrubicina
• Epirubicina
• Lomustina (CCNU)
• Melfalan
• Mitomicina C
• Estreptozotocina
• Alcalóides da Vinca (Vincristina, Vinblastina, Vindesina, Vinorelbine)

No caso de derramamento de DA, o profissional deve calçar luvas e remover o material com toalha ou papel adequado, e a área do acidente deve ser limpa no mínimo três vezes com solução de limpeza (90).

4. Precauções com Sangue e Fluidos

Os fluidos corporais de pacientes recebendo DA podem conter grandes quantidades das drogas, e qualquer fluido deve ser considerado como contaminado. Luvas de

vem ser calçadas ao manusear tais materiais por até 48 horas após o término da quimioterapia. As roupas de cama de pacientes recebendo DA devem ser tratadas do mesmo modo que o material considerado contaminado. Idealmente, as portas dos quartos de pacientes em quimioterapia devem ter uma sinalização indicando que naquele quarto existe risco de exposição do profissional a DA (90).

CONCLUSÃO

As informações obtidas sobre carcinogenicidade e efeitos adversos das DA surgiram a partir de estudos observacionais em seres humanos que receberam doses altas em tratamento de tumores ou em modelos animais/experimentais. Desta forma, o controle da exposição de profissionais às DA é determinado pela capacidade de identificarmos aquelas drogas que são ou podem ser agentes carcinógenos/mutagênicos.

Como foi visto neste artigo, muitas das DA hoje utilizadas são carcinógenos comprovados e, desta forma, sua manipulação envolve risco para o profissional de saúde. Porém, este risco depende da magnitude da exposição, e sabe-se que essa magnitude é muito menor que aquela de pacientes que desenvolvem neoplasias secundárias ao uso de quimioterapia. Este risco é provavelmente tão pequeno que estudos epidemiológicos não conseguiriam revelá-lo (79).

Desta forma, o estabelecimento de reais riscos de câncer em profissionais de saúde envolvidos na manipulação de DA depende de estudos adicionais. Porém, os riscos de perdas fetais (9) e malformações (9, 45), os quais têm sido associados à exposição a DA, são suficientemente significativos para obrigarem o estabelecimento de normas rígidas que garantam exposição mínima e em níveis seguros aos profissionais de saúde que lidam com DA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CALABRESI P, CHABNER BA. Chemotherapy of Neoplastic Diseases. In: Gillman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 52, Section 12. 8th Edition, Singapore. McGraw-Hill. Inc., 1991: 1202-1263.
- ILLIGER HJ, BORNEMANN L, HERDRICH K. Safe Handling of Cytotoxic Agents: assumptions, dangers, preparation, use, and safety. ASTA Oncology Publications; 2nd Edition, 1990.
- C. NIEWEG RM, DE BOER M, DUBBLEMAN RC, GALL HE, HESSELMAN GM, LENSSEN PC, et al. Safe handling of antineoplastic drugs. Results of a survey. *Cancer Nurs* 1994; 17: 501-11.
- SHIELDS PG, HARRIS CC. Principles of Carcinogenesis: Chemical. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Chapter 11. Philadelphia, J. B. Lippincott, Co., 4th Edition, 1993: 200-212.
- DOBOS M, SCHULER D, SZAKMÁRY E. Comparative investigations by sister-chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes of patients under

