Documento descarregado de http://www.elsevier.pt em 24/05/2013. Cópia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

REV PORT SAÚDE PÚBLICA. 2012;30(1):76–88

Revista portuguesa de saúde pública

www.elsevier.pt/rpsp

Artigos de revisão

Exposição ocupacional a citostáticos e efeitos sobre a saúde

Alexandra Suspiro e João Prista*

Departamento de Saúde Ocupacional e Ambiental, Escola Nacional de Saúde Pública Universidade Nova de Lisboa, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Palavras-chave:
Citostáticos
Exposição ocupacional
Efeitos para a saúde

RESUMO

Os citostáticos são genotóxicos e não completamente seletivos para as células neoplásicas, podendo afetar o genoma das células normais. Está comprovada a sua genotoxicidade em modelos experimentais e doentes tratados com quimioterapia. Os profissionais de saúde responsáveis pela sua preparação e administração apresentam risco de sofrer efeitos adversos para a saúde, tendo sido comprovado por diversos estudos haver contaminação generalizada do ambiente e de superfícies de trabalho. Os procedimentos de segurança e equipamentos de proteção individual têm sido insuficientes para evitar a absorção, evidenciada por quantidades mensuráveis de citostáticos na urina, e o aumento de indicadores biológicos de genotoxicidade. São revistos os efeitos para a saúde decorrentes desta exposição.

© 2011 Escola Nacional de Saúde Pública. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Occupational exposure to anticancer drugs and adverse health effects

Keywords:
Anticancer drugs
Occupational exposure
Health effects

ABSTRACT

Anticancer drugs share DNA-damaging properties affecting not only target-cells, but also non tumour cells. Its genotoxicity has been demonstrated in experimental models and in cancer patients treated with chemotherapy. Health care personnel involved in the preparation and administration of these agents are at risk for adverse health effects, since environmental sampling studies demonstrated widespread contamination of work surfaces and utensils. Adherence to safety guidelines and proper use of personal protective equipment are insufficient to prevent significant absorption, evidenced by the presence of detectable amounts of drugs in urine samples and increased frequency of genotoxicity biomarkers. The evidence regarding adverse health effects on workers occupationally exposed to anticancer agents is reviewed.

© 2011 Escola Nacional de Saúde Pública. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* *Autor para correspondência.*
Correio eletrónico: a.suspiro@ensp.unl.pt (A. Suspiro).

0870-9025/$ – see front matter © 2011 Escola Nacional de Saúde Pública. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.
doi:10.1016/j.rpsp.2011.12.002

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 24/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

Os fármacos antineoplásicos são cada vez mais utilizados quer na terapêutica de doenças malignas quer com intuitos profiláticos (terapêutica adjuvante) e num espetro crescente de patologia benigna (doenças autoimunes, doenças inflamatórias crónicas do foro gastroenterológico ou reumatológico, entre outras). Têm em comum o facto de poderem lesar o genoma celular (efeito genotóxico). Idealmente, deveriam afetar apenas as células neoplásicas; os fármacos disponíveis, no entanto, embora afetem preferencialmente as células malignas, são relativamente inespecíficos, afetando simultaneamente o genoma das células normais e condicionando assim efeitos adversos para a saúde quer dos doentes tratados quer dos profissionais de saúde a eles expostos.

A genotoxicidade dos citostáticos tem sido evidenciada por estudos *in vitro* em diversos tipos de células. Yamada (2000)[1], por exemplo, demonstrou a existência de aberrações cromossómicas e de mutações induzidas pela exposição a 5 citostáticos numa linha celular linfoide. Boos[2] estudou os efeitos dos inibidores da topoisomerase II sobre células linfoides de ratinho e verificou que estes induziram um aumento da frequência de micronúcleos e do grau de lesão do ADN medido pelo *comet assay*. Aydemir[3] avaliou os efeitos genotóxicos da gemcitabina *in vitro* sobre linfócitos humanos utilizando o teste de aberrações cromossómicas e o teste de troca de cromátides irmãs (*Sister Chromatid Exchange* - SCE), tendo verificado que induz um aumento significativo de ambos em todas as concentrações testadas. Num estudo mais recente, demonstrou-se que o etoposido partilha com o metabolito do benzeno hidroquinona a capacidade de originar endorreduplicação cromossómica (amplificação do ADN sem a divisão celular correspondente), mecanismo que pode levar a hiperploidia[4].

A genotoxicidade dos citostáticos tem sido também demonstrada *in vivo* em modelos de ratinho, nomeadamente sobre as células hematopoiéticas da medula óssea (aumento da frequência de aberrações cromossómicas e de micronúcleos)[5,6] e sobre as células espermáticas (aneuploidia e aberrações cromossómicas estruturais, detetadas por hibridização *in situ*)[7].

Existem ainda estudos evidenciando a genotoxicidade dos citostáticos em doentes com cancro tratados com estes agentes, traduzida num aumento da frequência de micronúcleos[8–11] e no aumento do grau de lesão do ADN medido pelo *comet assay*[12].

Em profissionais expostos a citostáticos, várias publicações referem uma frequência aumentada de diversos indicadores biológicos de genotoxicidade como sejam aberrações cromossómicas[13–18], troca de cromátides irmãs[15,17,19–21], micronúcleos[19,22,23], lesão do ADN detetada por *comet assay*[24–28] e mutações[29,30], geralmente avaliadas em linfócitos do sangue periférico.

Exposição ocupacional a citostáticos

Para além dos doentes com cancro, expostos a efeitos genotóxicos sobre as células normais por inerência da terapêutica da sua patologia, determinados grupos profissionais estão expostos, pelas exigências da sua atividade de trabalho, a estes fármacos. Destacam-se os profissionais de enfermagem, responsáveis pela administração da terapêutica citostática, e os profissionais das farmácias hospitalares, responsáveis pela sua preparação.

A exposição profissional parece ocorrer preferencialmente por via cutânea, resultante da manipulação direta dos fármacos ou contacto com superfícies e equipamentos contaminados[31,32]. Diversos estudos confirmam que existe contaminação generalizada das superfícies de trabalho, paredes, pavimentos, roupas de vestir e de cama de doentes tratados e recipientes que contêm ou contiveram secreções e excreções destes em todas as situações de trabalho, quer ao nível da preparação pelos técnicos de farmácia quer ao nível da administração pelos profissionais de enfermagem (quadro1). Os doentes tratados eliminam quantidades importantes de citostáticos através das secreções e excreções após a terapêutica e constituem assim uma possível fonte adicional de contaminação[31]. Fransman[32], por exemplo, demonstrou existirem quantidades significativas de citostáticos nas roupas de cama de doentes tratados, justificando a recomendação de que estas sejam transportadas em separado e sujeitas a pré-lavagem antes de serem misturadas com as restantes roupas[33].

Apesar da utilização, atualmente quase generalizada, de câmaras de fluxo laminar vertical, demonstrou-se que existe contaminação das superfícies exteriores da câmara e de zonas relativamente distantes, resultante quer da dispersão aérea do agente quer de transferência por mãos e objetos contaminados[34]. Foi detetada contaminação de paredes, pavimentos, bancadas e dos mais diversos equipamentos e objetos de trabalho. Cavallo[35], por exemplo, detetou contaminação no exterior das bombas infusoras, nos braços das cadeiras usadas para administrar os citostáticos e nas tampas dos contentores de resíduos. Brouwers et al.[36], num estudo conduzido em 7 farmácias hospitalares holandesas, detetaram contaminação em 94% das amostras provenientes de diversas superfícies, nomeadamente no exterior das câmaras de fluxo laminar, pavimentos, trincos das portas, manípulos dos sistemas de transferência de citostáticos e prateleiras das zonas de armazenamento.

A introdução das atuais ampolas seladas representou uma melhoria substancial em relação ao uso das antigas, que tinham de ser quebradas para extração do conteúdo. No entanto, a superfície externa destas ampolas está frequentemente contaminada, contribuindo para a exposição cutânea a estes agentes[37,38]. Touzin[38], por exemplo, detetou contaminação externa com ciclofosfamida em 13 de 20 ampolas analisadas. Algumas soluções de citostáticos podem permear as seringas, passando diretamente para as mãos do trabalhador[39]. Foi detetada ainda contaminação da superfície exterior das embalagens contendo citostáticos, antes da abertura, sugerindo que é necessária a proteção mesmo durante o desembalamento[39].

A maior parte dos estudos descrevem níveis mais elevados de contaminação nas zonas de preparação em relação às de administração[40,41], mas a frequência de amostras positivas é frequentemente semelhante[41]. Nas zonas de administração, alguns estudos sugerem diferenças entre o ambulatório (hospital de dia) e o internamento (enfermaria), associando-se este último a maiores níveis de contaminação[42].

