

EXPOSIÇÃO PROFISSIONAL A CITOSTÁTICOS

Definição de pontos críticos para o estudo da
contaminação de superfícies num Hospital de
Dia

Carolina Sofia Madureira de Moura e Sá

Provas destinadas à obtenção do grau de Mestre em Gestão Integrada da
Qualidade, Ambiente e Segurança

Julho de 2013



Instituto Superior de Educação e Ciências

INSTITUTO SUPERIOR DE EDUCAÇÃO E CIÊNCIAS
Escola de Design, Comunicação e Artes

Provas para obtenção do grau de Mestre em Gestão Integrada da Qualidade,
Ambiente e Segurança

EXPOSIÇÃO PROFISSIONAL A CITOSTÁTICOS

Definição de pontos críticos para o estudo da contaminação de superfícies
num Hospital de Dia

Autora: **Carolina Sofia Madureira de Moura e Sá**

Orientador: **Professora Doutora Susana Viegas**

Julho de 2013

Agradecimentos

A toda a minha família e amigos que me apoiaram e que contribuíram para o final de mais uma etapa. Em especial à Rafaela Feliciano e à Carla Ramos que me acompanharam e aos meus pais e namorado que me “aturaram”.

À minha orientadora que me aconselhou e fez com que esta etapa se tornasse menos “pesada”.

Índice

Agradecimentos	v
Índice de ilustrações	viii
Índice de tabelas	ix
Índice de gráficos.....	x
Siglas e Abreviaturas	xi
Resumo	xi
Abstract.....	xiii
1. Introdução.....	14
2. Enquadramento teórico	22
2.1. Os Citostáticos	22
2.2. Vias de exposição e efeitos na saúde dos citostáticos	26
2.3. Monitorização Ambiental	36
2.4. Monitorização Biológica.....	42
2.5. Os equipamentos de proteção e as medidas preventivas existentes.....	45
2.6. Intervenção da Saúde ocupacional.....	53
3. Metodologia	57
3.1. Questão de partida	57
3.2. Tipo de Estudo, População e Amostra.....	57
3.3. Objectivos	59
3.4. Recursos.....	60
3.5. Metodologia para a Definição de Pontos de Amostragem	61
3.6. Descrição do Local em Estudo	70
4. Resultados e discussão	73
4.1. Resultados.....	73
4.2. Discussão de Resultados	79
5. Considerações Finais.....	91
6. Conclusão.....	93
Referências Bibliográficas.....	95

Índice de ilustrações

Ilustração 1 - Biotransformação da ciclofosfamida.....	29
Ilustração 2 - Etapas do HACCP	62
Ilustração 3 - Árvore de Decisão para identificação de PCC's.....	64
Ilustração 4 - Planta das instalações do Hospital de Dia.	70
Ilustração 5 - Fluxograma de Manipulação de citostáticos na UH em estudo.	73
Ilustração 6 - Determinação de PCC - caminho 1.	85
Ilustração 7 - Determinação de PCC - caminho 2.	86
Ilustração 8 - Sistematização dos PCC's.....	90

Índice de tabelas

Tabela 1 - Classificação de agentes citostáticos por mecanismo de atuação	23
Tabela 2 - Propriedades físicas de alguns citostáticos.....	25
Tabela 3 - Classificação de citostáticos quanto à sua ação carcinogénica	33
Tabela 4 - Resultados obtidos por Connor (1999) na monitorização da contaminação de superfícies - zona de preparação.....	39
Tabela 5 - resultados obtidos por Connor (1999) na monitorização da contaminação de superfícies - zona de administração.....	40
Tabela 6 - Tipos de Câmara de Fluxo Laminar	46
Tabela 7 - Tabela comparativa das metodologias de HACCP e AET.....	68
Tabela 8 - Citostáticos administrados numa manhã no HD	71
Tabela 9 - Definição de PCC's na primeira observação	75
Tabela 10 - Definição de PCC's das restantes observações.....	76
Tabela 11 - Compilação de resultados críticos da literatura analisada.....	76
Tabela 12 - Compilação de PCC's definidos e pontos críticos referidos na literatura ...	79

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Tendência da incidência de alguns tipos de cancro em Portugal (2000 – 2006).....	15
--	----

Siglas e Abreviaturas

- AEPT** – Análise Ergonómica ao Posto de Trabalho
- ADN** – Ácido Desoxirribonucleico
- ARN** – Ácido Ribonucleico
- CE** – Comissão Europeia
- CFL** – Câmaras de Fluxo Laminar
- CP** – Ciclofosfamida
- CYP** – Grupo do Citocromo P450
- CXCP** – *Carboxyphosphamide*
- DCCP** – *Dechloroethylcyclophosphamide* inactiva
- DGS** – Direcção Geral de Saúde
- ECO** – *European Cancer Observatory*
- ENCR** – *European Network of Cancer Registries*
- EPI** – Equipamento de protecção individual
- EV** - Endovenosa
- HACCP** – *Hazard Analysis and Critical Control Points*
- HD** – Hospital de Dia
- HEPA** – *High Efficiency Particulate Air*
- HPLC** – *High Performance Liquid Chromatography*
- IARC** – *International Agency for Research on Cancer*
- IF** – Isofosfamida
- IV** – Intravenosa
- NIOSH** – *National Institute for Occupational Safety and Health*
- NNM** – *Nornitrogen mustard*
- OEL** (*Occupational Exposure Limits*) – Limites de exposição profissional
- OSHA** – *Occupational Safety & Health Administration*
- PAM** – *Phosphamide mustard*
- PCC** – Pontos Críticos de Controlo
- UH** – Unidade Hospitalar

Resumo

Os colaboradores das unidades de saúde, quer em hospitais e outros locais onde são manipulados citostáticos, estão expostos a riscos químicos que são prejudiciais à sua saúde (Martins e Della Rosa, 2004). Os efeitos tóxicos dos citostáticos têm sido amplamente descritos, prestando-se maior atenção às propriedades cancerígenas, mutagénicas e teratogénicas (Sessink et al., 1992). Pensa-se, ainda, que a absorção destes fármacos ocorre principalmente através da via dérmica (Hedmer e Wholfart, 2012). Um grande número de estudos apontou para a presença de contaminação por citostáticos em diferentes tipos de superfícies de diversos ambientes de trabalho, como por exemplo locais de trabalho do hospital onde estas substâncias foram administradas e preparadas (Hedmer e Wholfart, 2012). Este estudo pretende conhecer a actividade real, identificar as variáveis e fatores que influenciam a contaminação, identificar os pontos críticos de controlo (PCC's) e propor uma estratégia de avaliação ambiental. Para a definição dos locais de amostras que permitam uma avaliação ambiental de exposição a citostáticos foram seguidas as evidências fornecidas pela literatura analisada e duas metodologias de análise: o HACCP - *Hazard Analysis and Critical Control Points* (Análise de Perigos e Controlo de Pontos Críticos) e Análise Ergonómica ao Posto de Trabalho (AEPT). Esta análise veio introduzir alguns PCC's que não estavam referenciados na literatura analisada. Sugere-se, então, que sejam considerados 26 locais na análise da exposição ocupacional a citostáticos na zona de preparação e administração de citostáticos. Os objetivos deste trabalho foram todos alcançados. A metodologia proposta é a utilização da AEPT para determinação dos pontos mais prováveis de contaminação das superfícies. Depois disto, elabora-se o fluxograma do processo para estruturar a informação obtida. Através da árvore de decisão do HACCP determinam-se os PCC. Para concluir, e de modo a permitir um conhecimento da contaminação devem ser recolhidas amostras nos pontos identificados e por métodos analíticos quantificar a contaminação pelos diferentes fármacos envolvidos.

Palavras-chave: Citostáticos; contaminação de superfícies, Pontos críticos de controlo; Análise ergonómica do posto de trabalho, HACCP.

Abstract

The health care workers, in hospitals and other places where antineoplastic are handled, are exposed to chemical hazards that are harmful to their health (Martins and Della Rosa, 2004). The toxic effects of chemotherapy agents have been widely described, giving greater attention to the carcinogenic, mutagenic and teratogenic effects (Sessink et al., 1992). It is also assumed that the absorption of these drugs occurs primarily through dermal exposure (Hedmer and Wholfart, 2012). A large number of studies pointed out the presence of antineoplastic contamination in different types of surfaces of various work environments, such as workplaces of the hospital where these substances have been prepared and administered (Hedmer and Wholfart, 2012). This study aims to know the real activity in places where these substances are handled, identify the variables and factors that influence the contamination, identify the Critical Control Points (CCPs) and propose a strategy for environmental assessment. For the definition of the critical control points to obtain samples for environmental assessment of exposure to antineoplastic drugs, it has been followed the evidence provided by the literature review and two analysis methods: HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) and Ergonomic Workplaces Analysis (EWA). This work has introduced some CCPs that were not referenced in the literature review. Therefore, it is suggested, to be taken in to consideration 26 locations to analyze the exposure to antineoplastic drugs in the preparation and administration of these substances. The objectives of this work were all achieved. The proposed methodology is the use of EWA to determine the most probable points of contamination of surfaces. After this, is drawn a process flow diagram to structure the information obtained and, through HACCP decision tree, determine the CCP's. In conclusion, and to allow the knowledge of contamination status, the identified points should be sampled and then quantified, by analytical methods, the contamination of the different agents involved.

Keywords: Antineoplastic; surface contamination, sampling points; Ergonomic Workplace Analysis, HACCP.

1. Introdução

As doenças oncológicas são caracterizadas pela existência de células anormais, que crescem de uma forma descontrolada, tendo capacidade de invadir os tecidos vizinhos e de se distribuírem, por vezes, por locais distantes do posicionamento inicial, originando metástases. Outra característica comum é o fato de todas se denominarem por neoplasias (de NEOS = novo + PLASIA = crescimento). O nosso organismo é constituído por muitos milhões de células que crescem e dividem-se, periodicamente e de forma regular, para dar lugar a novas células. No entanto, este processo ordeiro e controlado pode correr mal, formando-se células novas, sem que o organismo necessite delas, e as células velhas não morrem de acordo com o que estaria previsto, formando-se assim, um tumor (Portal de Oncologia Português, s.d.).

Segundo o Instituto Português de Oncologia do Porto (2010), os tipos de cancro mais comuns nos homens são o cancro da próstata, pulmão e estômago e nas mulheres da mama, tiróide e corpo uterino.

O Observatório Europeu para o Cancro (*European Cancer Observatory - ECO*) é um projecto desenvolvido pela Agência Internacional para Investigação do Cancro (*International Agency for Research on Cancer - IARC*) em parceria com a Rede Europeia de Registo de Cancro (*European Network of Cancer Registries (ENCR)*) no âmbito do projecto EUROCOURSE apoiado pela Comissão Europeia. A plataforma ECO oferece um sistema abrangente de informações sobre a incidência do cancro na Europa através de três *sites*:

- EUCAN estimativas nacionais - apresenta estimativas nacionais de incidência de cancro, mortalidade e prevalência de 24 tipos principais desta patologia em 40 países europeus para 2012.
- EUREG dados de registo - permite a exploração de padrões geográficos e tendências temporais de incidência, mortalidade e sobrevivência observados.
- EUROCIM dados para download - permite ao usuário definir, extrair e solicitar conjuntos de dados fornecidos pelos participantes nos registos de cancro (European Cancer Observatory, 2012).

Para ser possível uma percepção se o número de casos de cancro em Portugal está a aumentar foi utilizado o EUCAN, com os seguintes dados:

- Incidência da população em geral, sem separação por género;
- Dados de Portugal Continental (Centro e Norte; os dados da zona Sul não constam neste estudo);
- Todos os tipos de cancro, exceto na pele, em idades entre os 0 e 85 anos;
- Considerando que no eixo das ordenadas se encontra o número de casos novos e no eixo das abcissas o ano a que se refere.

Através destes dados, obteve-se o gráfico 1, de onde se conclui que a incidência de cancro em Portugal, na zona norte do país, tem vindo a aumentar. Já na zona centro do país a incidência de casos novos não apresenta um aumento significativo.

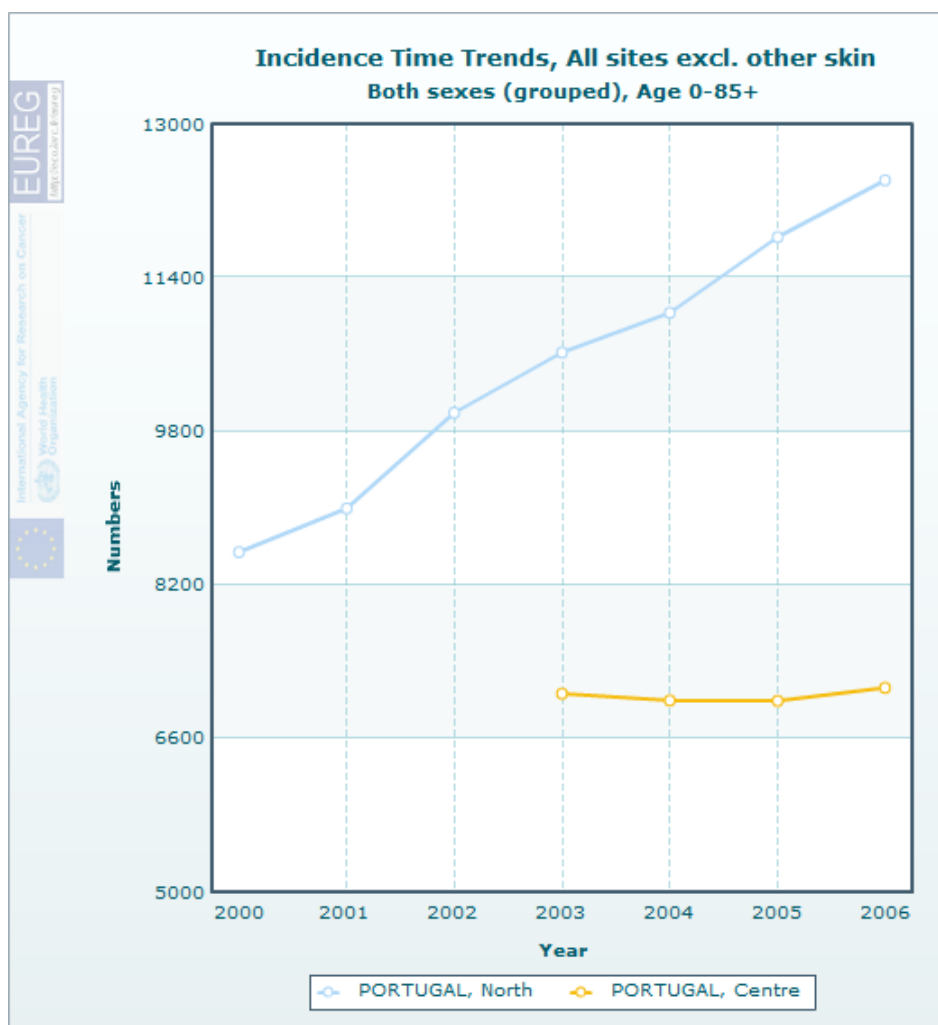


Gráfico 1 - Tendência da incidência de alguns tipos de cancro em Portugal (2000 – 2006).

Em 2005 foram diagnosticados em Portugal 38.519 novos casos de cancro. Este fato pode dever-se a um aumento efectivo da incidência do cancro e/ou à maior disponibilidade e acessibilidade a métodos de deteção eficazes. Logo, serão efetuados mais tratamentos e por sua vez existirão mais profissionais expostos a estes agentes (Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., 2009).

Hoje, encontramos enormes disparidades na incidência de cancro em todo o mundo, com o aumento da mesma, aparentemente ligado à adoção de uma dieta processada e outros hábitos nocivos. A Hungria, por exemplo, tem uma taxa de mortalidade de 272,2 em 100.000 (homens) e 138,4 em 100.000 (mulheres) devidas a cancro. Compare-se com o México, onde a taxa de mortalidade entre os homens é 85,0 e entre as mulheres 78,9 por 100.000 (Moss, 2002).

Um certo número de doenças de grande importância (como por exemplo, as neoplasias e alergias) são características da civilização ocidental moderna. Estas doenças são raras ou desconhecidas em comunidades que se desviaram do seu modo de vida tradicional, e experienciaram um aumento na sua frequência proveniente da adoção de costumes ocidentais. Todas estas doenças são raras ou desconhecidas nas comunidades que ainda preservam o seu modo de vida tradicional. A prevalência destas doenças em populações em desenvolvimento parece estar directamente relacionada com a extensão da sua saída dos padrões tradicionais de vida. Na África e na Ásia a maioria, se não todas, destas doenças aparecem pela primeira vez, ou tornam-se comuns, nos mais elevados grupos socioeconómicos e nas comunidades urbanizadas. A informação disponível sugere um rápido aumento na incidência destas doenças no Japão desde a guerra de 1939-1945, especialmente nas comunidades urbanas. No caso de muitas destas doenças, um aumento da incidência tem sido observado entre os japoneses que emigraram para o Havai em relação ao registado no Japão (Burkitt, 1973).

Os fármacos têm sido bastante úteis no tratamento de doenças e ferimentos e são responsáveis por muitos avanços na medicina no último século. No entanto, todos os fármacos possuem efeitos secundários associados à sua utilização em pacientes, tais como, erupções cutâneas, reacções alérgicas, danos para os órgãos reprodutivos e

cancro. Ou seja, tanto os pacientes como os trabalhadores que os manipulam são prováveis de experimentar esses efeitos secundários (NIOSH , 2004).

Segundo o National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, 2004), os trabalhadores do setor dos cuidados de saúde que preparam ou administram substâncias perigosas, ou que trabalham em áreas onde estas são usadas, podem estar expostos às mesmas. Estas substâncias podem estar presentes no ar, nas superfícies de trabalho, na roupa, no equipamento médico, nas excreções dos pacientes ou em outras superfícies. As substâncias usadas no setor dos cuidados de saúde são consideradas perigosas se estudos em animais ou humanos indicarem que a exposição a elas tenha um potencial cancerígeno, tóxico para as funções reprodutivas e potencial de desenvolvimento de lesões em órgãos (NIOSH , 2004).

As propriedades cancerígenas de muitos destes fármacos têm sido extensivamente estudadas em modelos animais e em estudos de acompanhamento de populações. (Beauchamp, 1997)

Os citostáticos são substâncias farmacêuticas usadas no tratamento do cancro, geralmente usados na quimioterapia. O seu nome deriva do fato de estes agentes interferirem com, ou prevenirem, o crescimento e desenvolvimento de células (Fransman, 2006).