- and following in vivo exposure to alkylating chemicals. *Mutat Res* 1982; 97: 182 (abstract).
- DÜKER D. Investigations into sister chromatid exchange in patients under cytostatic therapy. *Hum Genet* 1981; 58: 198-203.
- GEBHART E, WINDOLPH B, LÖSING J, WOPFNER F. Chromosome and SCE studies in patients with cytostatic interval therapy. *Mutat Res* 1980; 74: 193 (abstract).
- MUSILOVÁ J, MICHALOVÁ K, URBAN J. Sister-chromatid exchanges and chromosomal breakage in patients treated with cytostatics. *Mutat Res* 1979; 67: 289-94.
- SELEVAN SG, LINDBOHM M-J, HORNUNG RW, HEMMINKI K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal losses in nurses. *N Engl J Med* 1985; 313: 1173-8.
- HOLDEN HE, RAY VA, WAHRENBURG MG. Mutagenicity studies with 6-mercaptopurine; 1. Cytogenetic activity in vivo. *Mutat Res* 1973; 20: 257-63.
- MONTI-BRAGADIN C, TAMARO M, BANFI E. Mutagenic activity of platinum and ruthenium complexes. *Chem Biol Interact* 1975; 11: 469-72.
- McCANN J, SIMMON V, STREITWIESER D. Mutagenicity of chloroacetaldehyde, a possible metabolic product of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride), chloroethanol (ethylene chlorohydrin), vinyl chloride, and cyclophosphamide. *Proc Acad Sci USA* 1975; 72: 3190-3.
- ELLENBERG J, MOHN GR. Comparative mutagenicity testing of cyclophosphamide and some of its metabolites. *Mutat Res* 1976; 38: 120-1.
- BENEDICT WF, BANERJEE A, GARDNER A. Induction of morphological transformation in mouse C3H/10T1/s Clone 8 cells and chromosomal damage in hamsters A(T₁) C1-3 cells by cancer chemotherapeutic agents. *Cancer Res* 1977; 37: 2202-8.
- BENEDICT WF, BAKER MS, HAROUN L. Mutagenicity of cancer chemotherapeutic agents in Salmonella/microsome test. *Cancer Res* 1977; 37: 2209-13.
- MATHESON D, BRUSICK D, CARRANO R. Comparison of the relative mutagenic activity for eight antineoplastic drugs in the Ames Salmonella/microsome and TK+/- mouse lymphoma assays. *Drug Chem Toxicol* 1978; 1: 277-304.
- SEINO Y, NAGAO M, YAHAGI T. Mutagenicity of several classes of antitumor agents to Salmonella typhimurium TA98, TA100, and TA92. *Cancer Res* 1978; 38: 2148-56.
- TAMARO M, VENTURINI S, MONTI-BRAGADIN C. Effects in bacterial systems of Pt(II) complexes with antitumor activity. *Chem Biol Interact* 1979; 26: 179-84.
- PAK K, IWASAKI T, MYIAKAWA M. The mutagenic activity of anti-cancer drugs and the urine of rats given these drugs. *Urol Res* 1979; 7: 119-24.
- FRANZA BR, OESCHGER NS, OESCHGER MP. Mutagenic activity of nitrosourea antitumor agents. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 149-54.
- HARRISON BR. Developing guidelines for working with antineoplastic drugs. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 1686-93.
- AMES BN, MCCANN J, YAMASAKI E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat Res* 1975; 31: 347-64.
- NGUYEN TV, THEISS JC, MATNEY TS. Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. *Cancer Res* 1982; 42: 4792-6.
- DEMEO MP, MERONO S, DEBAILLE A, BOTTA A, LAGET M, GUIRAUD H, DUMENIL G. Monitoring exposure of hospital personnel handling cytostatic drugs and contaminated materials. *Int Arch Occup Environ Health* 1995; 66: 363-8.
- WALKER SE, BOLE GG. Augmented incidence of neoplasia in NZB/NZW mice treated with longterm cyclophosphamide. *J Lab Clin Med* 1973; 82: 619-29.