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 24/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

Quadro 1 – Estudos da contaminação do ar ambiente e de superficies/equipamentos de trabalho

Autores	País	Ano public.	Fármacos estudados	Parâmetros ambientais avaliados	Resultado
Sessink	Holanda	1992	CF, IF, 5-FU, MTX	Ar ambiente (amostras estacionárias e individuais); Superfícies e objetos de trabalho, incluindo luvas	- +
Sessink	Holanda	1997	CF, IF, 5-FU, MTX	Ar ambiente (amostras estacionárias e individuais); Superfícies e objetos de trabalho, EPIs (luvas e máscaras)	+ +
Nygren	Suécia	1997	Derivados platina	Ar ambiente (amostras individuais) Superfícies de trabalho	- +
Minoia	Itália	1998	CF, IF	Ar ambiente; Superfícies; luvas, batas, máscaras Contaminação cutânea	+ + + (geral)
Connor	EUA e Canadá	1999	CF, IF, 5-FU	Superfícies e objetos de trabalho, pavimentos	+
Rubino e Floridia	Itália	1999	MTX, 5-FU, CIT, GEM	Superfícies de trabalho	+
Fransman	Alemanha	2004	CF	Luvas Contaminação cutânea	+ + (mãos)
Mason	Reino Unido	2005	CF, IF, MTX, Cisplatina	Ar ambiente (amostras estacionárias e individuais); Superfícies de trabalho e pavimentos; luvas (interior)	- +
Cavallo	Itália	2005	5-FU	Superfícies e objectos de trabalho	
Connor	EUA	2005	CF, IF, 5-FU	Superfície exterior frascos de citostáticos	+
Mason	Reino Unido	2005	CF, IF, MTX	Ar ambiente Superfícies de trabalho, luvas	- +
Roberts	Reino Unido	2006	CF, 5-FU, doxorrubicina	Superfícies de trabalho	+
Ursini	Itália	2006	CF, IF,5-FU CIT e GEM	Superfícies de trabalho EPIs (luvas, mascaras, batas)	+ +
Brouwers	Holanda	2007	Derivados platina	Superfícies de trabalho e pavimentos	+
Fransman	Holanda	2007	CF, IF, 5-FU, MTX, Citarabina, Gemcitabina, Clorambucil	Roupas de cama	+
Hedmer	Suécia	2008	CF, IF	Superfícies de trabalho e pavimentos	+
Castiglia	Itália	2008	CF, IF, 5-FU	Superfícies e objetos de trabalho, pavimentos	+
Touzin	Canadá	2008	CF	Superfície externa dos frascos contendo citostáticos	+ (13/20)
Schierl	Alemanha	2009	5-FU, derivados platina	Superfícies de trabalho e pavimentos	+
Touzin	Canadá	2009	CF, IF, MTX	Superfícies de trabalho	+
Connor	EUA	2010	CF, IF, 5-FU	Ar ambiente (amostras estacionárias e individuais) Superfícies de trabalho	- +
Villarini	Itália	2010	CF	Superfícies de trabalho Contaminação cutânea	+ +
Maeda	Japão	2010	CF, IF	Superfícies de trabalho	+
Yoshida	Japão	2011	CF, 5-FU, GEM, derivados platina	Ar ambiente Superfícies e objetos de trabalho	+ +

CF: ciclofosfamida; IF: ifosfamida; 5-FU: 5-fluoruracilo; MTX: metotrexato; CIT: Citosina arabinosido; GEM: Gemcitabina.

Por outro lado, existem dados que indiciam que diversas das medidas de prevenção utilizadas têm eficácia limitada. A eficiência das câmaras de fluxo laminar vertical tem sido contestada, particularmente para a ciclofosfamida, que pode vaporizar à temperatura ambiente, originando partículas inferiores aos poros dos filtros *HEPA (High Efficency Particulate Air)*[31]. De modo mais significativo ainda, todas as luvas têm revelado em trabalhos experimentais serem permeáveis aos citostáticos. Nos anos 80, Connor[43] estudou a permeabilidade de luvas de látex e de PVC à carmustina e verificou que todas apresentavam permeação aos 90 minutos, sugerindo que a proteção oferecida é insuficiente. Os mesmos

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt em 24/05/2013. Cópia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

resultados obtiveram Laidlaw[44], que estudou a permeabilidade de luvas de látex e PVC a 20 agentes citostáticos, tendo demonstrado haver permeação a todos eles, com uma intensidade dependente da espessura das luvas. Colligan[45] estudou, também em condições experimentais, a permeabilidade dos mesmos 2 tipos de luvas à ciclofosfamida e verificou que os primeiros sinais de permeação ocorreram aos 10 minutos no caso das luvas de látex e aos 20 minutos no caso das luvas de PVC. Num estudo mais recente, foi testada a permeabilidade de 13 tipos diferentes de luvas (incluindo látex, PVC, nitrilo e neopreno) a diversos citostáticos, tendo sido demonstrado que, após uma hora, todos os materiais apresentavam permeação, baixa mas significativa, a pelo menos um dos citostáticos testados[46]. Esta permeabilidade das luvas aos citostáticos é evidenciada também pelos estudos em trabalhadores de saúde que demonstraram existirem níveis significativos de citostáticos na superfície interior das luvas, em contacto direto com a pele[25,32,47–50]. Também o interior das máscaras e batas utilizadas pode apresentar níveis detetáveis destes agentes, contribuindo para a exposição cutânea dos trabalhadores[25,48,49].

Os produtos de limpeza utilizados nem sempre são eficazes na neutralização de citostáticos de uso comum, como sejam a ciclofosfamida e o 5-fluoruracilo[51].

A atestar que esta contaminação generalizada das superfícies e equipamentos de trabalho resulta em contaminação cutânea dos profissionais expostos, estão os diversos estudos em que foi demonstrada a presença de citostáticos em diversas regiões corporais, sobretudo ao nível das mãos[28,32,49]. Estes achados demonstram que, efetivamente, os procedimentos de segurança e os equipamentos de proteção individual são insuficientes para prevenir a exposição cutânea, com consequente risco de absorção por esta via.

Apesar de parecer, pelos dados disponíveis, de menor importância, a via inalatória poderá desempenhar um papel adicional nalguns casos. Alguns citostáticos, como a ciclofosfamida, podem vaporizar à temperatura ambiente[31]. Determinados tipos de manipulação (transferência de formulações líquidas com seringa sob pressão, utilização de preparados sólidos sob a forma de pó ou esmagamento de comprimidos) podem gerar a formação de aerossóis ou poeiras suscetíveis de serem inalados[31]. Nalguns estudos efetuados com bombas de amostragem individual, foi detetada a presença de citostáticos no ar ambiente, embora este achado não seja tão frequente nem tão generalizado como a contaminação de superfícies[48,49,52].

Para além da exposição crónica a baixas doses, a exposição acidental a elevadas quantidades de citostáticos pode constituir uma fonte não negligenciável de dose interna. Assim, um estudo recente de Kopjar[17] revelou que uma percentagem significativa dos trabalhadores referia episódios de exposição aguda relacionada com quebra/rotura de ampolas e sacos de citostáticos (43%), derrame do seu conteúdo (39%) ou picadas com cortantes contaminados (13%).

Esta exposição, predominantemente a nível cutâneo e de forma secundária por via inalatória, associa-se a absorção significativa destes agentes. Tal é evidenciado por diversos estudos utilizando biomarcadores de exposição e que demonstram consistentemente a presença de citostáticos ou dos seus metabolitos na urina[25,28,35,41,47,49,52–60]. Havendo absorção e dose interna, haverá potencialmente risco de efeitos adversos para a saúde.

Efeitos adversos para a saúde

Os doentes tratados com citotóxicos desenvolvem frequentemente efeitos tóxicos agudos (mucosite, alopécia, diarreia, citopénias); a exposição ocupacional, no entanto, não tem sido associada a este tipo de efeitos, exceto no contexto de acidentes envolvendo quantidades elevadas de fármaco[31].