A quimioterapia consiste na utilização de fármacos, para eliminar as células cancerígenas, podendo ser constituída apenas por um fármaco, ou por uma associação deles. Os fármacos podem ser administrados de duas formas:

- Oralmente, sob a forma de comprimidos;
- Através de uma injeção intravenosa (IV), diretamente na veia.

Em ambos os casos, os fármacos entram na corrente sanguínea e circulam por todo o organismo - terapêutica sistémica. A quimioterapia é, geralmente, administrada por ciclos de tratamento, repetidos de acordo com uma regularidade específica. O tratamento pode ser feito durante um ou mais dias, existindo, um período de recuperação, que pode ser de vários dias ou mesmo semanas, antes de fazer a próxima sessão de tratamento. A maioria das pessoas com esta doença, faz quimioterapia em

regime de ambulatório, ou seja, não ficam internadas no hospital (Corporate Roche, s.d.).

A quimioterapia afeta tanto as células cancerígenas como as normais. Os efeitos secundários da quimioterapia dependem, substancialmente, dos fármacos e doses utilizadas. Em geral, os fármacos citostáticos afetam as células que se dividem rapidamente, como sejam:

- Células do sangue;
- Células dos cabelos/pêlos;
- Células do aparelho digestivo.

Alguns destes fármacos podem, ainda, afetar a fertilidade feminina e masculina. Os efeitos secundários de longa duração são raros. Ainda assim, verificaram-se casos em que o coração aparenta maior debilidade. Em pessoas que receberam quimioterapia existe, também, a possibilidade de surgirem cancros secundários, como a leucemia (um cancro nas células do sangue) (Corporate Roche, s.d.).

Todos os dias, grandes quantidades de citotóxicos são administradas em pacientes tratados em hospitais, enfermarias e nos centros de cuidados primários (Hedmer, Jonsson e Nygren, 2004).

Vários investigadores têm estudado e demonstrado a exposição ocupacional a citostáticos em ambiente hospitalar, tanto na preparação como na administração destes agentes (Sessink et al., 1992; Turci, 2002; Kromhout et al., 2000; Valanis, Volmer e Steele, 1999). Os colaboradores das unidades de saúde, quer em hospitais, laboratórios e outros locais onde são manipulados citostáticos, estão expostos a riscos químicos que são prejudiciais à sua saúde, quer seja nos que têm como tarefa a preparação, quer a administração. O interesse em pesquisar os efeitos tóxicos de algumas substâncias nos trabalhadores aumentou nos anos 80, década que coincidiu com o aumento da mortalidade por tumores em indivíduos que trabalhavam em laboratórios (Martins e Della Rosa, 2004).

Em ambiente hospitalar, considera-se a manipulação de citotóxicos como o conjunto de operações que envolve a receção, armazenamento e transporte, a preparação a partir de uma embalagem comercial, a administração ao doente, a recolha e eliminação dos

desperdícios das duas operações anteriores e recolha e eliminação das excreções dos doentes (Teixiera, Simões e Tabaquinho, 2001).

Os efeitos tóxicos destes agentes têm sido amplamente descritos, prestando-se maior atenção às propriedades cancerígenas, mutagénicas e teratogénicas, relacionadas com a sua interação com o ácido desoxirribonucleico (ADN) e com o ácido ribonucleico (ARN) (Sessink et al., 1992).

A natureza dos agentes citostáticos torna-os prejudiciais para as células e tecidos saudáveis, assim como para as células cancerígenas. Para pacientes com cancro, portadores de uma doença com risco de vida, é certamente um grande benefício o tratamento com estes agentes. No entanto, para os profissionais de saúde que estão expostos a estes agentes como parte da sua prática profissional, devem ser tomadas precauções para eliminar ou reduzir a exposição, tanto quanto possível. Os farmacêuticos que preparam estes medicamentos e os enfermeiros que prepararam e/ou administram, são os dois grupos profissionais que têm maior potencial de exposição aos agentes citostáticos. Além disso, os médicos e o pessoal da sala de cirurgia podem, também, estar expostos aquando do tratamento dos pacientes. A restante equipa hospitalar, como os trabalhadores da lavandaria e manipuladores de resíduos, têm potencial de exposição a estes medicamentos no decorrer da sua atividade. O aumento do uso de agentes antineoplásicos em oncologia veterinária também coloca esses trabalhadores em risco de exposição a estas substâncias (Centers for Disease Control and Prevention, 2012).

Normalmente, as várias preparações de citotóxicos são misturadas e diluídas pelos trabalhadores da farmácia e depois administrados aos pacientes. Neste processo, o ar, bancadas de trabalho e equipamento médico podem ser contaminados por estes químicos (Yoshida et al., 2008). No Japão, em 1991 a Associação de Farmacêuticos definiu diretrizes para a manipulação de citotóxicos nos hospitais, no entanto, não se conhece a extensão da sua implementação e por consequência, se são eficazes (Yoshida et al., 2008).

Devido à comprovada contaminação de superfícies, os trabalhadores de saúde podem ser dermicamente expostos a substâncias antineoplásicas e aos riscos associados à

exposição durante a administração e enfermagem dos pacientes tratados. A absorção pela via dérmica é uma via importante para a exposição ocupacional a antineoplásicos, sendo considerada a principal via de exposição bem como a inalação de partículas e gases (Hedmer, Jonsson e Nygren, 2004). Por conseguinte, é importante o uso de equipamento de segurança adequado e dispositivos para controlar a exposição durante o manuseamento de substâncias antineoplásicas de forma a minimizar o risco de fuga destas substâncias no ambiente de trabalho (Hedmer e Wholfart, 2012).

Através da realização de amostragens, é possível estimar a carga de contaminação das superfícies por fármacos antineoplásicos passível de ser transferível para a pele permitindo, assim, avaliar o potencial de exposição dérmica (Hedmer et al., 2008).

A monitorização de superfícies dos locais de trabalho contaminadas por antineoplásicos pode ser usada como um substituto para a exposição por via dérmica, e pode, assim, indicar a exposição ocupacional a substâncias antineoplásicas. Normalmente, a monitorização é realizada em superfícies de áreas de trabalho, maçanetas e pisos, que dão uma medida dos níveis de contaminação das superfícies com as quais os profissionais de saúde possam ter contato dérmico durante o seu trabalho, mas a monitorização de superfície também indica como a contaminação está difundida no ambiente de trabalho (Hedmer e Wholfart, 2012).

Portanto o crescente número de casos novos de cancro, obrigaram a uma maior industrialização dos processos de tratamento, podendo significar uma maior exposição aos agentes químicos que os compõem. Considerando os pressupostos apresentados a questão de partida do presente estudo foi: como proceder à identificação dos pontos críticos a considerar para a avaliação ambiental da contaminação das superfícies por citostáticos num Hospital de Dia (HD)?

Este estudo consistiu em determinar quais os pontos críticos de controlo que devem ser controlados no que respeita à contaminação ambiental dos locais de preparação e administração de citotóxicos através de uma ferramenta da ergonomia: a observação da actividade real de trabalho e Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP).

Este trabalho encontra-se dividido em mais cinco capítulos. O enquadramento teórico (Capítulo 2) em que são enumeradas as características dos agentes citostáticos, seguido

da apresentação das vias de exposição e efeitos para a saúde. Segue-se a apresentação de alguns métodos de monitorização ambiental e biológica, de equipamentos de prevenção e medidas preventivas e por último do contributo da saúde ocupacional. O capítulo seguinte (Capítulo3) é a Metodologia onde é apresentado o problema, o tipo de estudo, os objectivos e quais os métodos para alcançar os objectivos. De seguida são apresentados os resultados e a discussão de resultados no Capítulo 4. O estudo termina com considerações finais e algumas conclusões presentes no Capítulo 5 e 6, respetivamente.

2. Enquadramento teórico

2.1. Os Citostáticos

Os citostáticos podem ser definidos como uma substância capaz de inibir a evolução da neoplasia, restringindo a maturação e proliferação de células malignas, atuando sobre fases específicas do ciclo celular, e por conseguinte, estes agentes tornam-se ativos em células que estão em processo de divisão celular. Este mecanismo faz com que sejam por si próprias, substâncias cancerígenas, mutagénicas e teratogénicas. São um grupo heterogéneo de substâncias de natureza química diferente, utilizados preferencialmente, mas não exclusivamente, como tratamento para neoplasias, por si só ou acompanhado de outra terapia. No processo de utilização de agentes citostáticos, Ciclofosfamida (CP) 5-5-5-fluorouracilo e metotrexato representam 81% dos agentes antineoplásicos preparados (García, 2003).

“Fármacos citotóxicos ou citostáticos, também conhecidos como antineoplásicos, são utilizados no tratamento de neoplasias malignas quando a cirurgia ou a radioterapia não são possíveis ou se mostraram ineficazes, ou ainda como adjuvantes da cirurgia ou da radioterapia como tratamento inicial. Os fármacos citotóxicos podem ser utilizados com sucesso no tratamento de alguns tipos de neoplasias ou, noutros casos, como paliativo dos sintomas ou como meio de prolongar a vida do doente”¹

Desta forma, estas substâncias podem ser classificadas em agentes alquilantes, antimetabólicos, antibióticos, hormonas e análogos e outros, tal como representado na tabela seguinte:

¹ (Infarmed , s.d.)

Tabela 1 - Classificação de agentes citostáticos por mecanismo de atuação

Classe de Citostáticos	Exemplos
Alquilantes	Ciclofosfamida, clorambucila, ifosfamida, melfalano, carmustina, fotemustina, lomustina, bussulfano, dacarbazina
Antimetabólicos	Metotrexato, raltitrexato, capecitabina, citarabina, 5-fluorouracila, gencitabina, cladribina, fludarabina, mercaptopurina, tioguanina
Antibióticos	Bleomicina, doxorubicina, daunorrubicina, dactinomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina
Hormonas e análogos	Dexametasona, prednisona, tamoxifeno
Outros	Aminoglutetimida, asparaginase, tretinoína, procarbazona, interferona α e β , interleucina-2

Fonte: (Martins e Della Rosa, 2004)

Os agentes **Alquilantes** formam ligações covalentes com o ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN) em que um grupo metilo ou etilo é adicionado ao ADN (Beauchamp, 1997).

Os agentes **Antimetabólicos** alteram a síntese de ADN ou ARN de duas formas. Os antimetabólicos, que são análogos estruturais de nucleótidos, são incorporadas em componentes celulares e, como consequência, pode interromper a síntese de ácidos nucleicos. Outros antimetabólicos interrompem os processos enzimáticos essenciais para o metabolismo (Beauchamp, 1997).

Os **Antibióticos antitumorais**, tais como outros antibióticos, são obtidos a partir de microrganismos. No entanto, eles exibem toxicidades que os tornam inadequados como antibióticos em geral. A maioria dos antibióticos antitumorais intercala entre pares de bases de ADN que perturbam a síntese e/ou a função dos ácidos nucleicos (Beauchamp, 1997).

Os citostáticos que sejam **relacionados com Hormonas** ou agentes bloqueadores de hormonas, ou exercem um efeito de corticosteróides ou manipulam o ambiente hormonal em tumores sensíveis a hormonas (Beauchamp, 1997).

Citostáticos diversos com diferentes propriedades químicas e mecanismos de ação são agrupados em categorias diversas, como por exemplo, a L-asparaginase, uma enzima capaz de destruir as células tumorais por causar uma diminuição de L-asparagina (Beauchamp, 1997).

O aumento da utilização dos citostáticos e a introdução de novos agentes enfatizam a necessidade de desenvolver melhores e mais adequadas avaliações de risco para a saúde de forma a promover uma gestão adequada do mesmo (Cavallo et al., 2005).

Várias recomendações de segurança para a manipulação destas substâncias têm sido emitidas pelas autoridades em vários países, no entanto, existe ainda uma grande preocupação sobre os possíveis efeitos adversos da exposição ocupacional (Laffon et al., 2005).

A exposição dos trabalhadores deste setor de atividade despertou a atenção no final dos anos 70 (Turci et al., 2002) e os primeiros efeitos na saúde derivados do contato com os citostáticos eram exclusivamente do tipo agudo, por consequência do contato pela via dérmica e/ou inalação, em casos de acidentes ou erros de manipulação (Martins e Della Rosa, 2004). O interesse em pesquisar os efeitos adversos de algumas substâncias nos trabalhadores aumentou nos anos 80, década que coincide com o aumento da mortalidade por tumores em indivíduos que trabalhavam em laboratórios que manipulavam estas substâncias (Martins e Della Rosa, 2004) (Nguyen, Theiss e Matney, 1982).

A proposta da NIOSH (2004) é a de alertar os trabalhadores do setor da saúde sobre os riscos de manipular substâncias perigosas e recomendar métodos e equipamentos para protegerem a sua saúde. Apesar dos trabalhadores que manipulam citostáticos estarem bem instruídos sobre os riscos da exposição, continuam a ser detetados níveis destes agentes na sua urina e nas instalações onde eles são preparados e administrados (Cavallo et al., 2005).

A Ciclofosfamida (CP) é um citostático muito utilizado que foi introduzido nos anos 50. É classificado como carcinogénico para humanos pelo IARC (Hedmer, Jonsson e Nygren, 2004). A CP pode ser considerada como um modelo para a identificação da exposição ocupacional a citostáticos (Hedmer, Jonsson e Nygren, 2004).

Uma vez que a CP pode ser facilmente absorvida através do contato com a pele, e uma vez que estão disponíveis técnicas analíticas sensíveis para a sua detecção, como por exemplo através do *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), este agente é muitas vezes escolhido como indicador da exposição ocupacional (Fransman, Vermeulen e Kromhout, 2004).

Algumas propriedades físicas de alguns citostáticos encontram-se evidentes na tabela 2.

Tabela 2 - Propriedades físicas de alguns citostáticos

Citotóxico e Fórmula	Peso molecular	Ponto de Fusão	Solúvel em
5-Fluoracil $C_4H_3FN_2O_2$	130,1	282 °C	Água
Ifosfamida $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$	261,1	48 °C	Água, solução salina e metanol
Ciclofosfamida $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2 P.H_2O$	279,1	45 °C	Água, solução salina e metanol
Doxorrubicina HCl $C_{27}H_{29}NO_{11}.HCl$	580,0	209 °C	Água
Paclitaxel $C_{47}H_{51}NO_{14}$	853,9	217 °C	Metanol

Fonte: (Larson, Khazaeli e Dillon, 2003b)

2.2. Vias de exposição e efeitos na saúde dos citostáticos

Um grande número de manipulações envolvidas na preparação e administração destes agentes pode gerar aerossóis. Por exemplo, sem um dispositivo para igualar a pressão, uma agulha que é inserida e em seguida removida a partir de um frasco para misturar ou distribuir substâncias, gera um aerossol (Beauchamp, 1997).

Muitos outros procedimentos podem, também, resultar na contaminação pessoal e ambiental. Estes incluem a quebra de ampolas para reconstituir ou dispensar, quebra de agulhas e esmagar seringas, retirada do ar do tubo intravenoso, eliminação e deposição inadequada de materiais utilizados e limpeza e eliminação de derrames (Beauchamp, 1997).

Os trabalhadores encontram-se expostos a situações que possibilitam a ocorrência de inalação, ingestão intencional ou contato dérmico com os citostáticos. De seguida enumeram-se algumas acções em que o risco de exposição é maior:

- “Reconstituição de fármacos a partir de pó ou liofilizados, e respetiva diluição;
- Expulsão do ar das seringas com citotóxicos;
- Administração de citotóxicos pelas vias intramuscular, subcutânea e intravenosa;
- Contagem de comprimidos, não revestidos, provenientes de frascos multi-dose;
- Contagem de comprimidos não revestidos em máquinas de contagem;
- Fragmentação de comprimidos destinados à preparação de soluções líquidas;
- Doseamento de pós para formulação de cápsulas;
- Contato com fármacos, em concentrações mensuráveis, presentes no exterior dos frascos, superfícies de trabalho e no produto final;
- Produção de aerossóis durante a administração dos fármacos, quer durante a remoção do cateter quer durante a infusão;
- “Sangramento” do sistema infusor com uma solução de fármaco citotóxico, junto ao paciente;
- Eliminação, e respetivo transporte, de resíduos resultantes da quimioterapia;
- Descontaminação e limpeza das zonas de preparação ou das áreas clínicas;
- Limpeza de derrames;
- Remoção e eliminação do EPI após a manipulação dos fármacos citotóxicos;
- Manipulação de fluidos corporais de pacientes tratados com citotóxicos e respectiva roupa de cama contaminada.”²

A exposição ocupacional a antineoplásicos pode ocorrer nos locais de trabalho onde os medicamentos antineoplásicos são fabricados, preparados ou administrados aos

² (Connor et al., 1999) (Fransman, Vermeulen e Kromhout, 2004) (Kromhout et al., 2000) (Sessink et al., 1992) (NIOSH, 2004) (Palminha, 2010);

pacientes. O processo de tratamento dos pacientes, a limpeza e descontaminação, o tratamento de resíduos, o tratamento de têxteis (roupas contaminadas por exemplo) e outras atividades constituem um risco de exposição (Hedmer, 2006). Os antineoplásicos podem estar presentes em forma de partícula ou em fase gasosa, podendo desta forma estar presentes nas superfícies. As vias de exposição a fármacos antineoplásicos são: absorção pela pele, inalação, ingestão ou injeção (Hedmer, 2006). No entanto, as mais prováveis rotas de exposição a fármacos antineoplásicos são a absorção cutânea ou inalação de partículas no ar. O processo de dispersão de poeiras pode ocorrer durante o fabrico de medicamentos antineoplásicos ou em processos como a sintetização e embalamento (enchimento de pó em frascos) (Hedmer, 2006).

O pessoal envolvido na administração de medicamentos, enfermagem e no tratamento dos pacientes podem ser expostos, por exemplo, às excreções dos pacientes (urina, vômito, fezes, suor). (Hedmer, 2006).

Foram monitorizadas superfícies contaminadas com fármacos antineoplásicos em enfermarias hospitalares (Connor et al., 1999; Sessink et al., 1992; Wick et al., 2003). Também foram encontrados fármacos antineoplásicos no ar de enfermarias de oncologia (Kromhout et al., 2000).