- STONER GD, SHIMKIN MB, KNIAZEFF AJ. Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 1973; 33: 3069-85.
- WEISBURGER JH, GRISWOLD DP, PREJEAN JD. The carcinogenic properties of some of the principle drugs used in clinical cancer chemotherapy. *Recent Result Cancer Res* 1975; 52: 1-17.
- SCHMAHL D, HABS M. Experimental carcinogenesis of antitumor drugs. *Cancer Treat Rev* 1978; 5: 175-84.
- MARQUARDT H, PHILLIPS FS, STERNBERG SS. Tumorigenicity in vivo and induction of malignant transformation and mutagenesis in cell cultures by Adriamycin and Daunomycin. *Cancer Res* 1976; 36: 2065-9.
- WEISBURGER EK. Bioassay program for carcinogenic hazards of cancer chemotherapeutic agents. *Cancer* 1977; 40: 1935-49.
- ZACKHEIM HS, SMUCKLER EA. Tumorigenic effect of topical mechlorethamine, BCNU and CCNU in mice. *Experientia* 1980; 36: 1211-2.
- HARRIS CC. The carcinogenicity of anticancer drugs: a hazard in man. *Cancer* 1976; 37: 1014-23.
- SCHOTTENFELD D, HMS JF. The workplace as a cause of cancer. Part II. *Clin Bull* 1978; 8: 107-19.
- SCHOTTENFELD D, HAAS JF. Carcinogens in the workplace. *CA* 1979; 29: 144-68.
- COOMBS MM. Chemical carcinogenesis: a view at the end of the first half-century. *J Pathol* 1980; 130: 117-46.
- ROSNER F, GRUNWALD H. Hodgkin's disease and acute leukemia. *Am J Med* 1975; 58: 339-53.
- ROSNER F. Acute leukemia as a delayed consequence of cancer chemotherapy. *Cancer* 1976; 37: 1033-6.
- BRODY RS, SCHOTTENFELD D, REID A. Multiple primary cancer risk after therapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 1977; 40: 1917-26.
- WALL RL, CLAUSEN KP. Carcinoma of the urinary bladder in the patients receiving cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1975; 293: 271-3.
- ROSNER F, GRUNWALD H. Multiple myeloma terminating in acute leukemia. *Am J Med* 1974; 57: 927-39.
- LERNER HJ. Acute myelogenous leukemia in patients receiving chlorambucil as long-term adjuvant chemotherapy for stage II breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1135-8.
- REIMER RR, HOOVER R, FRAUMENI JB. Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. *N Engl J Med* 1977; 297: 177-81.
- HUNSTEIN W. Tumor inductions by cytostatics in man. *Recent Result Cancer Res* 1975; 52: 50-6.
- SIEBER SM. Cancer chemotherapeutic agents and carcinogenesis. *Cancer Chemo Rep* 1977; 59: 915-8.
- SIEBER SM, ADAMSOM HR. Toxicity of antineoplastic agents in man: chromosomal aberrations, antifertility effects, congenital malformations, and carcinogenic potential. *Adv Cancer Res* 1975; 22: 57-155.
- MEDKOVA J. Analysis of the health condition of the children born to the personnel exposed to cytostatics at an oncology unit. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1991; 130: 323-32.
- SKOV T, MAARUP B, OLSEN J, RORTH M, WINTHEREIK H, LYNGE E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 1992; 49: 855-61.
- MEDKOVA J. An analysis of the health condition of personnel exposed to cytostatics at an oncology unit. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1991; 130: 311-22.
- SESSINK PJ, BOER KA, SCHEEFHALS AP, ANZION RB, BOS RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of

- exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 105-12.
- DEWERK NEAL A, WADDEN RA, CHIOU WL. Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40: 597-601.
- ANDERSON RW, PUCKETT WH JR, DANA WJ, NGUYEN TV, THEISS JC, MATNEY TS. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* 1982; 39: 1881-7.
- BOS RP, LEENAARS AO, THEUWS JLG, HENDERSON PT. Mutagenicity of urine from nurses handling cytostatic drugs: influence of smoking. *Arch Occup Environ Health* 1982; 50: 359-69.
- FALCK K, GRÖHN P, SORSA M, VAINIO H, HEINONEN E, HOLSTILR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; 1: 1250-1.
- STAIANO N, GALLELLI JF, ADAMSON RH, THORGEIRSSON SS. Lack of mutagenic activity in urine from hospital pharmacists admixing antitumor agents. *Lancet* 1981; 1: 615-6.
- KNOWLES RS, VIRDEN JE. Handling of injectable antineoplastic agents. *BMJ* 1980; 281: 589-91.
- CRUDI CB. A compounding dilemma: I've kept the drug sterile but have I contaminated myself? *NITA* 1980; 3: 77-8.
- CLONFERO E, GRANELLA M, GORI GP, VENIER P, LEVIS AP, MORANDI P, et al. Escrezione urinaria di mutageni e cisplatino nei personale infermieristico dei reparti di oncologia medica esposto a farmaci citostatici. *Med Lav* 1980; 80: 412-19.
- NORPPA H, SORSA M, VAINIO H. Increased SCE frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1980; 6: 299-301.
- WAKSVIK H, KLEPP O, BROGGER A. Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 607-10.
- SZIGETI M, FEKETE G, SZOLLAR J. The effect of regular cytostatic handling on the SCE in hospital nurses. *Mutat Res* 1982; 97: 227.
- BANERJEE A, BENEDICT WF. Production of SCE by various cancer chemotherapeutic agents. *Cancer Res* 1979; 39: 797-9.
- BENEDICT WF, BANERJEE A, VENKATESAN N. Cyclophosphamide-induced oncogenic transformation, chromosomal breakage, and SCE following microsome activation. *Cancer Res* 1978; 38: 2922-4.
- BALBINDER E, REICH CI, SHUGARTS D. Relative mutagenicity of some urinary metabolites of the antitumor drug cyclophosphamide. *Cancer Res* 1981; 41: 2967-72.
- POYEN D, DEMÉO MP, BOTTA A, GOVERNAT J, DUMENIL G. Handling of cytostatic drugs and urine mutagenesis. *Int Arch Occup Environ Health* 1988; 61: 183-8.
- MACHADO SANTELLI GM, CERQUEIRA EM, OLIVEIRA CT, PEREIRA CA. Biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutat Res* 1994; 322: 203-8.
- NEWMAN MA, VALANIS BG, SCHOENY RS, HEE SQ. Urinary biological monitoring markers of anticancer drug exposure in oncology nurses. *Am J Public Health* 1994; 84: 852-5.
- SESSINK PJ, CERNA M, ROSSNER P, PASTORKOVA A, BAVAROVA H, FRANKOVA K, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutat Res* 1994; 309: 193-9.
- McDIARMID MA, KOLODNER K, HUMPHREY F, PUTMAN D, JACOBSON-KRAM D. Baseline and phosphoramidate mustard-induced sister-chromatid exchanges in pharmacists handling anti-cancer drugs. *Mutat Res* 1992; 279: 199-204.
- THRINGER G, GRANUNG G, HOLMEN A, HOGSTEDT B, JARVHOLMB, JONSSON D, et al. Comparison of methods