Alguns estudos parecem indiciar que, em condições particulares, alguns profissionais expostos poderão apresentar uma prevalência aumentada de alguns sintomas atribuíveis a toxicidade aguda dos citostáticos. No início dos anos 90, um estudo realizado nos EUA[61] refere, num grupo de enfermeiras expostas a citostáticos, uma prevalência superior de diversos sintomas (gastrointestinais, neurológicos, alérgicos, sistémicos) relacionada com uma possível toxicidade aguda dos citostáticos, estando o número de sintomas associado à intensidade de exposição cutânea (avaliada pelo número de doses manipulada e pela utilização ou não de luvas durante a manipulação). Mais recentemente, um estudo realizado por Krstev[62] na Sérvia analisou 186 enfermeiras expostas a fármacos antineoplásicos por comparação com um grupo controlo de 77 enfermeiras não expostas. Foi constatada, no grupo exposto, uma frequência significativamente maior de sintomas como alopécia (OR = 7,14), *rash* cutâneo (OR = 4,7) e sensação de lipotímia (OR = 4,78), com uma regressão significativa nos fins de semana (OR = 4,78). Num estudo semelhante oriundo da Polónia, Walusiak[63] refere, em 104 profissionais expostos e 103 controlos não expostos, uma prevalência aumentada de alopécia no grupo exposto (50,6% *versus* 10,7%).

Na interpretação destes resultados, deve ter-se em consideração que estes 3 estudos podem traduzir realidades particulares não generalizáveis à maior parte dos ambientes de trabalho atuais. Por exemplo, o estudo de Valanis[61] incluíu profissionais expostas nos anos 70 e início dos anos 80, antes da implementação generalizada das medidas preventivas atualmente em vigor na maior parte dos locais de trabalho dos EUA, que ocorreu em meados dos anos 80. Os profissionais incluídos no estudo sérvio de Krstev[62], por seu lado, não estavam em grande parte abrangidos por estas medidas, referindo os autores que apenas 38% utilizava câmaras de fluxo laminar para a preparação dos citostáticos, 57% máscaras (embora 82% referissem usar luvas) e que na maior parte dos locais de trabalho não existiam procedimentos escritos nem contentores específicos para material contaminado. O estudo polaco de Walusiak[63] não refere dados suficientes para se aferirem as condições da atividade de trabalho. Numa meta-análise recente[64], em que foram analisados todos os estudos publicados até 2004, foi considerado não existirem dados suficientes para calcular o risco de efeitos agudos em profissionais expostos a citostáticos.

Tendo em conta a genotoxicidade comum a todos os fármacos antineoplásicos, os efeitos a longo prazo que maior investigação têm merecido prendem-se com o aumento da incidência de determinados tipos de cancro e com os possíveis efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento.

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 24/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

Quadro 2 – Fármacos antineoplásicos classificados pela IARC quanto à sua carcinogenicidade (vols 1-100, revisto agosto/2010)

Fármaco	Classificação IARC	Referência	Tumores (Grupo I)
Actinomicina D	3	Vol 10 (1987)	
Adriamicina (doxorrubicina)	2A	Vol 10 (1987)	
Amsacrina	2B	Vol 76 (2000)	
Azacitidina	2A	Vol 50 (1990)	
Bleomicina	2B	Vol 26 (1987)	
Busulfan	1	Vol 4 (em prep)	LMA
Clorambucil	1	Vol 26 (em prep)	LMA
Cisplatina	2A	Vol 26 (1987)	
Ciclofosfamida	1	Vol 26 (em prep)	Bexiga
Dacarbazina	2B	Vol 26 (1987)	
Daunomicina	2B	Vol 10 (1987)	
Etoposido	1	Vol 76 (em prep)	LMA
5-fluoruracilo	3	Vol 26 (1987)	
Hidroxiureia	3	Vol 76 (2000)	
Isofosfamida	3	Vol 26 (1987)	
Melfalan	1	Vol 9 (em prep)	LMA
Merfalan	2B	Vol 9 (1987)	
Metotrexato	3	Vol 26 (1987)	
Mitomicina C	2B	Vol 76 (2000)	
Mitoxantrona	2B	Vol 76 (2000)	
MOPP;outros regimes contendo alquilantes	1	Vol 7 (1987)	LMA
Teniposido	2A	Vol 76 (2000)	
Treossulfan	1	Vol 26 (em prep)	LMA
Vinblastina	3	Vol 26 (1987)	
Vincristina	3	Vol 26 (1987)	

Grupo 1: carcinogénico para o homem; Grupo 2A: provavelmente carcinogénico para o homem; Grupo 2B: possivelmente carcinogénico para o homem; Grupo 3: não classificável quanto à sua carcinogenicidade para o homem; Grupo 4: provavelmemente não carcinogénico para o homem; LMA: leucemia mieloide aguda; MOPP: Mostarda nitrogenada + Oncovina + Procarbazina + Prednisona

Carcinogenicidade

De acordo com a IARC *(International Agency for Research on Cancer)*, 7 fármacos citotóxicos possuem evidência suficiente para serem considerados carcinogénicos para o Homem (quadro 2), com base no risco de cancro de doentes tratados. Esta evidência inclui as associações entre terapêutica com agentes alquilantes ou inibidores da topoisomerase II e leucemia mieloide aguda e entre terapêutica com ciclofosfamida e neoplasia da bexiga. Com base nestas associações, Sessink[54] publicou nos anos 90, um trabalho extremamente interessante visando calcular o risco teórico de cancro em profissionais expostos a ciclofosfamida, o agente antineoplásico sobre o qual existem mais dados disponíveis na literatura. Teve em conta os dados de modelos animais, o risco de tumores secundários em doentes tratados com ciclofosfamida e os valores disponíveis de marcadores biológicos de exposição (ciclofosfamida urinária) em profissionais de saúde expostos. Por extrapolação, estimou um risco aumentado, semelhante para a leucemia e para o carcinoma da bexiga, de 1,4 a 10 casos/milhão/ano.

Leucemia mieloide

Diversos agentes alquilantes isolados (bussulfan, melfalan, clorambucil, treossulfan) ou em associação como o MOPP (Mostarda nitrogenada + Oncovina + Procarbazina + Prednisona) e outros esquemas similares, bem como o inibidor da topoisomerase II etoposido, estão classificados pela IARC no grupo I pela sua associação com leucemia mieloide aguda. O aumento da incidência de síndrome mielodisplásica (SMD) e de leucemia mieloide aguda (LMA) após terapêutica antineoplásica está descrito desde os anos 70[65] e foi confirmada por estudos posteriores[66,67]. As síndromes mielodisplásicas e leucémias pós-terapêutica representam 10-15% do total de casos e estão descritas após terapêutica com agentes alquilantes e com inibidores da topoisomerase II[68]. Esta terapêutica associa-se a um risco de SMD e LMA 100 vezes superior ao da população geral[68]. Globalmente, a LMA pós-terapêutica responde pior ao tratamento do que a LMA *de novo* e apresenta pior prognóstico. Em termos clínicos e citogenéticos, estão descritos 2 tipos de LMA pós-terapêutica[68,69]: a) a LMA associada aos alquilantes, caracterizada por um período de latência médio de 5-7 anos, por ter um SMD antecedente e por apresentar deleção completa ou parcial do cromossoma 5 e/ou do cromossoma 7 e cujo risco está relacionado com a dose cumulativa de terapêutica alquilante; b) a LMA associada aos inibidores da topoisomerase II, caracterizada por um período de latência médio de 2 anos, por ausência de um SMD antecedente e por apresentar translocações equilibradas do braço longo do cromossoma 11 envolvendo o gene MLL *(Mixed Lineage Leukemia)*, localizado em 11q23, cujo risco é independente da dose cumulativa de terapêutica.

No que diz respeito a um possível aumento da incidência destas síndromas hematológicas em profissionais de saúde expostos a citostáticos, existem alguns dados publicados que

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt em 24/05/2013. Cópia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

são sugestivos duma associação, embora se esteja longe de uma relação comprovada. Nos anos 90, Skov[70] publicou um trabalho em que foram estudadas enfermeiras de unidades de oncologia (275) *versus* outras enfermeiras (765), tendo sido detetado um aumento significativo do risco de leucemia mieloide nas primeiras (RR = 10,65), embora apenas à custa de 2 casos (1 LMA e 1 LMC). Estudos posteriores mais alargados, de base populacional, descrevem um aumento da mortalidade por leucemia mieloide em profissionais de saúde[71–74], mas em nenhum deles foi avaliada especificamente a exposição a citostáticos. A exposição dos profissionais de saúde a outros agentes possivelmente leucemogénicos (radiações ionizantes, formaldeído, gases anestésicos, óxido de etileno) torna impossível estabelecer relações etiológicas com base nestes estudos. De acordo com estas limitações dos dados publicados, Dranitsaris[64] considera na sua meta-análise que não existem dados suficientes para calcular um risco de cancro de causa ocupacional em trabalhadores expostos a citostáticos.