Na Alemanha e em muitos outros países da Europa Ocidental, a preparação de medicamentos antineoplásicos é centralizada no hospital e algumas farmácias. Nestes locais, as orientações e medidas específicas de proteção são aplicadas, nomeadamente através da utilização de Câmaras de Fluxo Laminar (CFL), de forma a reduzir a exposição, tanto quanto possível. Estas metodologias são muito importantes porque, de momento, é ainda impossível definir um nível, para a exposição a substâncias citotóxicas abaixo do qual não há risco de efeitos adversos à saúde. Portanto, a definição de valores-limite ou índices de exposição biológicos para fármacos antineoplásicos, de forma a prevenir a exposição ocupacional, não são suscetíveis de ser estabelecidos (Schierl, Bohlandt e Nowak, 2009).

Há inúmeros relatos de efeitos adversos à saúde associados com a exposição a fármacos antineoplásicos. Existem apenas algumas avaliações de risco para profissionais de saúde expostos à CP embora esta tenha sido reconhecida como cancerígena há muitos anos. É

provavelmente o tempo de vida e a absorção cumulativa de substâncias antineoplásicas, que determinam o risco de cancro (Sessink, Kroese e Kranen, 1995).

Adicionalmente aos efeitos agudos ou a curto prazo, relacionados com o tratamento com agentes antineoplásicos, há uma série de efeitos de longo prazo que foram identificados em pacientes. Estes incluem danos no fígado e rins, danos na medula óssea, danos nos pulmões e coração, infertilidade (temporária e permanente), efeitos sobre a reprodução e no feto em desenvolvimento em mulheres grávidas, deficiência ou cancro auditivo (Centers for Disease Control and Prevention, 2012).

Por exemplo, a CP pode induzir tumores primários em indivíduos saudáveis, já que é responsável por atividades farmacológicas e tóxicas, devido à sua falta de especificidade para células tumorais (Castiglia et al., 2008).

Enquanto o aparecimento de efeitos tóxicos é considerado "aceitável" em pacientes com vista a possíveis efeitos terapêuticos, a ocorrência de tumores primários, em indivíduos saudáveis, não pode ser aceitável. Desta forma, o risco a longo prazo, provável para os profissionais que manipulam antineoplásicos, tem sido investigado e efeitos mutagénicos (micronúcleos e aberrações cromossómicas) e carcinogénicos (leucemia e linfoma não-Hodgking) foram confirmados, com danos para os órgãos reprodutivos de enfermeiras (aborto espontâneo, gravidez extra-uterina, defeitos congénitos, infertilidade, disfunções do ciclo menstrual) (Castiglia et al., 2008).

Por exemplo, a CP é biotransformada no fígado através de um grupo do citocromo P450 (CYP). A via menor envolve a formação do metabolito principal *dechloroethylcyclophosphamide* inactiva (DCCP) e o metabolito citotóxico cloroacetaldeído. *Phosphamide mustard* (PAM) é o principal metabolito citotóxico da CP e o responsável pela actividade anti-neoplásica da mesma. PAM tem um tempo médio de vida de 40 minutos na célula e forma espontaneamente o reativo aziridium intermediário, que alquila o ADN. Acroleína é também um metabolito citotóxico que origina, por exemplo, efeitos colaterais na bexiga como cistite hemorrágica. 4-OH-CP e aldofosfamida servem como forma de transporte de PAM e acroleína no corpo. A via principal é a formação de *4 - hydroxycyclophosphamide* (4-OH-CP) por hidroxilação como o passo inicial de ativação da CP. Nesta via, o 4-OH-CP pode ser oxidado para *4 -*

ketocyclophosphamide, um metabolito inativo, ou existir em equilíbrio com o seu tautômero de anel aberto, a aldofosfamida. A aldofosfamida pode ser desativada por aldeído desidrogenase para *carboxyphosphamide* (CXCP) ou espontaneamente eliminar acroleína para dar PAM. CXCP não é tóxico, mas pode formar *nornitrogen mustard* (NNM), um agente alquilante potente (Hedmer, 2006). Tal como representado na Ilustração 2.

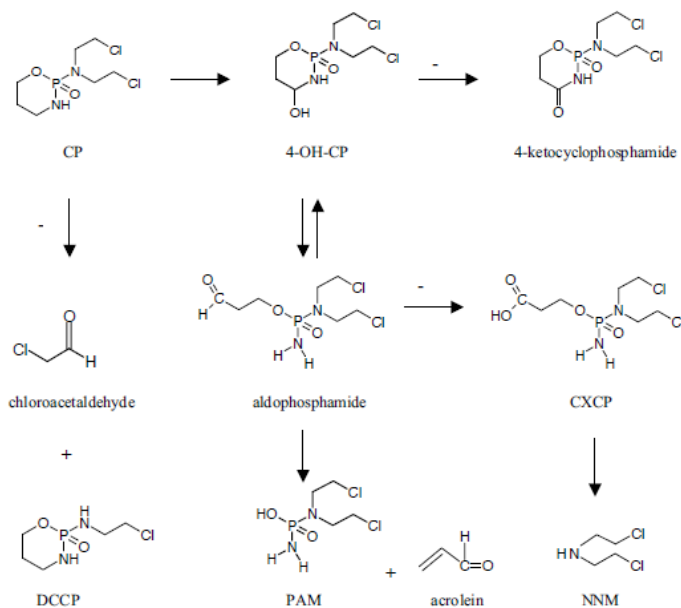


Ilustração 1 - Biotransformação da ciclofosfamida

Fonte: (Hedmer, 2006).

Os doentes com tumores primários tratados com CP têm um risco aumentado de desenvolver neoplasias secundárias, como por exemplo, cancro da bexiga e do sistema urinário e leucemia. O efeito terapêutico do tratamento de pacientes com a CP consiste em provocar a morte celular das células tumorais no corpo ou para diminuir a proliferação das mesmas. No entanto, as restantes células do corpo podem também ser inibidas ou mortas com o tratamento com fármacos anti-neoplásicos. Os pacientes podem, portanto, obter efeitos adversos à saúde, como irritação nos olhos, pele, mucosas e trato respiratório. Alopecia, vômitos e diarreia podem ocorrer em conexão com o tratamento de quimioterapia com CP. Além disso, os tecidos e órgãos, tais como a medula óssea, bexiga, fígado, rins e coração podem ser afetados pela toxicidade da CP (Hedmer, 2006).

Os doentes tratados com CP para doenças não-malignas, por exemplo, artrite reumatóide têm um risco aumentado de desenvolver cancro de bexiga, leucemia e cancro de pele. Têm sido relatados vários casos onde mulheres grávidas foram tratadas com CP e portanto os embriões foram expostos inadvertidamente no útero a efeitos teratogénicos (Hedmer, 2006).

Os profissionais de saúde envolvidos na manipulação de antineoplásicos têm potencial risco de ficarem expostos e a sua saúde pode ser afetada. Efeitos agudos, tais como perda de cabelo, erupções cutâneas e tontura foram relatados a partir de enfermeiras que manipulam o antineoplásico, e relataram um aumento pequeno mas significativo, no número de sintomas agudos de pessoal de farmácia e enfermeiros dermicamente expostos a substâncias antineoplásicas em comparação com os grupo de controlo. Além disso, os efeitos adversos para a saúde em trabalhadores da saúde têm sido relatados em associação com eventos agudos, como acidentes. A exposição ocupacional a antineoplásicos pode causar danos hepáticos e pode ter, a longo prazo, efeitos adversos para a saúde, por exemplo, teratogenicidade e carcinogenicidade (Hedmer, 2006).

O *Center for Disease Control and Prevention* (2012) subdivide os vários efeitos para a saúde nas seguintes classes:

- Efeitos agudos

Muitos efeitos agudos ou a curto prazo foram observados em doentes tratados com agentes antineoplásicos. Alguns destes efeitos foram observados em profissionais de saúde que manipulam estes agentes. Os efeitos agudos associados com esta exposição são erupções cutâneas, reacções do tipo alérgico, perda de cabelo e outros (Centers for Disease Control and Prevention, 2012).

- Efeitos crónicos

Efeitos crónicos ou a longo prazo da exposição a agentes antineoplásicos, como por exemplo, teratogénicos, cancerígenos e mutagénicos (Centers for Disease Control and Prevention, 2012).

- Efeitos na fertilidade e resultados reprodutivos

Os efeitos de agentes antineoplásicos sobre a fertilidade e reprodução são, por exemplo o baixo peso ao nascer, malformações e outros. Vários estudos têm apresentado os resultados reprodutivos adversos em profissionais de saúde do sexo feminino que foram expostos a agentes antineoplásicos (Centers for Disease Control and Prevention, 2012).

- Associação de exposição a agentes antineoplásicos e a incidência de cancro

Como muitos dos agentes antineoplásicos são conhecidos ou suspeitos de serem cancerígenos, o cancro é uma área de preocupação quando há exposição a estes agentes. Embora limitada, existe alguma informação sobre a relação entre a exposição ocupacional aos agentes antineoplásicos e o aparecimento de cancro em trabalhadores da saúde (Centers for Disease Control and Prevention, 2012).

A *Occupational Safety & Health Administration* (1999) subdivide os efeitos em 3 classes diferentes:

Efeitos citogenéticos - Uma variedade de ensaios tem estudado a relação entre a exposição profissional aos citostáticos e as aberrações cromossómicas. Estes estudos têm olhado para uma variedade de marcadores de danos, incluindo o intercâmbio de cromátídeos irmãos (SCE), aberrações estruturais (por exemplo, as lacunas, rupturas, translocações) e micronúcleos em linfócitos do sangue periférico. Outros estudos não encontraram diferenças significativas entre os trabalhadores e o grupo de controlo. As diferenças na utilização de Equipamentos de Protecção Individual (EPI) e as técnicas de trabalho irão alterar a absorção destes agentes e os efeitos biológicos resultantes (Occupational Safety & Health Administration , 1999).

Efeitos sobre a reprodução - Efeitos reprodutivos associados à exposição ocupacional aos citostáticos têm sido bem documentados. A exposição ocupacional destes grupos de profissionais para esses produtos tem sido associada a resultados reprodutivos adversos em várias investigações (Occupational Safety & Health Administration , 1999).

Os efeitos sobre a reprodução em enfermeiras expostas a substâncias antineoplásicas também foram demonstrados por Hedmer et al. (2012).

Outros efeitos - O dano hepatocelular foi avaliado em enfermeiras de uma enfermaria de oncologia, a lesão parece estar relacionada com a intensidade e duração da exposição de trabalho tais como vertigens, tonturas, náuseas, dores de cabeça e reações alérgicas. Em ambientes profissionais, estes agentes são conhecidos como sendo tóxicos para a pele e membranas mucosas, incluindo a córnea. A exposição em indivíduos suscetíveis pode levar à asma ou dermatite de contato alérgica (Occupational Safety & Health Administration , 1999).

Uma vez que alguns antineoplásicos, como por exemplo a CP, são substâncias teratogênicas, a exposição ocupacional a estes medicamentos podem envolver um risco de efeitos de reprodução, tais como infertilidade, abortos espontâneos e natimortos no pessoal de farmácia e do hospital profissionalmente expostos a fármacos antineoplásicos e aumento dos níveis de quebras no ADN. Muitos medicamentos antineoplásicos, por exemplo, a CP, são carcinogênicos para os seres humanos e a exposição prolongada ou alta exposição a estas substâncias podem aumentar o risco de danos genéticos, que podem originar tumores. Vários estudos têm relatado efeitos genotóxicos, tais como aumento de aberrações cromossômicas (Hedmer, 2006).

Numa avaliação do risco de cancro com base em dados a partir de um estudo com animais, e com uma absorção estimada de CP entre 3,6 e 18 mg por dia durante um período de 40 anos, sugere que o risco de cancro é considerado de 100-600 por milhão (Sessink, Kroese e Kranen, 1995). Segundo o IARC (2013) e Martins e Della Rosa (2004) surge a tabela de classificação de alguns citostáticos no que concerne à sua ação carcinogénea.

Tabela 3 – Classificação de citostáticos quanto à sua ação carcinogénica

Grupo	Designação	Fármaco
1	Carcinogénicos para o ser humano	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida • N,N-bis(2-cloroetil)-2-naftilamina • 1,4-butanodiol dimetansulfonato • Clorambucila • 1-(2-cloroetil)-3-(4-metlcicloexil)-1-nitrosouréia • Melfalano • Terapia composta por vincristina, procarbazina e prednisona
2	Prováveis carcinogénicos para o ser humano	<ul style="list-style-type: none"> • Adriamicina • Biscloroetilnitrosouréia • 1-(2-cloroetil)-cicloexil-1-nitrosouréia • Cisplatina • N-metil-N-nitrosouréia • Mostarda nitrogenada • Cloridrato de procarbazina • Azacitidina • Clorozotocina
2B	Possíveis carcinogénicos para o ser humano	<ul style="list-style-type: none"> • Mostarda nitrogenada N-óxido • Dacarbazina • Daunorrubicina • Mitomicina c
3	Não classificados com relação à carcinogenicidade humana	<ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamida • 5-fluorouracila • Prednisona • Metotrexato • Vincristina • Vimblastina

Fonte: (Martins e Della Rosa, 2004)

Apesar do uso de EPI's, câmaras de fluxo laminar e outras precauções de segurança, estudos mais recentes têm encontrado, ainda, fármacos antineoplásicos como por exemplo, CP na urina de pessoal do hospital (Wick et al., 2003 e Turci et al., 2002).

Pensa-se que a absorção dos fármacos antineoplásicos ocorre principalmente através da via dérmica. No entanto, fármacos antineoplásicos podem também ser absorvidos por meio de inalação ou por via oral, por exemplo através do contato mão boca (Hedmer e Wholfart, 2012).

Uma vez que existe contaminação por antineoplásicos em muitos tipos de superfícies em ambientes de trabalho, os trabalhadores de saúde podem estar, assim, dermicamente expostos a substâncias antineoplásicas e aos riscos associados à exposição durante a administração. A absorção pela via dérmica parece ser uma via importante para a exposição ocupacional a antineoplásicos. Por conseguinte, é importante o uso de equipamento de segurança adequado e dispositivos para controlar a exposição durante o manuseamento de substâncias antineoplásicas de forma a minimizar o risco de fuga destas substâncias no ambiente de trabalho. Níveis de detecção nulos ou baixos de substâncias antineoplásicas no ambiente de trabalho indicam que a exposição aos fármacos antineoplásicos é controlada ou nula. É, portanto, importante apontar para o baixo nível de contaminação da superfície por fármacos antineoplásicos em ambientes de trabalho (Hedmer e Wholfart, 2012).

Outra fonte potencial de exposição pode ser a contaminação de embalagens primárias de medicamentos antineoplásicos entregues pelos fabricantes de produtos farmacêuticos (Hedmer et al., 2005).

Foi encontrada CP no exterior de todas as embalagens de Sendoxan (50, 200 e 1000 mg) e foram identificadas quantidades de CP entre 0,2-5,1 ng por amostra. A embalagem externa de Sendoxan 50, 200 e 1000 mg tinha uma área de superfície de 200, 130 e 240 cm², respetivamente sendo que havia pequenas quantidades de Isofosfamida (IF) (até 0,08 ng) detetada no exterior de cinco embalagens primárias de Sendoxan 1000 mg (Hedmer et al., 2005).

A CP também foi quantificada em todas as amostras do interior da embalagem primária. A maior média de contaminação dentro da embalagem, foi de 3,2 ng, e foi identificada em Sendoxan de 200 mg (Hedmer et al., 2005).

A contaminação detetada na embalagem de CP deve provir do processo de produção ou processo de embalagem, no fabricante de produtos farmacêuticos, por exemplo, durante o processo de enchimento dos frascos ou devido a uma limpeza inadequada dos frascos. Os resultados deste estudo demonstraram a ocorrência de contaminação por CP e IF na embalagem exterior. No entanto, as quantidades detetadas de CP e IF são muito baixas, sendo que a maior quantidade de CP foi de 216 ng (Hedmer et al., 2005).

Os resultados do estudo de Kromhout *et al.* (2000), em que foi usada uma técnica de marcador fluorescente, evidenciam a ocorrência de derrames durante a administração de citotóxicos e o manuseamento da urina dos pacientes (Kromhout *et al.*, 2000) (Fransman, Vermeulen e Kromhout, 2004).

Níveis detetáveis de metabolitos do 5-flouracil foram encontrados na urina de enfermeiras do hospital de dia que administraram altas dosagens por semana comparado com as enfermeiras da enfermaria de oncologia. Estes resultados confirmam que o número de doses manipuladas é um parâmetro importante mesmo quando outros fatores (por exemplo, utilização de medidas preventivas tais como utilização de EPI's e CFL) estão controlados (Cavallo *et al.*, 2005). Ainda neste estudo, concluiu-se que a administração de citostáticos pode induzir maiores consequências genéticas do que a preparação do medicamento. Isto pode ser explicado pela presença de maiores medidas de prevenção e condições mais controladas durante a preparação. Adicionalmente, concluiu que existem mais aberrações cromossômicas no grupo exposto a citostáticos nas zonas de preparação e administração, do que no grupo de controlo composto por trabalhadores da área administrativa do hospital (Cavallo *et al.*, 2005).

Estudos comprovam que as luvas de polietileno são permeáveis à ciclofosfamida, 5-flouracil e para com o metotrexato (Undeger *et al.*, 1999). Ainda este autor concluiu que as consequências para o ADN, observadas nas enfermeiras da oncologia demonstraram-se superiores aos do grupo de controlo. Ainda assim, 13 enfermeiras que utilizaram luvas, batas e câmaras de fluxo laminar apresentaram consequências inferiores às 17 enfermeiras que não utilizaram estas precauções (Undeger *et al.*, 1999).

Têm vindo a ser usados vários métodos analíticos para documentar a exposição do trabalhador aos agentes antineoplásicos, medindo a presença destas substâncias e/ou dos seus metabolitos na urina dos trabalhadores dos cuidados de saúde, tais como, HPLC, esfregaço a superfícies, cromatografia gasosa com espectroscopia de massa (Centers for Disease Control and Prevention, 2012).

2.3. Monitorização Ambiental

O esfregaço é o método mais comum de amostragem de superfície e é utilizado para avaliar a contaminação da superfície com produtos químicos (Hedmer, 2006).