- for the biomonitoring of nurses handling antitumor drugs. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: 133-8.
70. FUCHS J, HENGSTLER JG, JUNG D, HILTL G, KONIETZKO J, OESCH F. DNA damage in nurses handling antineoplastic agents. *Mutat Res* 1995; 342: 17-23.
71. MILKOVIC-KRAUS S, HORVAT D. Chromosomal abnormalities among nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Am J Ind Med* 1991; 19: 771-4.
72. GUINEE EP, BEUMAN GH, HAGEMAN G, WELLE IJ, KLEINJANS JC. Evaluation of genotoxic risk of handling cytostatic drugs in clinical pharmacy practice. *Pharm Weekbl Sci* 1991; 13: 78-82.
73. GRUMMT T, GRUMMT HJ, SCHOTT G. Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of nurses and physicians handling antineoplastic drugs. *Mutat Res* 1993; 302: 19-24.
74. REITZ M, AFGHANYAR S, GUTJAHR P. Increasing rates of DNA single-strand breaks in lymphocytes of clinical personnel handling cytostatic drugs. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 237-42.
75. GOLONI BERTOLLO EM, TAJARA EH, MANZATO AJ, VARELLA GARCIA M. Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs. *Int J Cancer* 1992; 50: 341-4.
76. ENSSLIN AS, PETHRAN A, SCHIERL R, FRUHMANN G. Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 85: 339-42.
77. GORECKA D e GORSKI T. The influence of cigarette smoking on sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes among nurses handling cytostatic drugs. *Pol J Occup Med Environ Health* 1993; 6: 143-8.
78. WILSON JP, SOLIMANDO DA. Antineoplastics: a safety hazard? *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 624 (letter).
79. SORSA M, HEMMINKI K, VAINIO H. Occupational exposure to anticancer drugs - Potential and real hazards. *Mutat Res* 1985; 154: 135-49.
80. JOCHIMSEN PR. Handling of cytotoxic drugs by healthcare workers. A review of the risks of exposure. *Drug Saf* 1992; 7: 374-80.
81. LEE L. The risks of handling cytotoxic therapy. *Nurs Stand* 1993; 7: 25-8.
82. MEDKOVA J. Guidelines for and possibilities of safe handling of cytostatics. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1991; 130: 333-9.
83. MAYER DK. Hazards of chemotherapy. Implementing safe handling practices. *Cancer* 1992; 70: 988-92.
84. SKOV T. Handling antineoplastic drugs in the European Community countries. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2: 43-6.
85. MEDKOVA J. Hygienic examination and follow-up of occupational risks of handling cytostatic drugs at an oncology unit. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1991; 129: 241-53.
86. ZIMMERMAN PF, LARSEN RK, BARKLEY EW, GALLELLI JF. Recommendations for the safe handling of injectable antineoplastic drug products. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 1693-5.
87. WERNLI M, BOGLI F, MUHLEBACH S, CONEN D. Centralized preparations of cytostatic agents: a method for quality control. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1962-5.
88. CONNOR TH. Permeability testing of glove materials for use with cancer chemotherapy drugs. *Oncology* 1995; 52: 256-9.
89. LAIDLAW JL, CONNOR TH, THEISS JC, ANDERSON RW, MATNEY TS. Permeability of latex and polyvinylchloride gloves to 20 antineoplastic drugs. *Am J Hosp Pharm* 1984; 41: 2618-23.
90. DUNNE CF. Safe handling of antineoplastic agents: self-learning module. *Cancer Nursing* 1989; 12: 120-27.
91. VALANIS B, MCNEIL V, DRISCOLL K. Staff members' compliance with their facility's antineoplastic drug handling policy. *Oncol Nurs Forum* 1991; 18: 571-6.
92. VALANIS B, VOLLMER WM, LABUHN K, GLASS A, CORELLE C. Antineoplastic drug handling protection after OSHA guidelines. Comparison by profession, handling activity, and work site. *J Occup Med* 1992; 34: 149-55.
93. HABIB C, KARAM S, KHALED H, RUSTOM R, GUEUTCHERIAN Y, AKATCHERIAN R, et al. Handling of antineoplastic products and nurses' knowledge. *J Med Liban* 1992; 40: 182-6.
94. BRUNETTO AL, WISSMANN G, SANDER E, LEITE VLP, ASHTON PW, SCHWARTSMANN G. Manejo do extravasamento de antraciclinas em pacientes recebendo tratamento para câncer. *Rev HCPA* 1992; 12: 50-53.
95. SCHWARTSMANN G, SANDER EB, VINHOLES J, SANVITTO G, ASHTON PW, KALAKUN L, et al. N-acetylcysteine protect skin lesion induced by local extravasation of doxorubicin in a rat model. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 280-1.
96. SAN-ANGEL F. Current controversies in chemotherapy administration. *J Intraven Nurs* 1995; 18: 16-23.
97. VALANIS BG, VOLLMER WM, LABUHN KT, GLASS AG. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs* 1993; 16: 288-95.
98. VALANIS BG, VOLLMER WM, LABUHN KT, GLASS AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 455-62.