Neoplasia da bexiga

Outra associação bem estabelecida é a da terapêutica com ciclofosfamida e risco de neoplasia da bexiga. A ciclofosfamida é um agente alquilante com elevada toxicidade para o epitélio vesical, originando quer efeitos agudos (cistite hemorrágica) quer aumento a longo prazo do risco de neoplasia da bexiga. A prevalência de neoplasia da bexiga em doentes tratados com ciclofosfamida atinge os 10% aos 11-16 anos e a maior parte dos tumores são carcinomas de células de transição, embora estejam descritos tipos histológicos mais raros[75]. Não existe, no entanto, do nosso conhecimento, nenhuma publicação com incidência aumentada desta neoplasia em profissionais expostos a citostáticos.

Outras neoplasias

Foi sugerido também aumento do risco de outros tipos de cancro para além dos referidos, que seriam à partida os expectáveis com base nos efeitos descritos em doentes tratados com citostáticos. No final dos anos 90, um estudo de caso-controlo[76], embora de pequenas dimensões (59 casos e 118 controlos), sugere um aumento do risco de cancro da mama em enfermeiras de oncologia (OR = 1,65). Mais recentemente, Ratner et al.[77] et al. descrevem, num estudo de coorte de maior dimensão (56.213 enfermeiras), um aumento da incidência de neoplasia da mama (RR = 1,83 para IC = 95%) e, no subgrupo das profissionais com maior exposição, de cancro do reto (RR = 1,87 para IC = 95%).

Efeitos sobre a reprodução e desenvolvimento

Os agentes antineoplásicos são simultaneamente citotóxicos e genotóxicos para as células germinais. Os possíveis efeitos incidem, por um lado, sobre a capacidade reprodutiva (redução da fertilidade ou mesmo esterilidade, transitórias ou definitivas, aumento do risco de anomalias genéticas da linha germinal, com possível impacto a longo prazo sobre a descendência) e, por outro, sobre o desenvolvimento, imediato ou a longo prazo, de fetos ou embriões diretamente expostos.

Efeitos sobre a capacidade reprodutiva

A toxicidade dos citostáticos para as células germinais, tanto masculinas como femininas, é confirmada por diversos modelos animais[7,78–80]. Relativamente às células germinais masculinas, os agentes alquilantes são mutagénicos para todos os estádios de maturação, embora não pareçam ocasionar aneuploidia ou translocações cromossómicas transmissíveis[78]. Os derivados da platina podem induzir aberrações cromossómicas, também transitórias e sem repercussão sobre a descendência[80]. Os alcaloides da vinca interferem com o fuso mitótico e originam elevadas taxas de aneuploidia, que ao nível da linha germinal masculina se parecem traduzir em citotoxicidade para os espermatócitos primários[80]. Os inibidores da topoisomerase II são potentes indutores de anomalias cromossómicas, tendo sido demonstrado, num modelo de ratinho[7], que o etoposido não só induz aberrações cromossómicas nas células germinais masculinas, como estas células podem transmitir as lesões à descendência, resultando num esperma com níveis persistentemente elevados de anomalias cromossómicas, tanto numéricas como estruturais, muitos anos após ter cessado a exposição ao agente. Também Palo[81] demonstrou, para o antimetabolito citosina-arabinosido, a indução de aberrações cromossómicas das células germinais masculinas, algumas das quais transmitidas às células maduras. Relativamente às células germinais femininas, os agentes alquilantes têm sido associados, em modelos animais, a aborto espontâneo[80], enquanto que os derivados da platina podem induzir mutações letais, conduzindo a morte embrionária precoce[80]. A exposição de células germinais femininas a alcaloides da vinca tem sido associada, também em modelos animais, a malformações fetais resultantes da fecundação de óvulos aneuploides[80].

Efeitos adversos sobre a reprodução estão bem descritos em doentes tratados. No homem estão descritas esterilidade (geralmente transitória) e anomalias genéticas dos espermatozoides, embora tal não pareça traduzir-se em efeitos adversos sobre as futuras gravidezes[82]. Os agentes alquilantes, em particular, são extremamente citotóxicos para as células germinais masculinas, causando depleção ou aplasia do epitélio germinal dos testículos com a consequente oligospermia ou azoospermia, que apresentam baixa taxa de recuperação a longo prazo[80]. Na mulher, a terapêutica com citostáticos associa-se, com alguma frequência (dependendo do esquema terapêutico e da idade e função ovárica da mulher) a insuficiência ovárica e menopausa prematura[82]. Os alquilantes são também aqui particularmente tóxicos, provocando fibrose ovárica com depleção de folículos e oocitos, acompanhados de taxa elevada de infertilidade[80]. Muitas mulheres, no entanto, recuperam a fertilidade e, ao contrário do sugerido pelos estudos animais, estas gravidezes não apresentam aumento da frequência de aborto nem de malformações congénitas quando comparadas com as da população em geral[82].

Efeitos sobre o desenvolvimento

Após administração materna, a maior parte dos agentes citostáticos atingem o embrião/feto em concentrações

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 24/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

significativas, uma vez que a placenta não representa uma barreira eficaz contra estes agentes[80]. A exposição *in utero* a citostáticos tem efeitos imediatos comprovados sobre o desenvolvimento embrionário e fetal, que vão depender, em parte, da idade gestacionária. A exposição muito precoce, logo após a conceção, quando o embrião apresenta uma relativa resistência aos efeitos teratogénicos dos citostáticos, traduz-se habitualmente em morte embrionária e aborto espontâneo[80]. Da exposição durante o período de organogénese, que decorre durante o primeiro trimestre, é expectável que possam surgir malformações fetais. Os efeitos teratogénicos do metotrexato, por exemplo, são relativamente bem conhecidos: a exposição pré-natal a este agente, durante fases críticas da embriogénese (o período mais crítico parece ocorrer entre as 6 e as 8 semanas), causa uma síndrome característica com múltiplas malformações[83]. Também para a ciclofosfamida foi descrita, como consequência da exposição materna durante o primeiro trimestre, uma síndrome característica de malformações congénitas[84]. Globalmente, a terapêuticos citostáticos durante o 1.° trimestre da gravidez associa-se a malformações major em 10-20% dos fetos, atingindo de forma semelhante todos os órgãos e sistemas[83–86]. O risco de anomalias após quimioterapia administrada durante o 2.° e o 3.° trimestres é provavelmente baixo, embora tenham sido descritos casos de atraso de crescimento e mielossupressão fetal como consequência de terapêutica no 3.° trimestre[87].

Mais difíceis de avaliar são as repercussões a longo prazo da exposição *in utero* a citostáticos. Foram estudados os efeitos sobre a função intelectual e neurológica, uma vez que o sistema nervoso se continua a desenvolver após o 1.° trimestre e é sensível às agressões durante todo o período de gestação – estas poderão não ter tradução em termos de defeitos anatómicos, mas resultar num deficiente desenvolvimento a longo prazo[80]. Estão publicados 2 estudos avaliando o desenvolvimento neurocognitivo a longo prazo em crianças expostas a citostáticos *in utero* e, em ambos, não foram detetatadas diferenças relativamente a valores de controlo comparáveis[80].

Outro aspeto consiste na possibilidade de efeitos relacionados com mutações não letais, sem tradução imediata, que poderiam resultar num futuro aumento do risco de cancro. Esta possibilidade é levantada pelos resultados de alguns estudos experimentais em animais, demonstrando, por exemplo, que a exposição *in utero* de células germinais hematopoiéticas ao etoposido em baixas doses é suficiente para provocar aumento das quebras do ADN e induzir translocações específicas, envolvendo o gene MLL[88]. Estas alterações genéticas são semelhantes às descritas nas LMA do adulto que surgem após terapêutica com este tipo de citostáticos, tendo sido sugerido que a exposição materna a estes agentes aumentaria o risco de um tipo particular de leucemia que surge nos primeiros 12 meses de vida (Leucemia Aguda Infantil) e que apresenta como anomalia genética característica precisamente a presença de rearranjos do gene MLL. No Homem está demonstrada a presença, em descendentes de mães tratadas com citostáticos durante a gravidez, de anomalias cromossómicas estáveis, como, por exemplo, a translocação recíproca equilibrada entre os cromossomas 5 e 20 associada ao metotrexato[86]. Num estudo envolvendo 217 mães tratadas com quimioterapia durante a gravidez[89] foram detetados 2 recém-nascidos portadores de anomalias cromossómicas estáveis sugerindo que este fenómeno, embora relativamente raro, pode ocorrer.

Estes dados dizem respeito à exposição a doses elevadas de citostáticos, no contexto da terapêutica de doenças neoplásicas. A questão sobre se a exposição crónica a baixos níveis destes agentes, no contexto profissional, se pode também repercutir de forma adversa sobre a reprodução ou sobre o desenvolvimento embrio-fetal é um assunto ainda em aberto. Os efeitos mais investigados e sobre os quais existem dados mais consistentes são o aborto espontâneo e as malformações congénitas.