A monitorização de contaminação de superfícies por antineoplásicos pode ser usada como um substituto para a exposição por via dérmica, e pode, assim, indicar a exposição ocupacional a substâncias antineoplásicas. Normalmente, a monitorização é realizada em superfícies de áreas de trabalho, maçanetas e pisos, que dão uma medida dos níveis de contaminação das superfícies com as quais os profissionais de saúde possam ter contato dérmico durante o seu trabalho, mas a monitorização de superfície também indica como a contaminação está difundida no ambiente de trabalho. Altos níveis de fármacos antineoplásicos em diferentes áreas de superfície do ambiente de trabalho indicam que a manipulação destas substâncias não é controlada adequadamente, o que implica um aumento do risco de exposição dérmica para os trabalhadores de cuidados de saúde (Hedmer e Wholfart, 2012).

A contaminação do ambiente de trabalho com citostáticos é possível, como tem sido observado em mesas, lavatórios e instalações sanitárias (Sessink et al., 1992).

O esfregaço de superfícies é um método comum para monitorizar a contaminação de superfícies. Vários métodos de esfregaço de superfícies têm sido usados em estudos anteriores onde foi detetar a presença de CP como um contaminante em várias superfícies dos espaços de trabalho amostrados (Hedmer, Jonsson e Nygren, 2004) (Sessink et al., 1992).

Segundo Hedmer *et al.* (2004) o método utilizado para investigar a contaminação de superfícies consistiu na utilização de compressas para a colheita de esfregaços de superfície. Os esfregaços foram obtidos numa área de superfície devidamente definida. Molduras de plástico com dimensões internas ou 10 × 10 cm ou 20 × 20 cm foram usadas para definir a área da superfície a ser amostrada. Cada compressa utilizada foi humedecida com 1 mL de solução de hidróxido de sódio com um volume de 0,03 M. Todas as amostras foram obtidas com um procedimento de amostragem uniforme limpando cuidadosamente em duas direções diferentes, de cima para baixo e da

esquerda para a direita, dentro da moldura. Foram usadas duas compressas para cada zona, uma para cada direcção. Depois de esfregadas, as compressas foram colocados em frascos de polietileno e armazenadas a - 20 °C (Hedmer, Jonsson e Nygren, 2004). Existe uma grande variedade de compressas disponíveis no mercado e de diferentes tamanhos e materiais. Em estudos anteriores onde a contaminação por CP nas superfícies foi estudada, foram utilizados diferentes tipos de compressas, soluções e volumes para humedecer as compressas. Também diferentes áreas foram amostradas e foram utilizados diferentes procedimentos de trabalho e de análise. Portanto, ainda não foi desenvolvido um procedimento para uma uniformização do processo para recolha de esfregaços de superfícies contaminadas.

Fransman (2004) recolheu amostras das seguintes superfícies: zona frontal da câmara de fluxo laminar da farmácia, mictório exterior, panos, toalhas, lençóis e almofada. Este estudo mostrou claramente que os técnicos da farmácia de oncologia e os enfermeiros deste departamento estão dermicamente expostos à CP durante o desenvolvimento das suas atividades. Segundo um estudo efectuado para determinar a exposição dérmica a citostáticos em 3 Hospitais da Alemanha, foram recolhidas amostras em 10 zonas do corpo dos trabalhadores, de onde se concluiu que a exposição ocorre primordialmente nas mãos e algumas vezes na testa (Fransman, Vermeulen e Kromhout, 2004).

O estudo de Cavallo *et al.* (2005) recolheu amostras de esfregação de superfícies na mobília (no interior da câmara de fluxo laminar, mesas, armários e gavetas) e no chão da farmácia. Na zona de administração foram recolhidas amostras nas bombas de infusão, suportes, assento e descanso de braço das cadeiras de administração e do chão dos vários gabinetes de administração. Os resultados demonstraram que foram detectados vários citostáticos nas superfícies analisadas. Foi detetar maior concentração de contaminação na zona de administração do que na zona de preparação, $18\mu\text{g}/\text{m}^2$ e $4\mu\text{g}/\text{m}^2$, respetivamente, provavelmente devido à existência de equipamento de contenção da contaminação na zona da preparação que previne a dispersão dos químicos (Cavallo et al., 2005). Também Ursini *et al.* (2006) refere estas conclusões tendo verificado que a maior concentração ocorre no hospital de dia, podendo dever-se a problemas detectados durante o processo de administração do agente citostáticos,

caracterizado por várias etapas com potencial de libertar a substância para o ambiente, incluindo derrames e libertação de fluidos corporais dos pacientes (Ursini et al., 2006).

Também Undeger *et al.* (1999) detectou amostras de superfície positivas na zona de trabalho das enfermeiras, referindo que é necessário definir medidas de precaução efectivas para minimizar todas as potenciais exposições.

Por exemplo, Connor (1999) obteve as seguintes tabelas com os resultados das monitorizações que efectuou em 6 locais diferentes e a 3 agentes manipulados, relatado como amostras individuais de diferentes pontos de cada local:

Tabela 4 - Resultados obtidos por Connor (1999) na monitorização da contaminação de superfícies - zona de preparação

Concentração do contaminante (ng/ cm ²)															
Local de recolha	Ciclofosfamida						Flouracil						Isofosfamida		
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	4	5	6
Superfície de trabalho dentro CFL	0,01	0,15	0,03	0,12	0,05	2,96 12,19	1,58	0,79	ND	0,76	32,18	ND 9,44	0,60	0,02	0,05 ND
Parte superior do CFL aerofólio	2,63	0,73	0,12	3,74	3,37	40,13 4,17	4,43	4,00	1,42	12,38	109,58	ND ND	6,89	0,20	4,67 ND
Parte inferior do CFL grade					65,66						208,59			459,0 4	
Pavimento na frente do CFL	0,32	0,05	0,17	3,16 0,22	0,06 0,03	0,04 2,40	1,11	ND	4,32	13,14 3,02	ND ND	ND ND	3,70 1,41	0,18 0,03	0,03 0,08
Pavimento em sala de preparação	0,16	0,11	0,11	2,36	0,01 0,01	0,02	ND	ND	ND	40,82	ND ND	ND	4,44	0,01 ND	0,01 0,01
Parte Superior de carrinho de transporte	0,06	0,11	0,01	0,10 1,32 1,94	0,01 0,72		0,72	1,88	ND	2,07 15,52 2,98	ND 11,60		0,14 0,75 0,28	ND 0,21	
Pavimento fora da sala de preparação				0,03 0,13	0,02	0,01 0,02 0,04 0,05				ND 2,31	ND	ND ND ND	0,02 0,83	0,01	ND ND ND ND

Tabela 5 - resultados obtidos por Connor (1999) na monitorização da contaminação de superfícies -zona de administração

Concentração do contaminante (ng/ cm ²)															
Local de recolha	Ciclofosfamida						Flouracil						Isofosfamida		
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	4	5	6
Pavimento em torno de cadeira e cama de paciente	1,00	0,01	0,53	0,15	0,04	0,17	3,55	6,96	1,20	7,98	ND	ND	0,41	ND	0,02
	0,22	0,10	0,55	0,31	0,03	0,64	2,48	1,11	1,11	8,88	ND	ND	0,37	ND	0,11
Chão dos quartos longe de administração direta				0,06	0,02					4,08	ND		0,04	ND	
				0,59	0,01					15,1	ND		0,18	ND	
Mesa ajustável do paciente				0,01	ND	ND				ND	ND	ND	0,01	ND	ND
Topo do braço da cadeira ou mesa	0,21	0,01	0,33				ND	0,70	13,9						
	0,11	0,01	0,64	0,04	0,03	0,01	ND	0,70	ND	ND	ND	1,42	0,05	ND	ND
Topo de banco de preparação, mesa, balcão ou carrinho de armazenamento	0,37		0,05				6,06		ND						
	0,61		0,09	0,02	ND	0,02	1,68		ND	15,2	ND	ND	0,04	0,12	ND

Foram detetadas quantidades mensuráveis de citostáticos em 75% das amostras da farmácia e em 65% das amostras de administração. Em geral, os níveis de contaminação foram maiores nas áreas da farmácia do que nas áreas de administração, embora o local 4 tenha apresentado níveis de contaminação por fluoracil em cinco das sete áreas de amostragem obtidas na área de administração, comparáveis àqueles medidos nas áreas de farmácia (Connor et al., 1999).

No entanto, tem sido demonstrado que a CP no estado gasoso pode estar presente à temperatura ambiente (Kiffmeyer et al., 2002 e Connor et al., 1999). Por conseguinte, pode não ser suficiente medir apenas partículas de CP no ar do local de trabalho. Num estudo recente, foi desenvolvido um método de amostragem estacionário com base na utilização de filtro e armadilha criogénica, no entanto, é pouco prático para uma amostragem individual (Kiffmeyer et al., 2002). Um outro método recente de amostragem do ar de CP gasoso foi baseada em suportes absorventes sólidos (Larson, Khazaeli e Dillon, 2003) mas este método não foi validado em concentrações de ar realistas. Portanto, existe uma necessidade para desenvolver e validar os métodos sensíveis para amostragem individual de CP no ar, tanto na forma de partículas como de gases (Hedmer, 2006).

Historicamente, com base nas características físicas dos citotóxicos, tais como a CP, acreditava-se que estes agentes permaneciam em forma de partículas, assim, o uso de filtros para a sua monitorização seria eficaz. No entanto, segundo Larson (2003b), estes agentes podem ser capturados por meio de filtros de ar, mas, em seguida evaporam-se do filtro. Isso explica que os resultados através da monitorização de CP utilizando métodos que recorrem a filtros, sejam geralmente baixos ou inferiores aos limites de deteção. Adicionalmente ao método de filtro não ser aceitável para a monitorização ambiental de CP e, possivelmente, alguns dos outros antineoplásicos, por exemplo, ifosfamida (IF) e fluorouracil, esta informação também suporta a observação de que o filtro *High Efficiency Particulate Air* (HEPA) não é aceitável no controlo das CFL, já que retornam ar filtrado para a área de trabalho. Devido a isso, é provável que tenham ocorrido exposições a CP de profissionais de saúde, mesmo quando os resultados da monitorização do ar a longo prazo, por um método de filtragem de ar, não indicavam exposição. Este estudo concluiu que o método que utiliza adsorvente sólido Anasorb 708, para a monitorização do ar é adequado para medir concentrações de menos de 1,0 µg/mL a 1,0 mg/mL de IF e CP. (Larson, Khazaeli e Dillon, 2003).

2.4. Monitorização Biológica

Vários métodos de deteção fisiológica têm sido empregues para detetar exposições entre os profissionais de saúde. Pode recorrer-se ao uso da platina, um componente molecular de cisplatina, como um marcador para a exposição ocupacional, utilizando espectrometria de absorção atómica para medir os níveis urinários de platina. Um método sensível é o *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) (Beauchamp, 1997). A utilização da cromatografia gasosa com espectroscopia de massa (CG/EM) para detetar ciclofosfamida em amostras de urina de enfermeiros tem sido amplamente registado (Beauchamp, 1997).

A exposição ocupacional a fármacos antineoplásicos pode ser avaliada pela utilização de um biomarcador. Um biomarcador de exposição deve idealmente dar uma medida da dose interna da substância que tem um efeito adverso no corpo (Hedmer, 2006).

A monitorização biológica pode ser feita através de métodos seletivos e não seletivos. Nos métodos não seletivos, são medidas as propriedades comuns (mutagenicidade) de um determinado grupo de produtos químicos:

- Mutagenicidade urinária de esforço (teste de Ames): alguns citostáticos alquilantes e expressam a sua actividade ao interagirem com o ADN através de uma ligação covalente, tal como já foi referido. Esta interação gera mutações. O teste mede o número de mutações produzidas quando expostos a fluidos contaminados com substâncias mutagénicas, mas é útil apenas durante o tempo em que a substância está a ser excretada, geralmente 1 a 2 dias após a exposição. Os resultados não são específicos e podem ser influenciados por vários fatores, tais como tabagismo, dieta, medicamentos, a exposição a mutagénicos ambientais, etc (García, 2003).

- Determinação de tioéteres urinários: alguns citostáticos alquilantes conjugam-se com glutamina para formar tioéteres. A presença destas substâncias na excreção urinária está associada à potencial exposição a estes compostos. Os resultados deste método podem ser, também, influenciados por vários fatores (García, 2003).

Os métodos seletivos são as análises químicas. A quantidade ou a concentração no sangue ou na urina de um composto particular, ou os seus metabolitos, são determinadas usando um método de análise química. Devido à reatividade química, vias de biotransformação complexas e aos baixos níveis de exposição que podem causar dano, os métodos para a deteção de níveis de citostáticos ou dos seus metabolitos na urina ou sangue necessitam ser muito sensíveis (García, 2003).

Para testar e monitorizar os efeitos da exposição a citostáticos, podem ser aplicados os seguintes métodos:

Métodos citogénicos:

- Análise da troca de cromátidas irmãs.
- Proliferação de micronúcleos nos linfócitos de sangue.
- Análise de aberrações cromossómicas (Garcia, 2003).

São métodos não seletivos, o que significa que os efeitos registados podem ser causados por outros fatores. Os efeitos medidos por quebra de ligações de cromátidas irmãs e aberrações cromossómicas são cumulativos, portanto, os efeitos medidos num determinado período são devidos à soma das várias exposições. Os resultados dos estudos de aberrações cromossómicas em linfócitos do sangue periférico e os níveis na urina em trabalhadores que preparam e administram citostáticos, sugerem que, níveis superiores a 2,9 micrograma por 24h de ciclofosfamida podem traduzir-se em efeitos biológicos de longo prazo, tais como aberrações cromossómicas (Garcia, 2003).

Um método menos usado é a formação de micronúcleos, o qual é um indicador indireto de rotura cromossómica. Os micronúcleos são formados quando os fragmentos de cromossomas não se incorporam no interior do núcleo das células filhas durante a divisão celular. A idade é um fator que pode mascarar os resultados obtidos quando se utiliza a proliferação de micronúcleos, já que estes aumentam com a idade. O método de micronúcleos e de quebras cromossómicas estão altamente correlacionados e têm vantagens e desvantagens semelhantes, como indicadores de danos celulares. São facilmente mensuráveis, mas possuem muita variabilidade (García, 2003).

Recentemente, o COMET *assay* (electroforese de células isoladas em gel sob condições alcalinas) uma técnica rápida, não evasiva, simples e sensível que detecta danos iniciais no ADN em células individualizadas, tem sido amplamente utilizado. Esta técnica pode detetar diversos tipos de lesões ao nível do ADN (Ursini et al., 2006).

Laffon *et al.* (2005) através do COMET *assay* e do teste micronúcleos obteve como resultado o aumento dos danos citogénicos e no ADN no grupo exposto. Concluiu também que quanto maior o tempo de exposição maior os danos no ADN. Não obteve diferenças nos resultados dos dois géneros em nenhum dos testes. Este estudo identificou danos genotóxicos num grupo de enfermeiros da oncologia na zona de preparação e administração de citostáticos. Estes resultados são uma evidência que os procedimentos seguidos para a manipulação destes agentes em alguns hospitais portugueses não são suficientes para prevenir a exposição (Laffon et al., 2005).

Segundo a OSHA (1999) as evidências biológicas da absorção de citostáticos são a mutagenicidade urinária, tioéteres na urina (que são metabolitos glutaciona conjugados a agentes de alquilação, que foram avaliados como um meio de medição indirecta de exposição) e metabolitos na urina.

O método HPLC é mais frequentemente referido na literatura atual, no que respeita aos métodos analíticos para determinação de citostáticos. Este método parece ser mais viável para atingir a sensibilidade máxima (limite de deteção inferior) quando usado para a deteção simultânea de vários citostáticos tanto no ar como nas superfícies (Larson, Khazaeli e Dillon, 2003b).

2.5. Os equipamentos de proteção e as medidas preventivas existentes

Desde que foi evidenciado que os citotóxicos causam efeitos adversos na saúde de quem os administra e manipula, têm sido implementadas medidas de prevenção. A primeira medida foi a centralização da preparação destas substâncias em farmácias hospitalares que seguem procedimentos e medidas preventivas, tais como a utilização de CFL, utilização de vestuário apropriado e duplo par de luvas. Foi detetar contaminação mesmo quando as substâncias são preparadas dentro da câmara de fluxo laminar (Crouste-Manciet et al., 2005).

As câmaras de fluxo laminar são utilizadas para alcançar os seguintes objectivos:

- Garantir uma proteção eficaz ao operador em relação ao contato direto com os químicos;
- Minimizar a contaminação microbiana na solução, o que pode representar um grande perigo para os doentes, os quais estão, muitas vezes, imunodeprimidos (Silva, 2011).

Nas câmaras de fluxo laminar é criada uma barreira entre o trabalhador e a área de manipulação. Esta barreira é constituída por um fluxo de ar estéril localizado num espaço definido, que é deslocado a uma velocidade definida, através de linhas paralelas e (linhas de fluxo) com um mínimo de turbulência (Silva, 2011).

Existem vários tipos de câmara de fluxo laminar (García, 2003):

Tabela 6- Tipos de Câmara de Fluxo Laminar

Câmara de Fluxo Laminar	Classe I	Classe II A	Classe II B 1	Classe II B 2	Classe II B 3	Classe III
	Horizontal	Vertical	Vertical	Vertical	Vertical	Tipo Bolha
Ar Extraído	100%	30%	70%	100%	30%	
Ar Recirculado	–	70%	30%	–	70%	
Saída de ar	Local de trabalho	Local de trabalho	Exterior	Exterior	Exterior	
Extracção com filtro HEPA	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Adequadas para trabalho com...	Baixo e Moderado Risco biológico quando se quer protecção do produto	Baixo e Moderado Risco biológico sem contaminantes tóxicos voláteis	Baixo e Moderado Risco biológico com contaminantes químicos mínimos	Baixo e Moderado Risco biológico com contaminantes químicos	Baixo e Moderado Risco biológico com contaminantes químicos mínimos	
Velocidade do ar		0,3m/s	0,5m/s	0,5 m/s		
Defeito	Entra ar do local		Difícil manter o fluxo laminar			Difícil de movimentar os materiais
Pressão		Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	

Segundo Silva (2011) as normas de utilização das câmaras de fluxo laminar para garantir que cumprem a sua função e que são correctamente utilizadas, são:

- 1 - Tirar a tampa frontal (nunca ligar o motor com ela colocada).
- 2 - Ligar o motor e as luzes. O alarme toca quando há turbulência no fluxo ou se verificar falta de potência no motor. Quando o alarme não pára de tocar após 10 minutos, deve desligar-se e contactar o responsável do setor.