Relativamente ao risco de aborto espontâneo, nos anos 80, Selevan[90] publicou um primeiro estudo caso-controlo conduzido em enfermeiras de 17 hospitais finlandeses, tendo detetado uma associação significativa entre exposição a citostáticos e perda fetal (OR = 2,30). Por outro lado, na mesma altura, em outro estudo semelhante, conduzido por Hemminki[91], e que incluiu 217 casos e 571 controlos, não se verificou associação significativa entre exposição a citostáticos e risco de aborto espontâneo (OR = 0,8). Já nos anos 90, Stucker[92] publica um terceiro estudo de caso-controlo, realizado em 4 hospitais franceses, no qual é evidenciado, em profissionais expostas a citostáticos, um aumento do risco de aborto espontâneo (OR = 2,0); Skov[70], pelo contrário, num estudo também caso-controlo (incluindo 1.282 enfermeiras de oncologia e 2.572 outras enfermeiras) não verificou associação entre exposição a citostáticos e aborto (OR = 0,76). Valanis[93] publicou também um estudo caso-controlo transversal, incluindo 2.976 enfermeiras e técnicas de farmácia, referindo existir associação significativa entre exposição a citostáticos durante a gravidez e risco de aborto espontâneo (OR = 1,5). Na meta-análise de Dranitsaris[64], que inclui todos os estudos referidos, conclui-se haver uma associação de fraca intensidade entre exposição a citostáticos e aborto (RR = 1,64).

Existem diversos estudos referindo um aumento da frequência de malformações congénitas em profissionais expostas a agentes citostáticos. Hemminki[91] refere, num estudo caso-controlo (46 casos versus 128 controlos), um risco aumentado de malformações congénitas (OR = 4,7). Também nos anos 80, McDonald[94] refere, num grupo de 152 grávidas com história de manipulação de citostáticos durante a gravidez, 8 anomalias congénitas versus 4,05 esperadas (p = 0,05). Mais recentemente, em outro estudo de caso-controlo[95] que envolveu 851 gravidezes, 100 das quais associadas a fenda palatina, e 751 com recém-nascidos saudáveis, foi assinalada uma relação entre exposição ocupacional a agentes antineoplásicos e fenda palatina (OR = 5,0). Também Walusiak[63] refere um aumento de malformações congénitas em profissionais expostas a citostáticos durante a gravidez (4/84 gravidezes versus 1/169 gravidezes) e, posteriormente, Ratner et al.[77] descrevem um aumento da frequência de malformações congénitas do olho (OR = 3,46 para IC = 95%). Em sentido contrário, Skov[70], num estudo caso-controlo com 1.282 enfermeiras expostas a citostáticos e 2.572 enfermeiras controlo, não detetou aumento da frequência de malformações congénitas nas expostas (OR = 1,02). Numa perspetiva geral, assinale-se a meta-análise já citada[64], incluindo todos os trabalhos publicados entre 1966 e 2004, que não revelou associação significativa

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 24/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

entre exposição a citostáticos e malformações congénitas (OR = 1,46).

Outros efeitos estudados na área da reprodução incluem a gravidez ectópica, com a qual não foi detetada associação[96], a disfunção menstrual, com a qual foi referida uma associação positiva com OR = 3,4[97] e a redução da fertilidade feminina, igualmente com associação positiva, OR = 1,5[98]. Do nosso conhecimento, não existem estudos publicados avaliando possíveis efeitos tardios sobre os descendentes de mães com exposição ocupacional a citostáticos durante a gravidez, nomeadamente sobre o desenvolvimento neurocognitivo e o risco de cancro. O facto de estes efeitos não terem sido cabalmente comprovados no caso da exposição terapêutica, com doses elevadas durante curtos períodos de tempo, não significa necessariamente que não existam efeitos da exposição profissional, com doses baixas mas ocorrendo durante períodos muito mais prolongados. Como dado indireto, uma revisão de Savitz[99] incidindo sobre diversos estudos epidemiológicos que procuraram correlacionar a profissão materna e paterna com a incidência de cancro nos descendentes, concluiu existir evidência de uma associação forte entre a ocupação materna como técnica de farmácia e a incidência de leucemia (OR = 3,2).

Outros efeitos crónicos sobre a saúde

Existem alguns dados, embora escassos e geralmente em estudos de pequena dimensão, sobre outros efeitos crónicos para a saúde da exposição ocupacional a citostáticos. Os mais documentados são os que ocorrem sobre o sistema imunitário. Nos anos 80, Jochimsen[100] comparou alguns parâmetros hematológicos de enfermeiras com exposição a citostáticos em situação basal e após um teste de estimulação com prednisolona, com o objetivo de averiguar se existiam anomalias fenotípicas subclínicas semelhantes às descritas em doentes submetidas a quimioterapia adjuvante para a neoplasia da mama, não tendo verificado diferenças significativas. Mais recentemente, Spatari[101] descreve, num pequeno número de trabalhadores expostos a antineoplásicos (n = 17) um aumento significativo dos níveis circulantes de IL-15 e sugere que estes poderiam corresponder a um aumento da expressão endógena como resposta defensiva antitumoral. Num outro estudo recente[102] foi efetuada imunofenotipagem dos linfócitos e estudada a função dos neutrófilos do sangue periférico em 306 enfermeiras expostas a antineoplásicos. Os autores descrevem algumas diferenças significativas em relação ao grupo controlo, nomeadamente, um aumento da proporção de linfócitos B e uma diminuição da frequência de linfócitos T *helper* ativados CD25+ (o marcador CD 25 corresponde à cadeia α do recetor de alta afinidade para a interleucina 2, indutível com a ativação destas células) e ainda um aumento da resposta oxidativa dos neutrófilos quando estimulados, sugerindo um *priming* prévio induzido pela exposição crónica a citostáticos. Nenhum estudo demonstra, no entanto, que estas anomalias fenotípicas do sistema imunitário tenham algum tipo de impacto no seu normal funcionamento. Ainda no que respeita ao sistema imunitário, estão bem documentados, embora sejam raros, casos esporádicos de reações alérgicas a alguns tipos de citostáticos. Estão descritos casos de asma ocupacional relacionada com a mitoxantrona[103] e os derivados da platina[104] e um caso de rinossinusite atribuída ao etoposido[105].

O facto de as antraciclinas se associarem, em doentes tratados, a efeitos cutâneos, tanto por ação sistémica como por contacto direto, levou a que fossem estudados os efeitos cutâneos da exposição ocupacional. Demonstrou-se que a doxorrubicina permeia regularmente as luvas e, quando incubada com uma cultura celular de queratinocitos, é diretamente tóxica para estas células, induzindo apoptose por um mecanismo p53-independente[106].

Alguns citostáticos, nomeadamente os derivados da platina, são nefrotóxicos em doentes submetidos a quimioterapia. Nos anos 90, Sessink[107] analisou parâmetros laboratoriais de lesão renal precoce (doseamento urinária da *Retinol Binding Protein* e da albumina) em profissionais expostos a citostáticos e não encontrou diferenças em relação a um grupo controlo não exposto.

Em 1983, Sotaniemi[108] descreve 3 casos de lesão hepática grave com fibrose em enfermeiras, que atribuiu à exposição a citostáticos, mas nenhum estudo posterior veio confirmar ou infirmar estes achados.

Observações finais

A contaminação do ambiente de trabalho com agentes antineoplásicos é um fator de risco inerente à atividade de muitos profissionais de farmácia e enfermagem. É indiscutível que esta contaminação permeia todos os equipamentos de proteção individual utilizados e se traduz na absorção, maior ou menor, destes agentes e em efeitos genotóxicos, demonstrados sobretudo ao nível do sangue periférico. Em termos globais e na maior parte dos países, é indiscutível que se registaram melhorias substanciais como resultados da adoção das atuais normas de segurança. A título de exemplo, encontram-se resumidas na quadro 3 as principais recomendações do NIOSH[109] *(National Institute for Occupational Safety and Health)* nos EUA.

No início desta década, Fransman[110] analisou conjuntamente os resultados de 3 estudos transversais de avaliação da exposição (1997, 2000 e 2002) e referiu uma redução substancial da contaminação de luvas e superfícies de trabalho, não só em termos da quantidade de citostáticos presentes mas também em termos da extensão global das zonas contaminadas. Esta redução da contaminação ambiental foi acompanhada por uma diminuição da percentagem de profissionais de enfermagem expostos com ciclofosfamida detetável na urina, tanto ao nível do hospital de dia (6,6 para 1,7%) como do internamento (12,4 para 2,9%). Também Sottani[111] estudou a evolução da contaminação de superfícies e da percentagem de profissionais com biomarcadores de exposição na urina em 5 farmácias italianas no período entre 1990 e 2010. Registou redução dos níveis de contaminação de superfícies e da frequência de biomarcadores de exposição positivos (30% dos profissionais nos anos 90 versus 2% na década 2000-2010. Turci[112] refere também que, ao longo de um período de vigilância de 5 anos, foi verificada em 7 hospitais do Norte de Itália uma redução progressiva quer da contaminação de superfícies quer da

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt em 24/05/2013. Cópia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

Quadro 3 – Principais medidas de controlo do risco propostas pela NIOSH nas atividades de preparação e administração de Citostáticos[116]

PREPARAÇÃO	
Receção e armazenamento	Uso de EPI* adequados (luvas, touca, óculos e bata) ao desembalar fármacos Rotulagem adequada Armazenamento em local com aspiração e separado dos restantes fármacos Existência de procedimentos escritos de emergência para o caso de derrame acidental
Preparação propriamente dita	Manipulação em salas próprias, com acesso restrito, e em câmaras de fluxo laminar vertical Sala de preparação com aspiração adequada e pressão positiva Uso de EPI adequados (luvas duplas, touca, óculos, bata e máscara) durante todos os procedimentos relacionados com a preparação Mudança de luvas de 30-30 minutos Após a preparação limpeza do exterior da mistura para administração e enchimento do respetivo sistema com líquido sem fármaco Existência de procedimentos de emergência escritos para o caso de derrame acidental
ADMINISTRAÇÃO	
Uso de EPI adequados durante manipulação das misturas (luvas, touca, óculos, bata e máscara); estes devem ser imediatamente removidos e colocados em contentores adequados quando termina a manipulação Conexão direta da mistura e, após terminar a administração, remoção de todo o sistema em bloco e colocação em contentor adequado Existência de procedimentos de emergência escritos para o caso de derrame acidental	
PROCEDIMENTOS COMUNS	
Limpeza	Existência de procedimentos de limpeza periódicos com produtos adequados de todas as superfícies e equipamentos potencialmente contaminados Rotulagem e tratamento separado de todas as roupas potencialmente contaminadas Registo e monitorização dos procedimentos de limpeza
Eliminação de material contaminado	Em recipientes próprios, fechados, e eliminados de forma separada dos restantes resíduos

*EPIs: equipamentos de proteção individual.

percentagem de biomarcadores de exposição na urina positivos – de cerca de 30% na década de 90 para 2% após 2000.

Com base nestes dados e na análise da literatura, parece evidente que atualmente, nas condições de exposição verificadas na maior parte dos países de origem das publicações, o risco de efeitos agudos para a saúde é praticamente inexistente fora do contexto da exposição acidental a doses elevadas de citostáticos. Tal não invalida que, em determinados locais de trabalho, com maiores níveis de contaminação e menor nível de proteção dos trabalhadores, relacionado por exemplo, com ausência de procedimentos de segurança ou uso insuficiente ou inadequado de equipamentos de proteção individual, não possa existir sintomatologia aguda associada a estes agentes. Exemplos de trabalho recentes que fogem à tendência referida para uma redução progressiva nos níveis de exposição são os de Rekhadevi[113], proveniente da Índia, e o de Krstev[62], proveniente da Sérvia, em que a baixa percentagem de cumprimento de diversas regras de proteção se associou a uma elevada prevalência de sintomas sugestivos de toxicidade aguda dos citostáticos, como alopécia e *rash* cutâneo.

Já em termos de efeitos crónicos, nomeadamente, aumento do risco de determinados cancros e repercussão sobre a reprodução e o desenvolvimento, estamos longe de poder efetuar qualquer afirmação com segurança. Consoante é bem evidenciado pela meta-análise de Dranitasaris[64], os dados publicados são insuficientes para retirar qualquer conclusão. Do conhecimento que se tem sobre mecanismos de genotoxicidade ressalta, no entanto, que as melhorias verificadas na maior parte dos locais de trabalho não serão provavelmente suficientes enquanto continuarem a existir trabalhadores com biomarcadores positivos. Para a maior parte dos citostáticos é postulado existir, para os efeitos genotóxicos, uma curva dose-resposta linear, sem efeito limiar de dose discernível (efeitos de tipo estocástico)[114]. Embora este modelo tenha sofrido ultimamente alguma contestação e, indiscutivelmente, alguns citostáticos não apresentem uma curva dose-resposta linear mas sim exponencial, sugerindo que possa existir um limiar de dose, para a maior parte das respostas genotóxicas, este limiar não parece existir[115]. Sendo portanto impossível, com base no conhecimento científico atual, determinar um nível de exposição abaixo do qual se possa assegurar a inexistência de efeitos adversos, deve tentar-se que a contaminação ambiental seja tão baixa quanto possível (*As Low as Reasonably Achievable* – ALARA)[116].

Outro fator importante a considerar é o local onde cada estudo é efetuado, com as suas características específicas. Os resultados obtidos num determinado contexto ocupacional não podem ser usados para avaliar o risco noutro contexto ocupacional diferente, com uma população exposta de características também diferentes. São exemplos os trabalhos já referidos de Rekhadevi[113] e Krstev[62] e um estudo recente conduzido no Japão[117] revelando que os profissionais de enfermagem, numa percentagem substancial de casos, não trabalhavam abrangidos pelas medidas de proteção atualmente recomendadas, referindo nomeadamente desconhecimento de recomendações específicas (47% casos),

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 24/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

manipulação de citostáticos fora de câmaras de fluxo laminar (42% casos), não utilização de qualquer equipamento de proteção individual (10% casos), manipulação inadequada de frascos e ampolas contendo antineoplásicos (25% casos) e ausência de precauções especiais no contacto com excreções e secreções de doentes tratados (92% casos). Uma percentagem significativa destes profissionais (44%) referia ainda pelo menos um acidente de trabalho com exposição a citostáticos. Tais achados justificam que cada situação de trabalho concreta tenha de ser alvo de estudo, para avaliar de forma correta o risco dos profissionais que nela estão inseridos.