- 3 - A câmara deve estar a funcionar cerca de 15 minutos antes de ser usada.
 - 4 - Limpar o interior e a superfície do trabalho com álcool a 70%.
 - 5 - Pulverizar todo o material com álcool a 70% (borrifador de plantas) antes de ser colocado no interior da câmara; evitar (superpolverizar) encharcar o material.
 - 6 - Seguir a técnica asséptica durante a laboração da câmara.
 - 7 - Após a conclusão do trabalho, retirar o material da câmara e voltar a limpá-la com uma compressa esterilizada embebida em álcool a 70%.
- Uma vez por semana, deve ser removido o tabuleiro (área da câmara onde se labora e zona subjacente para onde se escoam todos os líquidos), e limpo o seu interior com álcool a 70%. Não ligar o fluxo enquanto se faz esta operação.
- 8 - Desligue a luz, mas não o motor da câmara que deve ser mantido em funcionamento durante 15 minutos após o fim da laboração; após os quais se pode desligar.
 - 9 - A área de trabalho deve ser revestida com material descartável e impermeável e esterilizado, que deve ser renovado diariamente.
 - 10 - Apenas o material indispensável para as preparações deve ser colocado na área de trabalho da câmara.
 - 11 - As grelhas de entrada de ar da câmara não devem estar tapadas por papéis ou qualquer outro objecto.
 - 12 - Não devem ser colocados objectos sobre a câmara.
 - 13 - Os movimentos dos braços do operador na câmara devem ser reduzidos ao indispensável para manter a integridade do fluxo do ar.
 - 14 - O operador não deve comer, fumar, mascar pastilhas elásticas, guardar alimentos ou bebidas nesta área. Igualmente, não deve usar objectos como relógios ou adornos (anéis, colares ou fios).
 - 15 - Não devem ser aplicados cosméticos nesta área.”³

É necessário que a velocidade do fluxo de ar se situe entre 0,35 e 0,55 m/s para que seja considerado fluxo laminar; só então ocorre a remoção dos agentes contaminantes da área protegida. As câmaras devem possuir um vidro protector para o trabalhador, evitando que este necessite de utilizar uma viseira protectora individual. Todas estas câmaras devem ser equipadas de forma a mostrar as diferenças de pressão e devem apresentar alarmes sonoros que possam ser ativados se a velocidade ótima do fluxo de ar não for alcançada, indicando uma falha na segurança da câmara (Teixiera, Simões e Tabaquinho, 2001).

Estas câmaras estão equipadas com filtros HEPA por onde o ar é recirculado, são uma superfície filtrante caracterizada por ter uma eficácia de 99,7% sobre as partículas de diâmetro igual ou superior a 0,3 µm. Para além destes filtros existem ainda os pré-filtros, que podem ser de dois tipos, sendo retidos no primeiro cerca de 35% das partículas (filtração grosseira), e no segundo cerca de 85% das remanescentes (filtração intermédia). Estes filtros devem ser substituídos anualmente, já os filtros HEPA devem ser substituídos de 500 em 500 horas de funcionamento ou de 3 em 3 meses se as 500h não forem atingidas. Uma nota importante é que os filtros não são eficazes para

³ (Silva, 2011)

materiais voláteis, uma vez que não captam vapores e gases. (Teixiera, Simões e Tabaquinho, 2001).

No estudo de Tanimura et al. (2009), foi confirmado que a CP vaporiza a 23 ° C, o que sugere que os farmacêuticos não estão suficientemente protegidos da exposição, mesmo com o uso de câmara de fluxo laminar.

Receção e armazenamento de medicamentos antineoplásicos

Como descrito acima, os frascos de medicamentos recebidos dos fabricantes estão frequentemente contaminados no exterior do frasco. A contaminação não é tipicamente associada aos frascos que tenham sido quebrados durante a expedição. É recomendado que os fabricantes e transportadores de fármacos antineoplásicos os coloquem em sacos de plástico com fecho e dentro de recipientes rígidos e herméticos. Os recipientes devem ser abertos com cuidado e intimamente inspeccionados à chegada. O pessoal relacionado com o desembalamento de frascos de medicamentos deve usar luvas adequadas para o manuseamento de citostáticos e proteção respiratória, tanto para minimizar a exposição cutânea como por inalação. Estes fármacos devem ser armazenados numa área separada de outras substâncias e deve ser bem ventilado (Connor e McDiarmid, 2004).

Segurança na manipulação de citostáticos na câmara de fluxo laminar

A manipulação de citostáticos para serem administrados via intravenosa (IV) é o momento de maior risco ocupacional, pois serão efetuadas ações diretas no medicamento. Esta ação deve ser realizada sob condições adequadas para minimizar o risco, tais como utilização de EPI's e de sistema de agulha fechado para administração. Frequentemente, os materiais e mobiliário disponibilizado não é consistente com as necessidades dos trabalhadores e podem interferir de forma negativa para a garantia dos meios de prevenção e proteção (Bolzan et al., 2011).

A preparação destes agentes deve ser feita em Câmara de Fluxo Laminar classe II B2, com acesso condicionado a profissionais treinados. A câmara deve ser previamente

ligada 30 minutos antes do início da manipulação, para estabilizar o fluxo e permanecer ligada por 30 minutos após a conclusão da preparação. Qualquer interrupção do funcionamento deste equipamento deverá implicar a suspensão das atividades (Bolzan et al., 2011).

A exaustão externa da câmara garante a proteção pessoal e ambiental e é uma medida de segurança adicional. Todas as superfícies de trabalho, inclusive a câmara, devem ser regularmente limpas e desinfetadas antes e depois de cada preparação (European Society of Oncology Pharmacy, 2009).

A manipulação deve garantir a associação da técnica asséptica à de biossegurança, ou seja, todos os materiais utilizados na preparação dos medicamentos devem ser submetidos aos procedimentos de esterilização e descontaminação. Os frascos, restos de ampola, gazes, agulhas e luvas usadas, devem ser descartados, dentro da própria câmara, em recipiente apropriado, impermeável e resistente (Bolzan et al., 2011).

A preparação de medicamentos de administração oral também deve ser realizada na câmara de fluxo laminar. Outro fator importante em relação à biossegurança é a utilização de EPI's.

Equipamentos de Proteção Individual

As recomendações estabelecidas são:

“• Bata de proteção com punhos (de preferência com manguitos)

• Luvas de proteção

E em situações especiais:

• Equipamentos de proteção respiratória

• Óculos de proteção

• Protectores de sapatos

As situações especiais são as seguintes:

• Tarefas de limpeza da câmara além da simples limpeza da superfície da bancada.

• Remoção de salpicos de material citostático

• Troca de filtros da câmara de segurança”⁴

⁴ (European Society of Oncology Pharmacy, 2009).

Na área de preparação, todos os trabalhadores devem usar dois pares de luvas estéreis, de punho longo colocados sobre o vestuário de trabalho, trocando o par de cima a cada hora e a cada duas horas os dois pares ou na ocorrência de contaminação. As mãos devem ser lavadas rigorosamente antes e após o uso de luvas (Bolzan et al., 2011; European Society of Oncology Pharmacy, 2009).

Na área de administração de citostáticos, todos os envolvidos no processo devem usar luvas e batas descartáveis de baixa permeabilidade, sendo facultada a utilização de óculos e proteção respiratória. A proteção respiratória deve consistir de máscara de filtro de partículas de acordo com a DIN EN 149. Os óculos de proteção devem permitir proteção lateral e permitirem o seu uso sobre quaisquer correctivos de visão. Os protetores de sapatos devem repelir líquidos e cobrir integralmente os pés (Bolzan et al., 2011; European Society of Oncology Pharmacy, 2009).

Deverá ser proibido o início de qualquer atividade relacionada ao manuseio destes químicos na falta de utilização de EPIs. Estes devem ser avaliados diariamente, quanto ao seu estado de conservação, existindo novos, disponíveis e armazenados em locais de fácil acesso (Bolzan et al., 2011).

As batas de proteção devem ser longas e fechadas no pescoço com mangas compridas e punhos ajustáveis (European Society of Oncology Pharmacy, 2009).

Segurança no uso de materiais e equipamentos

O uso de alguns dispositivos especiais, tanto na preparação (isoladores por pressão) como na administração (sistemas fechados que impedem vazamentos) é de grande importância para manter a segurança no manuseio de citotóxicos. É imprescindível que haja uma articulação e comunicação entre os trabalhadores e a gestão de topo para avaliar a necessidade de substituir materiais defeituosos e inadequados. Todos os equipamentos devem ser estéreis e desinfetados antes do uso (European Society of Oncology Pharmacy, 2009).

Segurança no transporte de citostáticos após o preparo

Após rotulagem e embalagem, os citostáticos seguem para as zonas de administração de curta duração (Ambulatórios) ou de longa duração (Unidades de Internamento).

O transporte deve ser feito em carro de transporte, dentro de recipientes isotérmicos, protegidos de intempéries e da incidência da luz solar (Bolzan et al., 2011).

Deve fazer parte do carro de transporte um *kit* para contenção de derrame. Este deve conter no mínimo, luvas, bata de baixa permeabilidade, compressas absorventes, proteção respiratória, proteção ocular, procedimento de atuação e recipiente para coleta de resíduos (Bolzan et al., 2011).

Segurança na administração de citostáticos

O risco de exposição durante a administração de citostáticos ocorre mais frequentemente durante a injeção da substância e na conexão e desconexão de seringas e tampas. Sabe-se que nesta fase, ocorre exposição por uso de materiais inadequados e por existência de vazamentos. Logo, o uso de EPIs, materiais apropriados e cuidados especiais deve ser rigorosamente seguidos.

Entre os principais cuidados na fase da administração estão a higienização das mãos, a manutenção de uma gaze próxima às conexões e a não retirada de ar das seringas (Bolzan et al., 2011).

Segurança relativa ao acondicionamento de resíduos

Os resíduos perigosos e contaminados são recolhidos:

- Em separado dos restantes resíduos;
- No local onde foram originados;
- Em recipientes adequados e identificados.

Na sua generalidade, os resíduos de citostáticos são considerados perigosos. Devem ser recolhidos em recipientes específicos devendo ser hermeticamente selados após o enchimento (European Society of Oncology Pharmacy, 2009).

Segurança no manuseio de pacientes que receberam terapia citostática

No manuseio da excreta e de roupas contaminadas com fluídos corporais de pacientes que receberam citostáticos nas últimas 48 horas, devem-se usar luvas de procedimento, máscaras e batas de manga longa. As secreções e excretas devem ser manipuladas com cuidado, para evitar a contaminação por respingos (Bolzan et al., 2011; European Society of Oncology Pharmacy, 2009).

2.6. Intervenção da Saúde ocupacional

Qualquer sistema de prevenção de riscos profissionais, especialmente os de natureza química, pressupõe o conhecimento das reais situações de trabalho, a quantificação ou avaliação da exposição e a vigilância da saúde, em função das situações específicas de exposição e das características intrínsecas dos trabalhadores (Prista e Sousa Uva, 2002).

Sabendo que o que está em causa é a possibilidade de uma substância química, existente no meio de trabalho, alcançar as estruturas orgânicas, a relação tóxico-organismo desde logo se relaciona com dois aspectos: a quantidade de tóxico presente no meio ambiente e a percentagem deste que passa para o interior do organismo (Prista e Sousa Uva, 2002).

Conhecem-se duas tipologias de efeitos do tóxico no organismo: o efeito estocástico e o quântico. O efeito estocástico aplica-se quando a probabilidade de ocorrência de um efeito, ou a sua intensidade, varia consoante a quantidade de dose (intensidade \times tempo) e o efeito quântico aplica-se em situações (como no caso dos carcinogénicos) em que o efeito surge em termos de ocorrência ou não do tóxico (Prista e Sousa Uva, 2002).

Segundo Prista e Sousa Uva (2002), as substâncias presentes em meio laboral podem atingir o interior do organismo, preferencialmente, por duas vias de entrada: a respiratória e a cutânea. Embora de modo secundário ou acidental, importa ainda referir, a absorção por via digestiva. De notar que as diversas vias de absorção e entrada dos tóxicos podem não ser mutuamente exclusivas.

A grande maioria dos tóxicos presentes em ambiente ocupacional, encontram-se dispersos no ar, determinando, assim, a “porta principal” de entrada no organismo – a via respiratória. No entanto, a frequente manipulação de substâncias e a possibilidade de entrada de tóxicos, através da pele, constitui, também, uma via de absorção importante (Prista e Sousa Uva, 2002). Estes autores afirmam, ainda, que a via digestiva não deve ser negligenciada, pois esta pode ser atingida devido a dois processos: deglutição de secreções mucosas respiratórias contendo o tóxico ou por contato bucal com objetos, pele e alimentos contaminados com o agente tóxico.

O estudo de como os tóxicos actuam nas estruturas celulares – Toxicodinâmica – é indispensável para que se possam desenvolver protocolos de vigilância da saúde especificamente orientados para a prevenção de alterações ao estado dos trabalhadores expostos. Os mecanismos de ação dos tóxicos são: interferência com o transporte de oxigénio, ação sobre enzimas, toxicidade celular, produção de radicais livres, alteração do equilíbrio de ácido-base, ação sobre o sistema imunológico, efeitos genotóxicos e cancerígenos e efeitos sobre a reprodução (Prista e Sousa Uva, 2002).

Uma vez absorvidos, os tóxicos distribuem-se pelo organismo fixando-se em alguns grupos celulares sofrendo alterações moleculares resultantes de reações químicas catalisadas por enzimas de atividade muito específica – Transformação de tóxicos. Esta reacção tende a originar novas moléculas mais facilmente elimináveis do organismo. No entanto, estas novas moléculas – metabolitos – podem possuir uma toxicidade superior à do tóxico. Portanto este processo pode ser destoxicante (metabolito menos ativo ou mesmo inativo) ou pode ser activante (metabolito com maior potencial tóxico) (Prista e Sousa Uva, 2002).

Os metabolitos são, geralmente, expelidos por via renal, no entanto, desempenham um papel importante, as vias biliar e pulmonar. Embora em quantidades limitadas, alguns tóxicos podem ser eliminados através do suor, saliva e leite materno (Prista e Sousa Uva, 2002).

Segundo Prista e Sousa Uva (2002), em Saúde Ocupacional, o diagnóstico e a prevenção das doenças profissionais assentam em 4 etapas metodológicas:

- *“estudo das situações de trabalho;*
- *O diagnóstico das situações de risco de doença profissional;*
- *A selecção de indicadores de exposição mais pertinentes;*
- *A definição dos decorrentes programas de prevenção.”*⁵

A estratégia de prevenção dos riscos profissionais engloba a abordagem consonante da exposição ambiental e dos efeitos por ela provocados, obrigando a um nítido reconhecimento do tipo e significado das informações que as várias abordagens reflectem. A Comissão Europeia (CE), a *US National Institute for Occupational Health*

⁵ Prista e Uva

(NIOSH) e a *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) acordaram nas seguintes definições (Prista e Sousa Uva, 2002):

- Vigilância Ambiental: “quantificação e controlo dos fatores de risco no local de trabalho para avaliação da exposição ambiental e os riscos para a saúde, comparados com uma referência apropriada;”
- Vigilância Biológica: “quantificação e controlo dos fatores de risco ou seus metabolitos nos tecidos, secreções, excreções, ar expirado ou qualquer combinação destes, para avaliar o risco de exposição e os riscos para a saúde, comparados com uma referência apropriada;”
- Vigilância Médica: “observações periódicas medico-fisiológicas dos trabalhadores expostos com o objectivo de proteger a saúde e prevenir as doenças relacionadas com o trabalho.”

Os medicamentos antineoplásicos podem ter propriedades cancerígenas, mutagénicas ou tóxicas. Para proteger os trabalhadores de saúde, o uso de EPI, por exemplo aventais e luvas descartáveis, ou equipamentos de segurança como câmaras de segurança biológicas em sistema fechado e ainda a utilização de materiais descartáveis como lençóis e caixas de lixo, são extremamente necessários. No entanto, estudos têm demonstrado que os trabalhadores de saúde, como o pessoal da farmácia, enfermeiros, auxiliares de enfermagem e de limpeza, ainda podem ser expostos a antineoplásicos durante a preparação e administração destes medicamentos, cuidando de doentes tratados ou durante o processo de limpeza, apesar do uso de EPI adequado e equipamentos de segurança e dispositivos descartáveis (Hedmer e Wholfart, 2012).

Não existem limites de exposição profissional (*Occupational Exposure Limit* - OEL) para fármacos antineoplásicos em ambientes de trabalho. Em teoria, os antineoplásicos classificados como cancerígenos para os seres humanos não devem estar presentes em ambientes de trabalho. No entanto, na prática, isto não é um objetivo realista apesar da utilização de equipamento de segurança adequado e dispositivos de controlo da exposição. Assim, o nível de contaminação de fármacos antineoplásicos no ambiente de

trabalho deve ser tão baixo quanto possível (Hedmer e Wholfart, 2012). No entanto, baseado no conhecimento científico atual, é praticamente impossível definir um nível de exposição fidedigno, abaixo do qual não haja efeitos adversos (Turci et al., 2002).

Os valores de orientação não têm base toxicológica ou de saúde, mas são níveis atingíveis geralmente entre o percentil 90 dos resultados da monitorização recolhidos dos locais de trabalho representativos com boas práticas de higiene ocupacional. Se um valor medido excede os valores de orientação não significa necessariamente que a doença irá ocorrer, mas significa que a exposição não é adequadamente controlada. Valores comparáveis de orientação, com base nos mesmos critérios e definidos no percentil 90 podem ser usados para a monitorização de superfície de substâncias antineoplásicas (Hedmer e Wholfart, 2012).

3. Metodologia

3.1. Questão de partida

A questão de partida deste estudo, como já foi referido é:

- Como proceder à identificação dos pontos críticos a considerar para a avaliação ambiental da contaminação das superfícies por citostáticos num Hospital de Dia?

3.2. Tipo de Estudo, População e Amostra

Pretende-se com esta tese retratar um momento na zona de preparação e administração de uma unidade hospitalar. Trata-se, portanto de um estudo de caso que consiste na exploração intensiva de uma simples unidade de estudo, ou seja, de um caso (Fortin, 2003). Segundo esta autora, um estudo caso é um estudo do tipo descritivo que pressupõe a caracterização de um fenómeno pelo qual alguém se interessa. Este tipo de estudo deve satisfazer pelo menos 2 princípios: “a descrição de um conceito relativo a uma população e a descrição das características de uma população no seu conjunto”. Os estudos descritivos podem variar no seu grau de complexidade (estudo de um conceito ao estudo de vários conceitos). O seu objetivo é discriminar fatores determinantes que, provavelmente, possam estar associados ao fenómeno em estudo. A fim de obter um perfil geral do fenómeno em estudo, são procuradas as relações entre os fatores (Fortin, 2003).