BIBLIOGRAFIA

1. Yamada T, Odawara K, Kaneko H. Concurrent detection of gene mutations and chromosome aberrations induced by five chemicals in a CHL(IU cell line incorporating a gpt shuttle vector. Mutat Res. 2000;471:29–36.
2. Boos G, Stopper H. Genotoxicity of several clinically used topoisomerase II inhibitors. Toxicol Lett. 2000;116:7–16.
3. Aydemir N, Celikler S, Bilaloglu R. In vitro genotoxic effects of the anticancer drug gemcitabine in human lymphocytes. Mutat Res. 2005;582:35–41.
4. Ji Z, Zhang L, Guo W, McHale CM, Smith MT. The benzene metabolite hydroquinone and etoposide both induce endoreduplication in human lymphoblastoid TK6 cells. Mutagenesis. 2009;24:372–6.
5. Aydemir N, Bilaloglu R. Genotoxicity of two anticancer drugs, gemcitabine and topotecan, in mouse bone marrow in vivo. Mutat Res. 2003;537:43–51.
6. Choudhury RC, Palo AK, Padhy A. Cytogenetic consequences of vinblastine treatment in mouse bone marrow. Chemotherapy. 2004;50:171–7.
7. Marchetti F, Pearson FS, Bishop JB, Wyrobeck AJ. Etoposide induces chromosomal abnormalities in mouse spermatocytes and stem cell spermatogonia. Hum Reprod. 2006;21:888–95.
8. Acar H, Caliskan U, Demirel S, Largaespada DA. Micronucleus incidence and their chromosomal origin related to therapy in acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients: detection by micronucleus and FISH techniques. Terat Carcinog Mutagen. 2001;21:341–7.
9. Elsendoorn TJ, Weijl NI, Mithoe S, Zwinderman AH, Van Dam F, De Zwart FA, et al. Chemotherapy-induced chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of cancer patients supplemented with antioxidants or placebo. Mutat Res. 2001;498:145–58.
10. Torres-Bugarin O, Ventura-Aguilar A, Zamora-Perez A, Ramos-Ibarra MC, Morgan-Villela G, Gutiérrez-Franco A, et al. Evaluation of cisplatin+5-FU, carboplatin+5-FU and ifosfamide+epirrubicine regimens using the micronuclei test and nuclear abnormalities in the buccal mucosa. Mutat Res. 2003;439:177–86.
11. Padjas A, Lesisz D, Lankoffr A, Banasik A, Lisowaka H, Bakalavz R, et al. Cytogenetic damage in lymphocytes of patients unnndergoooing therapy for small cell lung cancer and ovarian carcinoma. Toxicol Appl Pharmacol. 2005;209:183–91.
12. Kopjar N, Milas I, Garaj-Vrhovac V, Gamulin M. Alkaline comet assay study with breast cancer patients: evaluation of baseline and chemotherapy-induced DNA damage in non-target cells. Clin Exp Med. 2006;6:177–90.
13. Burgaz S, Karahalil B, Canli Z, Terzioglu F, Ancel G, Anzion RB, et al. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. Hum Exp Toxicol. 2002;21:129–35.
14. Musak L, Vodicka P, Klimentová G, Soucek P, Hánová M, Mikulková R, et al. Chromosomal damage and polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 in workers exposed to cytostatics. Neuro Endocrinol Lett. 2006;27 suppl 2:57–60.
15. Tompa A, Jakab M, Biró A, Maqyar B, Fodor Z, Klupp T, et al. Chemical safety and health conditions among Hungarian hospital nurses. Ann NY Acad Sci. 2006;1076:635–48.
16. Testa A, Giachelia M, Palma S, Appolloni M, Tranfo G, Spagnoli M, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents induces a high level of chromosome damage. Lack of effect of GST polymorphisms. Toxicol Appl Pharmacol. 2007;223:46–55.
17. Kopjar N, Kasuba V, Rozgaj R, Zeljezix M, Ramic S, Pavlica V, et al. The genotoxic risk in health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs – a comprehensive evaluation by the SCE assay. J Environ Sci Health. 2009;44:462–79.
18. McDiarmid M, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. JOEM. 2010;52:1028–34.
19. Pilger A, Kohler I, Stettner H, Mader RM, Rizovski B, Terkola R, et al. Long-term monitoring of sister chromatid exchanges and micronucleus frequencies in pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. Int Arch Occup Environ Health. 2000;73:442–8.
20. Jakab MG, Major J, Tompa A. Follow up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. J Toxicol Environ Health. 2011;62:307–18.
21. Thiringer G, Granung G, Holmén A, Högstedt B, Järvholm B, Jönsson D, et al. Comparison of methods for the biomonitoring of nurses handling antitumor drugs. Scand J Work Environ Health. 1991;17:133–8.
22. Hessel H, Radon K, Pethran A, Maisch B, Gröbmair S, Stter I, et al. The genotoxic risk of hospital, pharmacy and medical personnel occupationally exposed to cytostatic drugs – evaluation by the micronucleus assay. Mutat Res. 2001;497:101–9.
23. Cavallo D, Ursini CL, Omodeo-Salé E, Iavicoli S. Micronucleous induction and FISH analysis in buccal cells and lymphocytes of nurses administering antineoplastic drugs. Mutat Res. 2007;628:11–8.
24. Kopjar N, Garaj-Vrohac V. Application of the alkaline comet assay in human biomonitoring for genotoxicity: a study on Croatian medical personnel handling antineoplastic drugs. Mutagenesis. 2001;16:71–8.
25. Ursini CL, Cavallo D, Colombi A, Giglio M, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of early DNA damage in health care workers handling antineoplastic drugs. Int Arch Occup Environ Health. 2006;80:134–240.
26. Sasaki M, Dakeishi M, Hoshi S, Ishii N, Murata K. Assessment of DNA damage in japanese nurses handling antineoplastic drugs by the comet assay. J Occup Health. 2008;50:7–12.
27. Izdes S, Sardas S, Kadioglu E, Kaymak E, Ozcagli E. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to anasesthetic gases or antineoplastic drugs by the comet assay. J Occup Health. 2009;51:283–6.
28. Villarini M, Dominici L, Piccinini L, Fatigani C, Ambrogi M, Curti G, et al. Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. Mutagenesis. 2010:1–11.
29. Deng H, Zhang M, He J, Wu W, Jin Z, Zheng W, et al. Investigating genetic damage in workers occupationally exposed to methotrexate using three genetic endpoints. Mutagenesis. 2005;20:351–7.
30. Deng H, Lou J, Zhang M, Wei W, Lifen J, Shijiec C, et al. Detecting the cytogenetic effects in workers occupationally exposed to vincristine with four genetic tests. Mutat Res. 2006;599:152–9.

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 24/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

31. Sessink PJ, Bos RP. Drugs hazardous to health care workers: evaluation of occupational exposure to cutostatic drugs. Drug Safety. 1999;20:347–59.
32. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study. Ann Occup Hyg. 2004;48:237–44.
33. Fransman W, Huizer D, Turk J, Kromhout H. Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. Int Arch Occup Environ Health. 2007;80:396–403.
34. Nygren O. Wipe sampling as a tool for monitoring aerosol deposition in worlplaces. J Environ Monit. 2006;8:49–52.
35. Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Francesco AP, Giglio M, Rubino FM, 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. 2005;587:45–51.
36. Brouwers EEM, Huitema ADR, Bakker EN, Douma JW, Schimmel KJ, Van Weringh G, et al. Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry. Int Arch Occup Environ Health. 2007;80:698–9.
37. Connor TH, Sessink PJ, Harrison BE, Pretty JR, Peters BG, Alfaro RM, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. Am J Health Syst Pharm. 2005;62:475–84.
38. Touzin K, Bissiéres JF, Langlois E, Lefebvre M, Gallant C. Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. Ann Occup Hyg. 2008;52:765–71.
39. Favier B, Gilles L, Latour JF, Desage M, Giammarile F. Contamination of syringe plunger during the sampling of cyclophosphamide solutions. J Oncol Pharm Pract. 2005;11:1–5.
40. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. Am J Health Syst Pharm. 1999;56:1427–32.
41. Connor TH, DeBord G, Pretty JR, Oliver MS, Roth TSH, Lees PS, et al. Evaluation of antineoplastico drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. JOEM. 2010;52:1019–27.
42. Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, De Kort W, Kromhout H, Heederik D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. Epidemiology. 2007;18:112–9.
43. Connor TH, Laidlaw JL, Theiss JC, Anderson RW, Matney TS. Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to carmustine. Am J Hosp Pharm. 1984;41:676–9.
44. Laidlaw JL, Connor TH, Theiss JC, Anderson RW, Matney TS. Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to 20 antineoplastic drugs. Am J Hosp Pharm. 1984;41:2618–23.
45. Colligan SA, Horstman SW. Permeation of cancer chemotherapeutic drugs through glove materials under static and flexed conditions. Appl Occup Environ Hyg. 1990;5:848–52.
46. Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, Boeckman E, Gillard J, Favier B. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. Am J Health Syst Pharm. 2006;63:547–56.
47. 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.
48. Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzion RB, Bos RP. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. Arch Environ Health. 1997;52:240–4.
49. Minoia C, Turci R, Sottani C, Schiavi A, Perbellini L, Angeleri S, et al. Application of high performance liquid chromatograpy/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationaly exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. Rapid Commun Mass Spectrom. 1998;12:1485–93.
50. Mason HJ, Blair S, Sams S, Jones K, Garfitt SJ, Cuschieri MJ, et al. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. Ann Occup Hyg. 2005;49:603–10.
51. Roberts S, Khammo N, McDonell G, Sewell GJ. Studies on the decontamination of surfaces exposed to cytotoxic drugs in chemotherapy workstations. J Oncol Pharm Pract. 2006;12:95–104.
52. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Yoshida T, Miyajima K, Kumagai S. Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. J Oncol Pharm. 2011;17:29–38.
53. Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Römmelt H, Fruhmann G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. Occup Environ Med. 1994;51:229–33.
54. Sessink PJ, Kroese E, Van Kranen H. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. Int Arch Occup Environ Health. 1995;67:317–23.
55. Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Römmelt H, Schierl R, Kulka U, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetic studies. Int Arch Occup Environ Health. 1997;70:205–8.
56. Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. Int Arch Occup Environ Health. 1997;70:209–14.
57. Burgaz S, Karahalil B, Bayrak P, Taskin L, Yavuzaslan F, Bökesoy I, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. Mutat Res. 1999;439:97–104.
58. Turci R, Sotanni C, Ronchi A, Minoia C. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. Toxicol Lett. 2002;134:57–64.
59. Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm CH, Boo KS, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. Int Arch Occup Environ health. 2003;76:5–10.
60. Ndaw S, Denis F, Marsan P, D'Almeida A, Robert A. Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluoruracil: urinary α-fluoro-β-alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2010;878:2630–4.
61. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. Cancer Nurs. 1993;16:288–95.
62. Krstev S, Perunicic B, Vidakovic A. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. Med Lav. 2003;94:432–9.
63. Walusiak J, Wagrowska-Kosko E, Palczynski C. Health effects of occupational exposure to cytotoxics in medical personnel in the light of compulsory prophylactics: a cross-sectional study. Medycyna Pracy. 2003;54:229–36.
64. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events?:

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 24/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

a systematic review and meta-analysis of the literature. J Oncol Pharm Pract. 2005;11:69–78.
65. Rowley JD, Golomb HN, Vardiman J. Acute leukemia after treatment of lymphoma. N Engl J Med. 1977;297:1013–4.
66. Sandoval C, Pui CH, Bowman LC, Heaton D, Hurwitz CA, Raimondi SC, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors and irradiation. J Clin Oncol. 1993;11:1039–45.
67. Smith MA, Rubinstein L, Ungerleider RS. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins: estimating the risks. Med Pediatr Oncol. 1994;23:86–98.
68. Pedersen-Bjegaard J, Christiansen DH, Andersen MK, Skovby F. Causality of myelodysplasia and acute myeloid leukemia and their genetic abnormalities (review). Leukemia. 2002;16:2177–84.
69. Felix CA. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. Biochim Biophys Acta. 1998;1400:233–55.
70. Skov T, Marrup B, Olsen J, Rørth M., Winthereik H, Lynge E. Leukemia and reproductive outcome among nurses handling anti-neoplastic drugs. Br J Ind Med. 1992;44:855–61.
71. Peipins LA, Burnett C, Alterman T, Lalich N. Mortality patterns among female nurses: a 27-state study, 1984 through 1990. Am J Public Health. 1997;87:1539–43.
72. Petralia SA, Dosemeci M, Adams EE, Zahn SH. Cancer mortality among women in health care occupations in 24 US states 1984-1993. Am J Ind Med. 1999;36:159–65.
73. Burnett C, Robinson C, Walker J. Cancer mortality in health and science technicians. Am J Ind Med. 1999;36:155–8.
74. Blair A, Zheng T, Linos A, Stewart PA, Zhang YW, Cantor KP. Occupation and leukemia: a population-based case-control study in Iowa and Minnesota. Am J Ind Med. 2001;40:3–14.
75. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. Arthritis & Rheumatism. 2010;62:9–21.
76. Gunnarsdottir HK, Aspelund T, Karlsson T, Rafnsson V. Occupational risk factors for breast cancer among nurses. Int J Occup Environ Health. 1997;3:254–8.
77. Ratner P, Spinelli J, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. BMC Nursing. 2010;9:15–25.
78. Witt KL, Bishop JB. Mutagenicity of anticancer drugs in mammalian germ cells. Mutat Res. 1996;355:209–34.
79. Meirow D, Epstein M, Lewis H, Nugent D, Gosden RG. Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. Hum Reprod. 2001;16:632–7.
80. Arnon J, Meirow D, Lewis-Roness H, Ornoy A. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. Hum Reprod Update. 2001;7:394–403.
81. Palo AK, Sahoo D, Choudhury RC. Cytosine arabinoside-induced cytogenotoxicity in bone marrow and spermatogonial cells of mice and its potential transmission through the male germline. Mutat Res. 2009;673:29–36.
82. Meirow D, Schiff E. Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;34:21–5.
83. Bawle EV, Conard JV, Weiss L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. Teratology. 1998;57:51–5.
84. Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan Catts Z, Cox VA, Golabi M. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? Am J Med Genet. 1999;86:237–41.
85. Paskulin GA, Gazzolla Zen PR, De Camargo Pinto LL, Rosa R, Graziadio C. Combined chemotherapy and teratogenicity. Birth Defects Research. 2005;73:634–7.
86. Delatycki MB. A de novo, apparently balanced reciprocal translocation in a child with developmental delay whose mother was being treated with low-dose methotrexate at the time of conception. Birth Defects Research. 2005;73:253–4.
87. Garcia L, Valcarcel M, Santiago-Borrerro IJ. Chemotherapy during pregnancy and its effect on the fetus-myelossupression: two case reports. J Perinatol. 1999;19:230–3.
88. Moneypenny CG, Shoo J, Song Y, Gallagher EP. MLL rearranjments are induced by low doses of etoposido in human fetal heamtopoietic stem cells. Carcinogenesis. 2006;27:874–81.
89. Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in útero. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;34:69–71.
90. Selevan SG, Lindbohm ML, Horung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. N Engl J Med. 1985;313:1173–8.
91. Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm M-L. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. J Epidemiol Community Health. 1985;39:141–7.
92. Stucker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hémon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. Scand J Work Environ Health. 1990;16:102–7.
93. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med. 1999;41:632–8.
94. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Côté R, Lavoie J, et al. Congenital defects and work in pregnancy. Br J Ind Med. 1988;45:481–588.
95. Lorente C, Cordier S, Berghet A, De Walle HE, Goujard J, Aymé S, et al. Maternal occupation risk factors for oral clefts. Scand J Work Environ Health. 2000;26:137–45.
96. Bouyer J, Saurel-Cubizolles MJ, Grenier C, Aussel L, Job-Spira N. Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel. Scand J Work Environ. 1998;24: 98–103.
97. Shortridge LA, Lemasters GK, Valanis B, Hertzberg V. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs. Cancer Nurs. 1995;18:439–44.
98. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med. 1997;39:574–80.
99. Savitz DA, Chen J. Parental occupation and childhood cancer: review of epidemiologic studies. Environ Health Perspect. 1990;88:325–37.
100. Jochimsen PR, Corder MP, Lachenbruch AP, Spaight ME. Preparation and administration of chemotherapy: haematological consequences for hospital-based nurses. Med Toxicol. 1988;3:59–63.
101. Spatari G, Fenga C, Minciullo PL, Di Pasquale G, Cacciola A, Ventura-Spagnolo E, et al. Modification of interleukin-15 serum levels in workers exposed to chemotherapeutic agents. Med Inflamm. 2005;1:60–2.
102. Biró A, Fodor Z, Major J, Tompa A. Immunotoxicity monitoring of hospital staff occupationally exposed to cytostatic drugs. Pathol Oncol Res. 2011;17:301–8.
103. Walusiak J, Wittczak T, Ruta U, Palczynski C. Occupational asthma due to mitoxantrona. Allergy. 2002;57:461.

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt em 24/05/2013. Cópia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

104. Orbaek P. Allergy to the complex salts of platinum: a review of the literature and three case reports. Scand J Work Environ Health. 1982;8:141–5.
105. Meyer HW, Skov PS. Occupational rhinosinusitis due to etoposide, an antineoplastic agent. Scand J Work Environ Health. 2010;36:266–7.
106. Boccellino M, Pedata P, Castiglia L, La Porta R, Pieri M, Quagliuolo L, et al. Doxorrubicin can penetrate nitrile gloves and induces apoptosis in keratinocytes cell lines. Toxicol Lett. 2010;197:61–8.
107. Sessink PJ, Verplanke AJ, Herber RF, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction. Int Arch Occup Environ Health. 1997;69:215–8.
108. Sotaniemi EA, Sutinen S, Arranto AJ, Sutinen S, Sotaniemi KA, Lehtola J, et al. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. Acta Med Scand. 1983;214:181–9.
109. NIOSH alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. [Internet]. Cincinnati, OH: NIOSH; 2004 (NIOSH publications) [consultado 20 Set 2004]. Disponível em: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf
110. Fransman W, Peelen S, Hilhorst S, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H. A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. Ann Occup Hyg. 2007;51:231–9.
111. Sottani C, Porro B, Comelli M, Imbriani M, Minoia C. An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. J Chromatog. 2010;878:2593–605.
112. Turci R, Minoia C, Sottani C, Coghi R, Severi P, Castriotta C, et al. Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: the effect of quality assurance and adherence to guidelines. J Oncol Pharm Pract. 2010:7, doi:10.1177/1078155210381931.
113. Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob MF, Grover P. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. Mutagenesis. 2007;22:395–401.
114. Prista J, Uva A. Aspectos gerais de toxicologia para médicos do trabalho. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública; 2002 (Obras Avulsas; 6).
115. Henderson L, Albertini S, Aardema M. Thresholds in genotoxicity responses. Mutat Res. 2000;464:123–8.
116. Uva AS. Diagnóstico e gestão do risco em saúde ocupacional. Lisboa: Instituto para a Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho; 2006.
117. Yoshida J, Kosaka H, Nishida S, Kumagai S. Actual conditions of the mixing of antineoplastic drugs for injection in hospitals in Osaka prefecture. Japan. J Occup Health. 2008;50:86–91.