Fortin (2003) define, ainda, estudo de caso como sendo uma metodologia para responder a interrogações sobre um acontecimento ou um fenómeno contemporâneo reconhecido como especial e único e para explicar relações de causalidade entre a evolução de um fenómeno e uma intervenção. Este tipo de estudo compreende duas aplicações: aumentar o conhecimento que se tem de um caso formulando novas

hipóteses ou estudar um efeito de uma mudança num caso. A unidade de análise de um estudo caso pode ser um fenómeno, um indivíduo, uma família, um grupo, uma organização, etc. (Fortin, 2003). Neste caso específico, a unidade de estudo são os trabalhadores da zona de preparação e administração de citostáticos numa unidade hospitalar portuguesa.

De acordo com a mesma autora, o estudo caso apresenta como vantagens a reunião de informação detalhada sobre um fenómeno e a análise completa que permite retirar ideias, ligações entre variáveis e verificar hipóteses (Fortin, 2003).

O desenvolvimento deste estudo seguirá as seguintes etapas:

- Identificação preliminar das variáveis que influenciam a exposição a estes fármacos nos locais que serão estudados;
- Análise preliminar das condições de trabalho e das variáveis das situações de trabalho por observação direta;
- Identificação dos pontos críticos em matéria de contaminação e que servirão de guia para a definição do programa de amostragem ambiental;

3.3. Objectivos

Geral

- Identificar os Pontos Críticos de Controlo em matéria de contaminação de superfícies por citostáticos num Hospital de dia de uma unidade hospitalar portuguesa.

Específicos

1. Conhecer a atividade real de trabalho;
2. Identificar variáveis e fatores que influenciam a contaminação de superfícies;
3. Identificar os pontos críticos de contaminação de superfícies com base na informação obtida pela observação direta da atividade e o HACCP.
4. Propor uma estratégia de avaliação ambiental com o objetivo de avaliar a contaminação de superfícies por citotóxicos.

3.4. Recursos

Os recursos necessários para a elaboração deste estudo são os seguintes:

Humanos

- Mestranda
- Orientadora

Materiais

- Equipamento informático para produção da tese.

3.5. Metodologia para a Definição de Pontos de Amostragem

Para a definição dos pontos de obtenção de amostras que permitam uma avaliação ambiental de exposição a citostáticos foram seguidas as evidências fornecidas pela literatura analisada e duas metodologias de análise: o HACCP - *Hazard Analysis and Critical Control Points* (Análise de Perigos e Controlo de Pontos Críticos) e Análise Ergonómica ao Posto de Trabalho (AEPT).

O HACCP é um sistema de gestão em que a segurança alimentar é abordada através da análise e controlo de riscos químicos, biológicos e físicos desde a obtenção da matéria-prima, armazenamento, manuseamento, produção, distribuição e consumo do produto final (FDA, 2012). Este método permite identificar as fases sensíveis dos processos que possam levar a uma falta de segurança do produto, por contaminação física, química ou biológica, e os Pontos Críticos de Controlo (PCC) que necessitam ser mantidos sob vigilância (Afonso, 2006). Os pontos críticos são as etapas do processo em que a aplicação de medidas de controlo se mostra eficaz para eliminação ou redução dos perigos que podem estar associados (Domingues, 2008).

O objetivo deste sistema é eliminar ou reduzir o risco associado ao alimento, para níveis aceitáveis para que estes sejam considerados seguros, ou seja, próprios para consumo (Domingues, 2008).

Este sistema é baseado em 7 princípios, são eles:

- 1º Identificação de quaisquer perigos que devam ser evitados, eliminados ou reduzidos para níveis aceitáveis;*
- 2º Identificação dos PCC na fase ou fases em que o controlo é essencial para evitar ou eliminar um risco ou para o reduzir para níveis aceitáveis;*
- 3º Estabelecimento de limites críticos em PCC, que separem a aceitabilidade da não aceitabilidade com vista à prevenção, eliminação ou redução dos riscos identificados;*
- 4º Estabelecimento e aplicação de processos eficazes de vigilância em PCC;*
- 5º Estabelecimento de medidas correctivas quando a vigilância indicar que um PCC não se encontra sob controlo;*
- 6º Estabelecimento de processos, a efectuar regularmente, para verificar que as medidas referidas nos cinco princípios anteriores funcionam eficazmente;*
- 7º Elaboração de documentos e registos adequados à natureza e dimensão das empresas, a fim de demonstrar a aplicação eficaz das medidas referidas nos seis princípios anteriores”⁶*

⁶ de acordo com o Regulamento nº 852/2004 de 29 de Abril de 2004.

As fases deste método encontram-se na Ilustração 3, seguidas de uma breve explicação sobre cada uma:



Ilustração 2- Etapas do HACCP

Fonte: Afonso, 2006.

1. Definir o âmbito do plano de HACCP

Inicialmente, devem definir-se os pontos de referência, como por exemplo decidir o processo, qual o produto, que tipo de perigos poderão estar associados (Vaz, Moreira e Hogg, 2000). Neste caso o Processo é a preparação e administração de citostáticos e o produto é a segurança e saúde dos trabalhadores envolvidos.

2. Formação da equipa de HACCP

Deve estar assegurado de que estão disponíveis os conhecimentos e competências e que permitam formular um plano de HACCP eficaz (Vaz, Moreira e Hogg, 2000). Neste caso a equipa é a mestrande e a orientadora.

3. Descrição o Produto

Deverá ser elaborada uma descrição completa do produto (Vaz, Moreira e Hogg, 2000). Neste caso o que se pretende que não seja contaminado com citostáticos é a saúde e segurança dos trabalhadores deste setor.

4. Identificação do Uso Pretendido do Produto

A identificação dos compradores e consumidores do produto, assim como a utilização prevista do produto, é um dado crucial para uma avaliação rigorosa dos riscos associados ao produto (Vaz, Moreira e Hogg, 2000).

5. Elaboração do Diagrama de Fluxo

A elaboração do fluxograma é de formato livre, podendo ter mais ou menos informação dependendo da utilização (Vaz, Moreira e Hogg, 2000). Esta etapa está contemplada no atual estudo.

6. Verificação (In Loco) do Diagrama de Fluxo

O fluxograma deve ser confirmado no local (Vaz, Moreira e Hogg, 2000).

7. Identificação de Perigos Associados a Cada Passo

“Uma parte importante da análise dos perigos consiste em perceber como estes podem entrar para o produto, isto e, na identificação das práticas operacionais ou acontecimentos que podem levar a contaminação.”⁷

8. Identificação dos PCC's

Deve ser aplicada uma árvore de decisão. A ferramenta usada nesta identificação é a Árvore de Decisão recomendada pelo *Codex Alimentarius*, representada na Ilustração 4 (Vaz, Moreira e Hogg, 2000). Esta etapa é crucial neste estudo já que é através da árvore de decisão que será definido se os pontos sensíveis identificados pela observação direta da atividade são efectivamente PCC's.

⁷ (Vaz, et al., 2000)

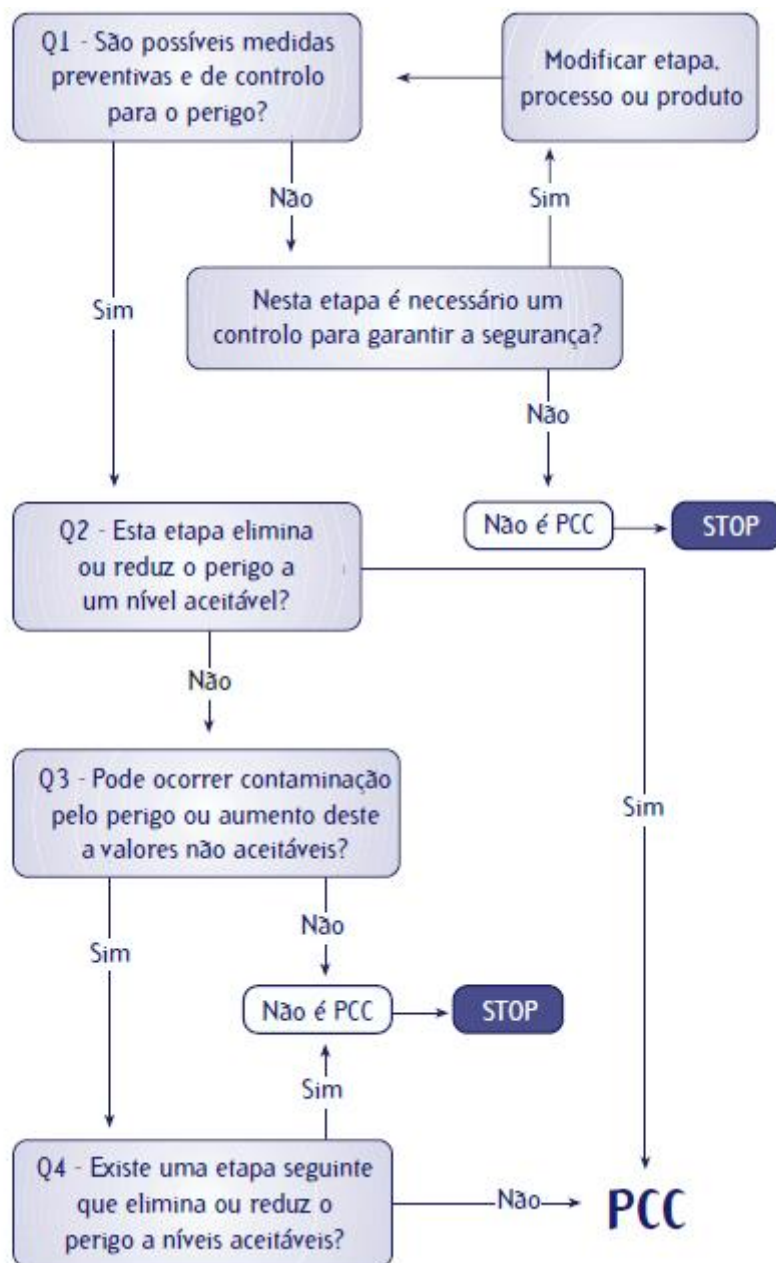


Ilustração 3 - Árvore de Decisão para identificação de PCC's

Fonte: Vaz, Moreira e Hogg, 2000.

9. Estabelecimento dos Limites Críticos de Controlo

O limite crítico é o critério que separa a aceitabilidade da inaceitabilidade em termos de segurança do produto (Vaz, Moreira e Hogg, 2000). Neste caso deverá ser considerada a inexistência de contaminação, já que se tratam de agentes cancerígenos que não deverão existir no local de trabalhos.

10. Estabelecimento dos Procedimentos de Monitorização

A monitorização é a observação programada de um PCC em relação aos seus limites críticos (Vaz, Moreira e Hogg, 2000).

11. Estabelecimento das Acções Correctivas

O plano de ações corretivas descreve o que deve ser feito no caso de ocorrer algum desvio, isto é, se o valor limite for excedido (Vaz, Moreira e Hogg, 2000).

12. Estabelecimento de Procedimentos de Verificação

Estes procedimentos permitem determinar:

- se o processo está de acordo com o plano HACCP definido,
- se o plano desenvolvido é apropriado para o produto e se é efetivo no controlo dos perigos.

Atualmente existem variados métodos e ferramentas que permitem mais facilmente a identificação de situações que prejudicam a saúde e o adequado desempenho do trabalhador no seu local de trabalho, sejam elas organizacionais, posturais ou ambientais (Shida e Gomes Bento, 2012).

A Ergonomia realiza o estudo do homem durante o trabalho de modo a melhorar globalmente as suas condições. O seu objetivo será a otimização da interação entre o homem, o sistema de trabalho e o ambiente, através do equilíbrio entre as exigências das tarefas e as características anatómicas, fisiológicas, sensoriais, perceptivas e cognitivas do homem. A metodologia de intervenção da análise ergonómica é o primeiro alicerce o estudo ergonómico do sistema de trabalho, do qual resulta um diagnóstico que permite identificar os princípios nos quais assenta, efectivamente, a intervenção ergonómica (Cotrim, 2004).

“A análise ergonómica do trabalho, pela sua metodologia específica, permite a compreensão dos diversos elementos implicados e, por isso, pode contribuir para o desenvolvimento de planos e programas de prevenção”⁸

A metodologia de análise da atividade de trabalho recorre, entre outras, a técnicas que decompõem o trabalho em acontecimentos diferentes e sucessivos, permitindo a observação de pormenores, como por exemplo a frequência dos movimentos, as aplicações de força e as posturas no desempenho da atividade (Serranheira, Sousa Uva e Lopes, 2008).

A análise do trabalho pode, então, permitir a quantificação da exposição a fatores de risco, a identificação dos períodos de descanso, o conhecimento dos níveis de aplicação de força e a caracterização das proporções e dos “picos” de intensidade de trabalho (Serranheira, Sousa Uva e Lopes, 2008).

A Análise Ergonómica do Posto de Trabalho (AEPT) permite efectuar uma análise real da situação de trabalho e o seu conteúdo e a sua estrutura tornam-na mais adequada para atividades industriais manuais e tarefas de manipulação de materiais (Finnish Institute of Occupational Health, s.d.). A AEPT afasta-se das metodologias mais tradicionais que se limitam a enunciar o que o trabalhador devia fazer e não ao que realmente executa. Para alcançar estes objetivos é necessário permanecer períodos longos nos locais de trabalho para que se possa recolher informação detalhada que permita analisar qual ou quais as variáveis (Viegas, 2010).

A Direcção de Geral da Saúde (DGS, 2008) afirma que:

“As metodologias de análise do trabalho recorrem a processos que decompõem o trabalho nos distintos e sucessivos acontecimentos que o constituem, permitindo a observação dos detalhes, como, por exemplo, as aplicações de força, a frequência dos gestos e a postura adoptada no desempenho da actividade de trabalho”⁹

A análise ergonómica do trabalho tem como objetivo a análise das exigências e condições reais da tarefa e análise das funções efetivamente realizadas pelos trabalhadores para concluir sua tarefa (Lemos, 1999).

⁸ (Serranheira, Sousa Uva e Lopes, 2008).

⁹ (Direcção-Geral da Saúde, 2008)

Gontijo *et al.* (1993) relatam que a AEPT procura quantificar a carga de trabalho de um indivíduo numa determinada situação ocupacional. Três elementos caracterizam ou determinam a carga de trabalho: a tarefa ou missão a ser cumprida; as condições de execução da tarefa e as características do homem que interferem na sua atividade (citado por Lemos, 1999).

Segundo Santos *et al.* (1995) a AEPT compreende três fases: análise da demanda, a análise da tarefa e a análise das atividades, que devem ser sequencialmente abordadas para garantir uma coerência metodológica. Na prática ergonômica estas fases podem ocorrer de forma simultânea, não prejudicando a sequência metodológica (citado por Lemos, 1999).

A tabela 8 apresenta uma comparação entre a metodologia do HACCP e da AEPT. Nesta tabela está patente o objectivo da cada metodologia, seguido dos passos e etapas da sua metodologia e estabelecimento de critérios que influenciam o alcance dos objectivos.

Tabela 7 - Tabela comparativa das metodologias de HACCP e AET

QUADRO COMPARATIVO DAS METODOLOGIAS HACCP E AET.		
	HACCP	AET
Aspecto Concetual	Processo para assegurar a salubridade do alimento através da identificação e controlo de qualquer ponto ou procedimento, no qual a falta de controlo pode resultar em riscos	Método utilizado em ergonomia para avaliar a carga de trabalho física, cognitiva e mental, prevenindo doenças ocupacionais, acidentes, promovendo a melhoria das condições de trabalho e higosanitárias dos locais de trabalho
Passos Metodológicos	<p>Identificar perigos e avaliar o risco associado</p> <p>↓</p> <p>determinar pontos críticos de controlo</p> <p>↓</p> <p>instituir medidas de controlo e estabelecer critérios para assegurar o controlo</p> <p>↓</p> <p>monitorizar pontos críticos de controlo</p> <p>↓</p> <p>implementar ações corretivas sempre que os resultados da monitorização indicarem que o critério não foi atingido</p> <p>↓</p> <p>verificar se o sistema está a funcionar de acordo com o planeado</p>	<p>análise da demanda (definição do problema)</p> <p>↓</p> <p>análise da tarefa (análise das condições de trabalho)</p> <p>↓</p> <p>análise da atividade (análise do comportamento do homem no trabalho)</p> <p>↓</p> <p>diagnóstico</p> <p>↓</p> <p>recomendações ergonómicas</p>
Critérios	<ul style="list-style-type: none"> • temperatura - descongelamento, banho-maria, balcão frio, reaquecimento, etc • tempo - cocção, temperatura ambiente, refrigeração. • higiene - pessoal, equipamentos, utensílios, ambiente, alimento. • técnicas - armazenagem sob refrigeração, testes físico-químicos, transporte. • saúde - exame médico e análises laboratoriais admissão, periódicos, e demissionais 	<p>Levantamento de dados e estabelecimento de hipóteses a partir da análise da demanda, da tarefa e da atividade para elaboração do diagnóstico da situação do trabalho e recomendações ergonómicas baseadas em referências bibliográficas sobre o homem em atividades de trabalho.</p>

Fonte : Lemos, 1999

A observação direta da atividade, analisando o seu contexto e o que nelas está em causa, como é que esta pode afetar a saúde e segurança dos trabalhadores é a etapa indispensável da prevenção da exposição ocupacional (Viegas, 2010). Analisar quais os elementos potencialmente danosos para a saúde, como estes se relacionam com os trabalhadores expostos e como estes desenvolvem estratégias para lidar com esses

elementos e quais as consequências em causa, são conclusões às quais só se chega através de uma análise detalhada das situações de trabalho de acordo com os métodos acima mencionados.

“Num entendimento de que as situações de trabalho se desenvolvem tendo por ponto central o Homem, a Análise (global) do Trabalho, numa perspectiva ergonómica, constitui um instrumento essencial à compreensão dos fenómenos que caracterizam o risco de exposição a fatores adversos para a saúde e segurança dos trabalhadores numa situação real de trabalho.”¹⁰

Na exposição profissional a agentes químicos, a AEPT revela-se como o veículo que proporciona a identificação e a correlação de diversas variáveis e componentes das várias situações reais de trabalho e de demonstrar as singularidades e os detalhes que podem influenciar a exposição ao agente químico em causa. Desta análise resulta, ainda, o apoio para a definição de adequadas medidas de prevenção e controlo já que este método permite o conhecimento detalhado da realidade, o que influencia a eficácia das medidas definidas (Viegas, 2010).

¹⁰ (Viegas, 2010).

3.6. Descrição do Local em Estudo

Trata-se de um hospital de dia de oncologia de um Hospital público. Este local é constituído por uma zona de preparação de citostáticos fechada em pressão positiva, de uma zona de administração de citostáticos com camas para os doentes, de vários gabinetes para os farmacêuticos e enfermeiros (num dos quais existe um armário para armazenamento de medicamentos), instalações sanitárias, cacifos e outros gabinetes, tal como representado na ilustração 5.

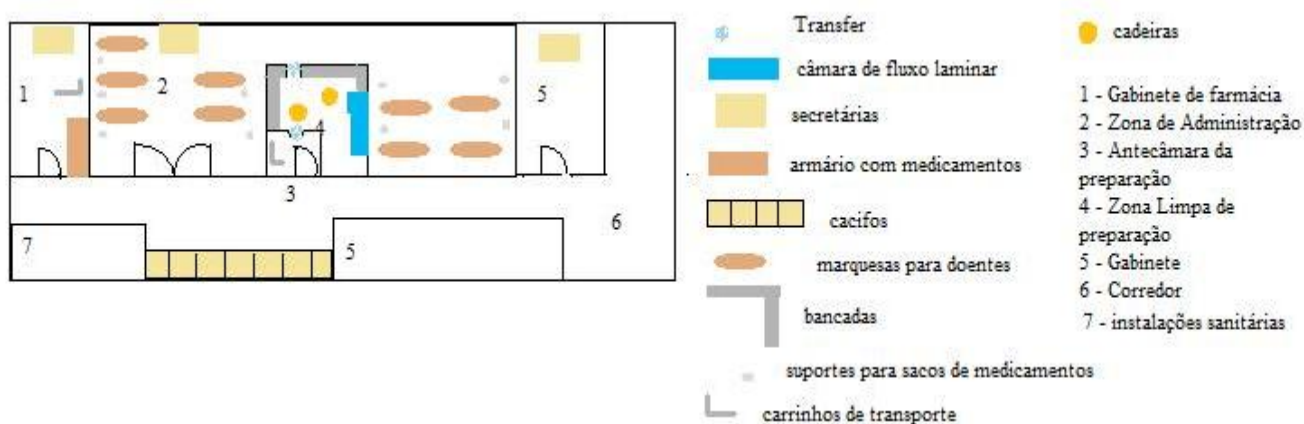


Ilustração 4- Planta das instalações do Hospital de Dia.

Foi elaborada uma tabela com as preparações de citostáticos, efectuadas numa manhã de observação da actividade, para que se tenha noção das quantidades de preparações e administração envolvidas.

Tabela 8- Citostáticos administrados numa manhã no HD

	Fármaco	Hora	Câmara
1	Bevacizumab Endovenosa (EV)	7:45	A
2	Irinotecano EV	7:50	A
3	Irinotecano EV	7:55	A
4	Metotrexato	7:57	A
5	Oxaliplatina EV	9:10	B
6	Oxaliplatina EV	9:10	B
7	Oxaliplatina EV	9:15	B
8	Oxaliplatina EV	9:10	B
9	Oxaliplatina EV	8:00	A
10	Oxaliplatina EV	8:03	A
11	Oxaliplatina EV	8:05	A
12	Oxaliplatina EV	8:08	A
13	Irinotecano EV	9:07	A
14	Bevacizumab EV	9:25	B
15	Doxorrubicina EV	9:30	B
16	Doxorrubicina EV	9:35	B
17	Doxorrubicina EV	9:40	B
18	Paclitaxel EV	9:45	B
19	Irinotecano EV	9:15	A
20	Metotrexato	9:20	A
21	Cisplatina EV	9:25	A
22	Cisplatina EV	9:30	A
23	Pemetrexed EV	9:35	A
24	Mitomomicina C	9:50	B
25	Irinotecano EV	9:55	B
26	5-Fluorouracilo EV	10:00	B
27	5-Fluorouracilo EV	10:02	B
28	5-Fluorouracilo EV	10:06	B
29	5-Fluorouracilo EV	9:40	A
30	5-Fluorouracilo EV	9:42	A
31	5-Fluorouracilo EV	9:44	A
32	5-Fluorouracilo EV	9:46	A
33	5-Fluorouracilo EV	9:48	A
34	5-Fluorouracilo EV	10:08	B
35	5-Fluorouracilo EV	10:10	B
36	5-Fluorouracilo EV	10:12	B
37	Bevacizumab EV	10:15	B
38	5-Fluorouracilo EV	10:25	B
39	5-Fluorouracilo EV	9:50	A
40	Cisplatina EV	9:52	A
41	Etoposido EV	9:55	A
42	Ciclofosfamida EV	10:00	A
43	Ciclofosfamida EV	10:12	A
44	5-Fluorouracilo EV	10:30	B

45	5-Fluorouracilo EV	10:37	B
46	5-Fluorouracilo EV	10:45	B
47	5-Fluorouracilo EV	15:24	B
48	5-Fluorouracilo EV	15:33	B
49	Carboplatina EV	10:45	A
50	5-Fluorouracilo EV	10:20	A
51	5-Fluorouracilo EV	10:25	A
52	5-Fluorouracilo EV	10:32	A
53	Romiplostim SC	10:35	A
59	Cetuximab EV	11:43	A
60	Irinotecano EV	11:45	A
61	Gemcitabina EV	12:55	A
62	Docetaxel EV	13:00	A
63	Carboplatina EV	13:05	A
68	Etoposido EV	13:08	A
69	Irinotecano EV	13:10	A
70	5-Fluorouracilo EV	13:15	A
71	5-Fluorouracilo EV	13:20	A
72	5-Fluorouracilo EV	13:21	A
73	Oxaliplatina EV	13:30	A
74	5-Fluorouracilo EV	13:53	A
75	5-Fluorouracilo EV	13:40	A
76	Oxaliplatina EV	13:43	A
77	Oxaliplatina EV	13:45	A
78	5-Fluorouracilo EV	13:50	A
79	5-Fluorouracilo EV	13:52	A
80	5-Fluorouracilo EV	13:52	A
81	5-Fluorouracilo EV	13:55	A

4. Resultados e discussão

4.1. Resultados

Durante este trabalho foram efectuadas visitas ao local em análise. Durante essas visitas foram acompanhados e observados os trabalhos de preparação e administração destes medicamentos. Foram observadas as práticas de trabalho do pessoal envolvido neste processo. Desta observação, e tendo em conta a 5ª etapa do HACCP, foi elaborado o fluxograma do processo:

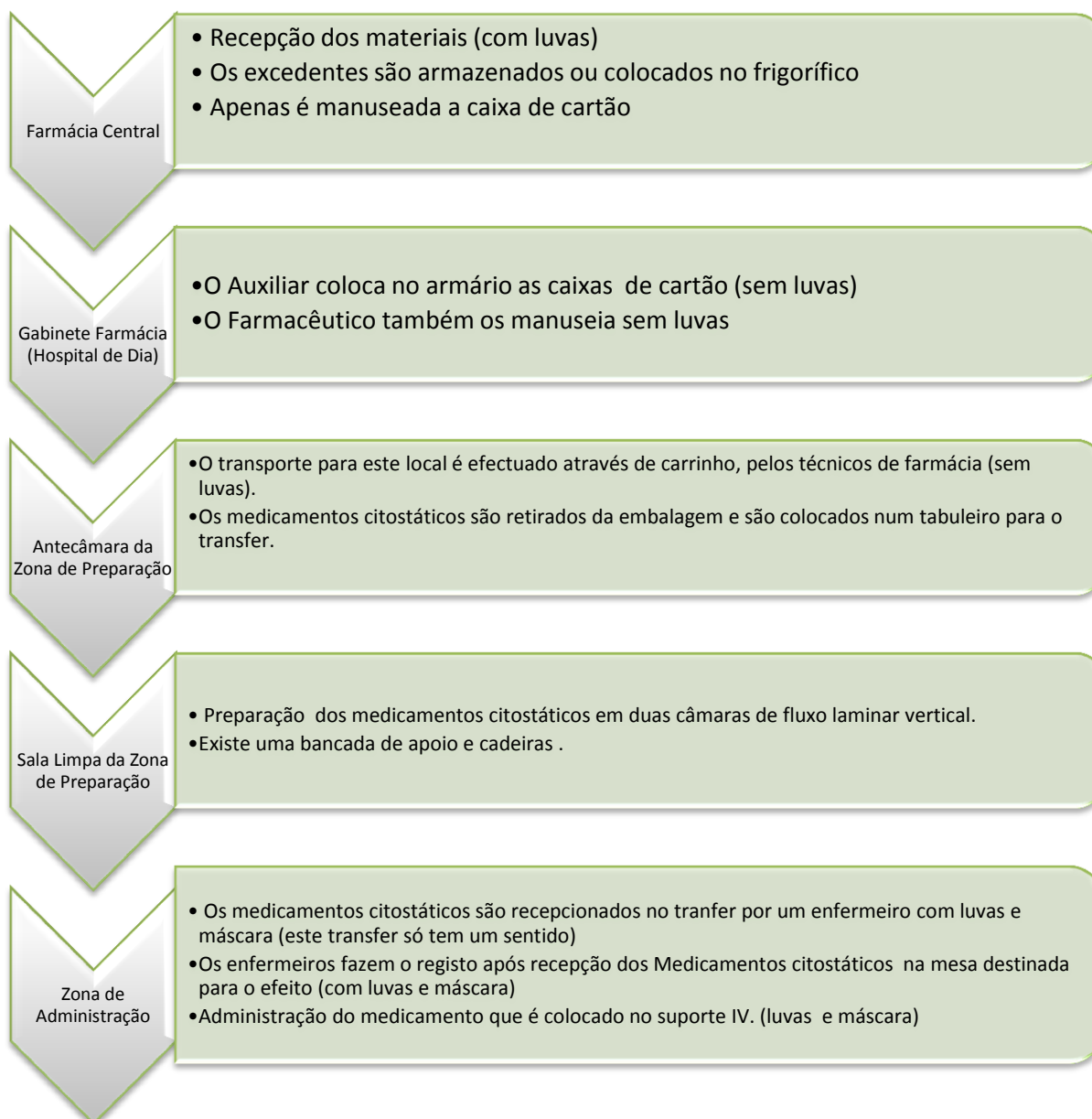


Ilustração 5 - Fluxograma de Manipulação de citostáticos na UH em estudo.

Importa registrar algumas observações que foram sendo recolhidas durante estas observações:

- O armário que recebe os medicamentos citostáticos encontra-se no gabinete da farmácia e possui uma chave. As embalagens são colocadas neste armário por funcionário sem luvas;
- Em toda esta área é utilizada a mesma Unidade de Tratamento de ar;
- Existe um manómetro na antecâmara da sala da preparação que possui pressão positiva em relação ao exterior;
- As restantes áreas possuem AVAC havendo insuflação de ar;
- As câmaras de Fluxo laminar são ligadas pelos técnicos de farmácia;
- Existe rotatividade dos técnicos deste serviço;
- Foi sempre registado o uso de vestuário de trabalho adequado;
- As luvas não são uma constante;
- Todos os funcionários afetos tiveram formação específica neste âmbito;
- É efetuada vigilância médica a todos os trabalhadores afetos a este serviço;
- Existem caixas de transferência das matérias-primas e do produto acabado com porta dupla.

De uma primeira observação direta da atividade de preparação e administração de citostáticos e tendo em consideração a árvore de decisão da etapa 8 do HACCP (identificar os PCC's), foram identificados os seguintes pontos críticos de controlo, que apresentam probabilidade de contaminação com citostáticos:

Tabela 9 - Definição de PCC's na primeira observação

Zona de Trabalho	Pontos Críticos de Controlo
Farmácia central	Carrinho inox (transportados para dentro da UH até ao HD)
Gabinete farmácia	Armários onde são colocados os medicamentos
	Chave do armário
	Carro inox para transporte
Antecâmara de preparação	Transfer Porta
	Tabuleiro
	Transfer
Sala Limpa da Zona de Preparação	Transfer para zona de administrativa
	Bancada e cadeiras
	Luvras e mãos
Zona de Administração	Transfer
	Tabuleiro que sai do transfer
	Mesa de registo
	Sistemas de suporte do medicamento junto da cama do doente

Com a evolução da observação direta e tendo em conta a possibilidade de contaminações cruzadas previstas pelo HACCP, foram definidos outros PCC's:

Tabela 10 - Definição de PCC's das restantes observações

Zona de Trabalho	Pontos Críticos de Controlo
Gabinete de Farmácia	Embalagens de medicamentos citostáticos
Preparação	Exterior da câmara de fluxo laminar
Administração	Descanso de braço das cadeiras dos doentes

De acordo com a produção científica analisada, resultam como pontos críticos de controlo (porque foram descritos como pontos onde foi detetar contaminação), as seguintes áreas:

Tabela 11 - Compilação de resultados críticos da literatura analisada

Zona de Trabalho	Ponto Crítico de Controlo	Referência bibliográfica
Preparação	Câmara de fluxo de laminar	Sessink et.al.1992 Connor et.al.1999 Silva 2011 Tanimura et al.2009 Schierl, Bohlandt e Nowak 2009 Crouste-Manciet et al.2005 Acampora et al.2004
	Pavimento junto à CFL *na entrada da zona de preparação	Sessink et al.1992 Connor et al.1999 Silva 2011 Hedmer 2006 Hedmer et.al.2012 *(na entrada da zona de

Zona de Trabalho	Ponto Crítico de Controlo	Referência bibliográfica
		preparação)Tanimura et al.2009 *(na entrada da zona de preparação)Mason et al.2005 Castiglia et al.2008 Schierl, Bohlandt e Nowak 2009 Acampora et.al 2004
	Zonas adjacentes às CFL	Connor et al.1999 Castiglia et al.2008
	Viseira da CFL	Connor et al.1999 Tanimura et al.2009
	Equipamento de refrigeração dos citostáticos antes de preparados	Hedmer 2006
	Luvas utilizadas	Crouste-Manciet et.al.2005
Preparação/Administração	Transfer entre preparação e administração	Silva 2011 Schierl, Bohlandt e Nowak 2009 Acampora et al.2004
Administração	Mesa de apoio ao doente	Silva 2011
	Pavimento da sala de	Hedmer et al.2008

Zona de Trabalho	Ponto Crítico de Controlo	Referência bibliográfica
	Administração	
	Sacos de infusão	Crouste-Manciet et al.2005
Instalações sanitárias dos doentes	Pavimento lavatório	Hedmer et al.2008
Armazenamento	Pavimento	Hedmer et al.2008
	Prateleira de armazenamento de frascos novos	Schierl, Bohlandt e Nowak 2009
Armazenamento/Gabinete de Farmácia	Carro inox para transporte	Acampora et al.2004
Farmácia central	Carro inox para transporte	Acampora et.al.2004

4.2. Discussão de Resultados

Ao analisar as tabelas 9, 10 e 11, obtidas nos resultados e ao compilar os pontos críticos resultante das três abordagens, obtém-se a seguinte tabela:

Tabela 12 - Compilação de PCC's definidos e pontos críticos referidos na literatura

Zona de Trabalho	Ponto Crítico de Controle	Referência bibliográfica
Preparação	Câmara de fluxo de laminar *zona exterior	Sessink et al. 1992 Connor et al. 1999 Silva 2011 Tanimura et al. 2009 Schierl, Bohlandt e Nowak 2009 Crouste-Manciet et al. 2005 Acampora et al.2004 *Estudo atual
	Pavimento junto à CFL *na entrada da zona de preparação	Sessink et.al.1992 Connor et.al.1999 Silva 2011 Hedmer 2006 Hedmar e Wholfart 2012 *Tanimura et.al.2009 *Mason et.al.2005 Castiglia et.al.2008 Schierl, Bohlandt e Nowak

Zona de Trabalho	Ponto Crítico de Controlo	Referência bibliográfica
		2009 Acampora et al.2004
	Zonas adjacentes às CFL	Connor et al.1999 Castiglia et al.2008 Estudo atual
	Viseira da CFL	Connor et al.1999 Tanimura et al.2009
	Equipamento de refrigeração dos citostáticos antes de preparados	Hedmer 2006
	Luvas utilizadas	Crouste-Manciet et al.2005 Estudo atual (+mãos)
Preparação/Administração	Transfer entre preparação e administração	Silva 2011 Schierl, Bohlandt e Nowak 2009 Acampora et al.2004 Estudo atual
Administração	Mesa de apoio ao doente	Silva 2011
	Pavimento da sala de Administração	Hedmer et al.2008
	Sacos de infusão	Crouste-Manciet et al.2005

Zona de Trabalho	Ponto Crítico de Controlo	Referência bibliográfica
	Tabuleiro que sai do transfer	Estudo atual
	Mesa de registo	Estudo atual
	Transfer e Porta do transfer	Estudo atual
	Sistemas de suporte do medicamento junto da cama do doente	Estudo atual
	Descanso de braço das cadeiras dos doentes	Estudo atual
Instalações sanitárias dos doentes	Pavimento lavatório	Hedmer et al.2008
Armazenamento/Gabinete de Farmácia	Pavimento	Hedmer et al.2008
	Prateleira de armazenamento de frascos novos	Schierl, Bohlandt e Nowak 2009
	Armários onde são colocados os medicamentos	Estudo atual
	Chave do armário	Estudo atual
	Carro inox para transporte	Acampora et al.2004 Estudo atual
	Embalagens de	Estudo atual

Zona de Trabalho	Ponto Crítico de Controlo	Referência bibliográfica
	medicamentos citostáticos	
Farmácia central	Carrinho inox (transportados para dentro da UH até ao HD)	Acampora et al.2004 Estudo atual
Antecâmara da preparação	Tabuleiro	Estudo atual
	Transfer	Estudo atual
	Porta transfer	Estudo atual

Foram identificados alguns pontos de controlo pela literatura, que não foram obtidos neste estudo:

- Pavimento junto à CFL – não foram observadas práticas que demonstrassem a contaminação do pavimento;
- Viseira da CFL – Não houve evidência de possível contaminação desta separação;
- Equipamentos de refrigeração – Não foram observados equipamentos de refrigeração;
- Mesa de apoio ao doente – Não existem na UH estudada;
- Pavimento da sala de administração - não foram observadas práticas que demonstrassem a contaminação do pavimento;
- Sacos de infusão (sugere-se o controlo dos suportes dos sacos) – está definido como PCC o suporte dos sacos;
- Pavimento junto ao lavatório nas instalações sanitárias dos doentes – A população alvo são apenas os trabalhadores da zona de preparação e administração e não o pessoal auxiliar;
- Pavimento na zona de armazenamento - não foram observadas práticas que demonstrasse a contaminação do pavimento;

Os pontos de controlo que não estavam referenciados na literatura e que este estudo vem introduzir, são:

- Tabuleiro do transfer para a zona de Administração;
- Mesa de registo de receção de medicamentos na zona de administração;
- Suporte dos sacos de infusão;
- Descanso de braço das cadeiras dos doentes;
- Chave do armário de armazenamento destes agentes;
- Embalagem dos medicamentos;
- Transfer para a zona de preparação.

Portanto, esta análise veio introduzir alguns PCC's que não estavam referenciados na literatura analisada. Sugere-se, então, que sejam considerados 26 pontos críticos de controlo na exposição ocupacional a citostáticos na zona de preparação e administração de citostáticos.

A metodologia do HACCP levou à elaboração do fluxograma do processo de preparação e administração de citostáticos nesta UH. Portanto o processo inicia-se na farmácia central onde são colocados os citostáticos num carro em inox (nas embalagens do fabricante) para transporte até à farmácia do HD. Chegando ao HD, estas embalagens são armazenadas num armário fechado com chave no Gabinete de Farmácia.

De seguida estes medicamentos têm de ser transportados para a antecâmara de preparação por carro em inox. Estas embalagens são descartadas e são colocados os frascos em tabuleiro que entrará no transfer até à sala limpa onde se preparam as formulações desejadas para administração. Estas preparações são efectuadas dentro de câmara de fluxo laminar onde os trabalhadores utilizam todos os EPI's recomendados como por exemplo com as luvas colocadas sobre a bata. Esta zona foi a menos estudada e observada, já que as restrições para entrar e permanecer nela são elevadas, prática correta que deve ser aplicada em todos os centros hospitalares.

Depois de preparadas as dosagens e formulações que se pretendiam, são colocados os sacos de infusão nos tabuleiros. É aberta a porta do transfer e colocado o tabuleiro. Na zona de administração é aberta a porta após o fecho da porta interior e é retirado o saco com luvas e máscara. É feito o registo da receção do agente numa mesa destinada a este efeito, mantendo a máscara e as luvas. É colocado o saco de infusão nos suportes apropriados ainda com máscara e luvas.

A elaboração deste fluxograma foi de extrema importância já que foram imediatamente identificados pontos de possível contaminação para considerar:

- Carro inox da farmácia central – por poder conter embalagens contaminadas;
- Armário de armazenamento - por poder conter embalagens contaminadas;
- Chave do armário – contato com frascos contaminados e por contaminação cruzada;
- Carro inox até à antecâmara - por poder conter embalagens contaminadas e por ser transportado por quem já tocou a chave do armário;
- Tabuleiro e porta do transfer para a zona de preparação – luvas contaminadas pelas embalagens;
- Bancadas e cadeira na zona de preparação – provavelmente manipuladas por luvas contaminadas;
- Tabuleiro e porta do transfer da sala limpa - provavelmente manipuladas por luvas contaminadas;
- Mesa de registo de receção - provavelmente manipuladas por luvas contaminadas e apoio do saco de infusão;
- Suporte dos sacos de infusão por contato com os sacos que podem vir contaminados da zona de preparação.

De seguida todos estes pontos foram analisados de acordo com a árvore de decisão apresentada na ilustração 4. Para todos eles são possíveis medidas preventivas e de controlo para o perigo (desinfecção de superfícies e adequada limpeza e mudança regular das luvas sempre que se mude de tarefa) e estas medidas podem reduzir ou eliminar o perigo, portanto são PCC – caminho 1 ilustrado abaixo.

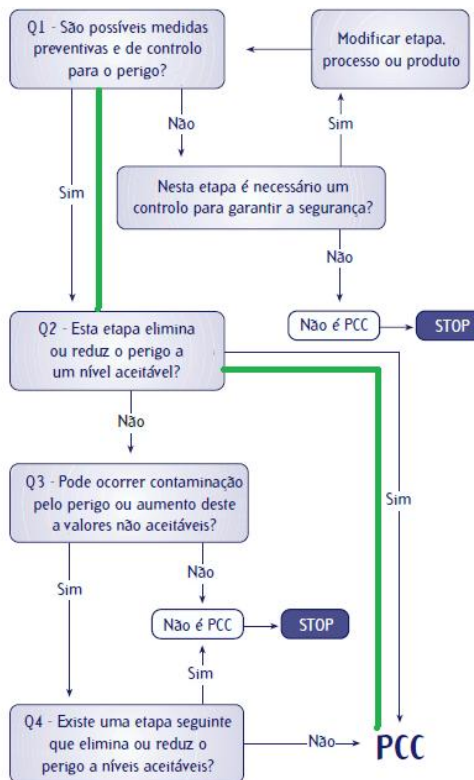


Ilustração 6 - Determinação de PCC - caminho 1.

Se se considerar que não há um nível aceitável, já que estão em estudo agentes cancerígenos e não devem sequer existir em ambiente ocupacional, um outro caminho é seguido (caminho 2 na ilustração 8). Não sendo aceitável e podendo ocorrer contaminação pelo perigo surge a questão “Existe uma etapa seguinte que elimina ou reduz o perigo a níveis aceitáveis” e sendo que a resposta é “não”, são todos PCC.

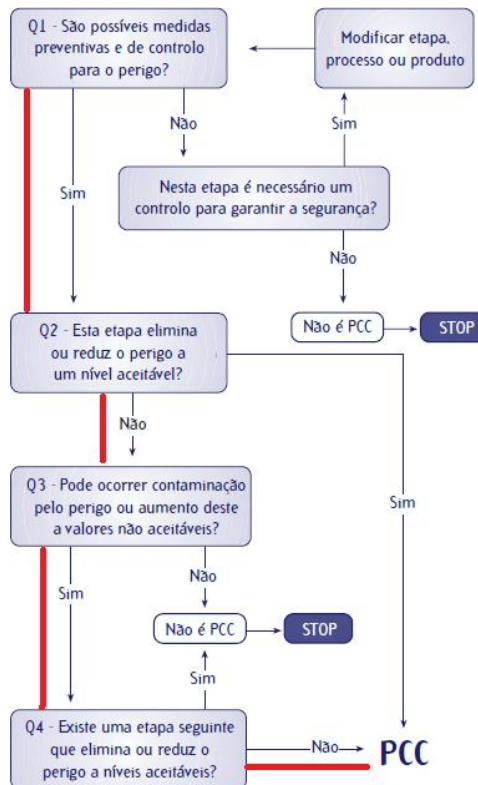


Ilustração 7 - Determinação de PCC - caminho 2.

Após uma primeira análise, e partindo do pressuposto que uma das principais fontes de contaminação são as embalagens contaminadas, este também se torna um PCC, através do caminho 1, sendo que os fabricantes têm a possibilidade de eliminar esta contaminação.

O exterior da CFL surge como PCC, seguindo o caminho 2, já que segundo Larson (2003) os filtros HEPA não são suficientes e existe recirculação do ar para o local de trabalho, podendo ocorrer deposição destes agentes nas superfícies exteriores.

O descanso de braço das cadeiras dos doentes também foi considerado como um PCC (caminho1) já que podem existir vazamentos no sistema de administração que podem representar uma fonte de contaminação desta superfície.

Hedmer (2006) afirma que a contaminação de superfícies é provavelmente causada por contato direto com luvas contaminadas, roupas ou materiais e por derrames ocasionais. Esta autora descreve que a manipulação de embalagens contaminadas contribui, provavelmente, com uma parte da contaminação da área de preparação.

Sessink *et al.* (1992) concluiu pela contaminação nas luvas, câmara de fluxo laminar, pavimento e uma amostra de ar positiva que existe libertação de citostáticos durante a preparação dos mesmos. Pela observação dos métodos de trabalho, o estudo de Sessink *et al.* (1992), relatou que os trabalhadores depositavam os materiais de embalamento dos citostáticos no pavimento em frente à CFL, de forma a não ocupar a área de trabalho dentro da câmara, sendo a contaminação espalhada pelo calçado. Esta constatação demonstra a validade da técnica de análise do posto de trabalho e da observação directa. Não fosse esta observação e esta fonte de contaminação poderia não ser identificada. Esta prática não é aconselhada pelas boas práticas e procedimentos de segurança e não foi verificada no estudo corrente. Relativamente a este estudo de Sessink *et al.*(1992) não está patente a metodologia para a escolha dos pontos de amostragem.

Ainda esta autora, mas noutro estudo (2007) apresenta uma metodologia estratégica de amostragem para a contaminação de superfícies. Apenas refere que foi efectuado um esquema com áreas de superfície para amostragem. Não define qual a estratégia para a sua definição, apenas as enumera. Neste estudo foi detetada a maior concentração de contaminação no pavimento junto às instalações sanitárias dos doentes, provavelmente originada pelos salpicos de urina de doentes que foram tratados com citostáticos ou por formação de aerossóis durante as descargas.

Mason *et al.* (2005) recolheu amostras de duas áreas do pavimento na zona de preparação durante 4 dias de trabalho (1 por dia em cada local) e foram recolhidas luvas descartadas para análise. As áreas escolhidas no pavimento não são justificadas.

Apenas Castiglia *et al.* (2008) reporta como estratégia de amostragem a identificação de locais representativos de contaminação através da investigação “*in situ*” na zona de preparação, seguida da selecção de marcadores representativos dos citostáticos utilizados e recolha de dados sobre esses agentes. Por fim foram recolhidas amostras dos locais identificados, vinte e três subdivididos em 4 categorias:

1. Bancadas;
2. Pavimento junto à CFL;
3. Superfícies da CFL;

4. Outros (portas, armários, prateleiras, transportadores e lavatórios).

Resultados que se mostram idênticos aos obtidos neste estudo.

Os resultados obtidos por Castiglia *et al.*(2008) mostram que a contaminação de superfícies pode ser influenciada por dois fatores. Um é o procedimento de limpeza inadequado, já que foram detectados citostáticos nas superfícies que não tinham sido utilizados nesse dia. Outro é a contaminação provável das superfícies não se dever só à preparação. Este estudo refere, ainda, que a retirada das luvas imediatamente após a manipulação de citostáticos pode levar à contaminação acidental de superfícies.

Schierl, Bohlandt e Nowak (2009) também recolheu amostras para analisar a contaminação de superfícies, não justificando como as escolheu.

Connor *et al.*(1999) baseou-se em locais potencialmente contaminados descritos em estudos anteriores, como Sessink *et al.*(1992).

Martins *et al.*(2008) também não explica como escolheu os locais de amostragem baseando-se no mesmo estudo, Sessink *et al.*(1992).

Acampora *et al.*(2005) escolheu 12 locais de amostragem através das plantas fornecidas pelo hospital e pelos locais que apresentavam potenciais fontes de contaminação.

Portanto pode-se constatar que apenas Castiglia *et al.*(2008) mencionou a estratégia de identificação dos locais de amostragem, de uma forma muito generalista. Todos os restantes estudos, apesar de se reportarem à análise do local de trabalho, não referem estratégia de definição dos pontos de amostragem.

A metodologia HACCP é uma metodologia simples, eficaz e pouco dispendiosa, que se mostrou bastante útil na definição dos PCC. Apesar de ser uma metodologia aplicável para sistemas alimentares, ao ser utilizado por analogia em outras áreas permite uma avaliação técnica e minuciosa do processo e do produto para detetar possíveis tarefas ou variáveis que devem ser controladas de forma a garantir que os perigos e riscos existentes se encontram controlados (Lemos, 1999).

A ergonomia reúne, basicamente, duas limitações. Uma decorrente da ausência de um corpo de conhecimentos teóricos próprios, que permitam maior sustentação à sua prática

e outra relacionada ao aspecto metodológico, onde coexistem abordagens com pressupostos diferentes. No futuro, ultrapassadas estas dificuldades epistemológicas, a ergonomia poderá contribuir cientificamente com o estudo da actividade real do trabalho (Abrahão e Pinho, 1999). Como esta disciplina não fornece dados aritméticos deve-se renunciar a sua extrapolação. A análise da actividade do trabalho é um método complicado e que pode comportar uma série de riscos de erro (Leplat e Cuny, 2005). A escolha das pessoas e dos períodos de trabalho a analisar é crítica (Leplat e Cuny, 2005). Neste caso, foram efectuadas visitas quando foi viável tanto para a autora como para a unidade Hospitalar. Eventualmente, numa análise mais complexa, poderiam ser estudados e analisados os períodos a serem observados, restringindo-os aos períodos mais representativos.

O fato de existir uma metodologia de identificação de pontos de amostragem permite, para os estudos que sigam a mesma metodologia e que possuam características idênticas, uma comparação de resultados.

A metodologia proposta é a utilização da AEPT para determinação dos pontos prováveis de contaminação das superfícies. Depois disto, elabora-se o fluxograma do processo para estruturar a informação obtida. Através da árvore de decisão do HACCP determinam-se os PCC's. Neste estudo os PCC's sugeridos são então:

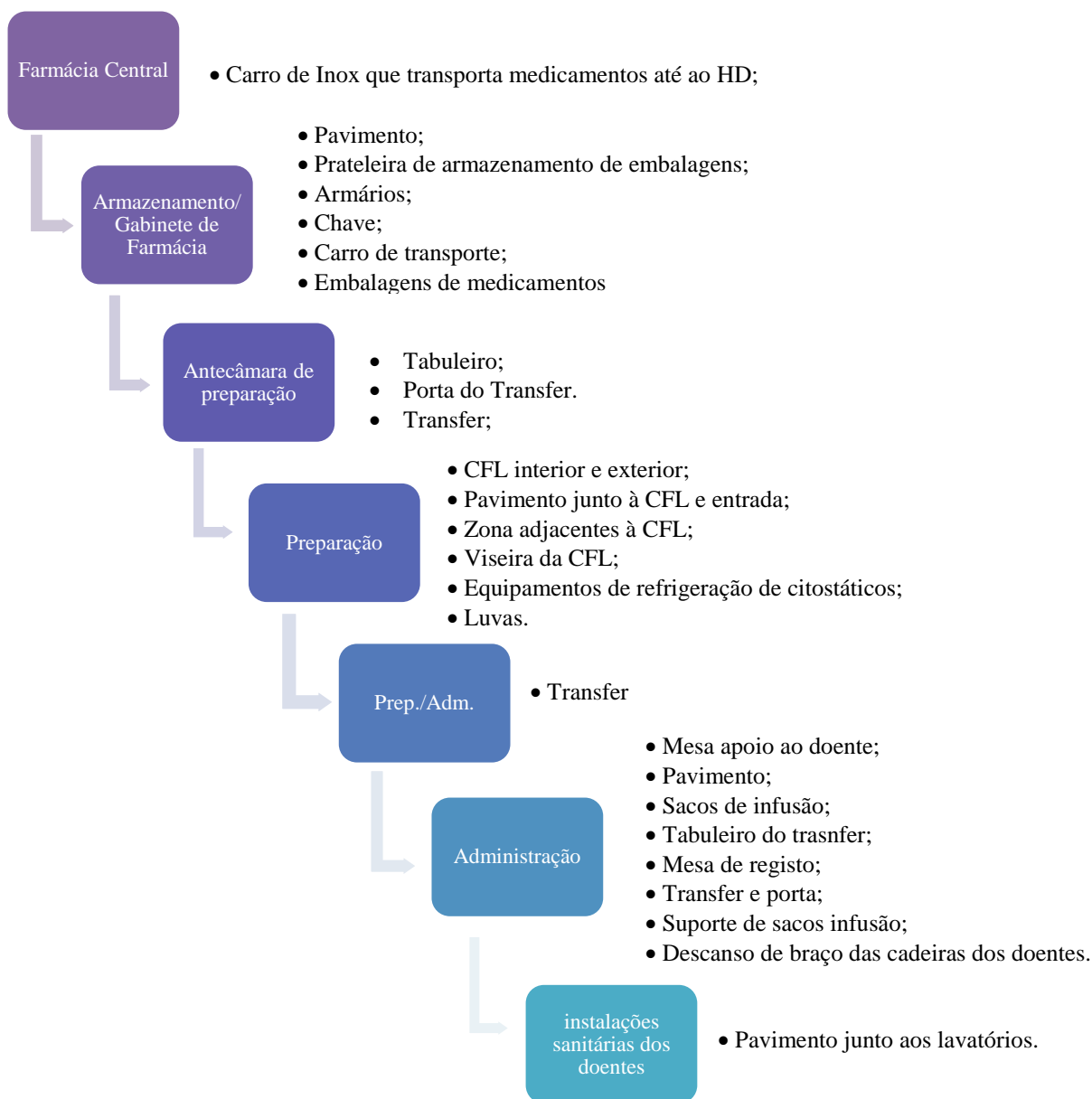


Ilustração 8 - Sistematização dos PCC's

Para concluir, de modo a permitir um conhecimento da contaminação devem ser recolhidas amostras nos pontos identificados, por exemplo, através do método de esfregaço, e por métodos analíticos, quantificar a contaminação pelos diferentes fármacos envolvidos nos locais, e perceber se apresentam contaminação.

5. Considerações Finais

Considera-se que os objetivos propostos foram totalmente alcançados. Foi observada a atividade real de trabalho e foram identificadas as variáveis e fatores que influenciam a contaminação de superfícies. Com esta informação foi possível identificar os pontos críticos de contaminação de superfícies com base na informação obtida pela observação directa da actividade e pela metodologia HACCP. Por fim foi proposta uma estratégia de avaliação ambiental com o objetivo de avaliar a contaminação de superfícies por citotóxicos.

Todas estas constatações aliadas ao fato de nem todos os trabalhadores em todos os locais de manipulação recorrerem ao uso de EPI's, aumentam a preocupação pela saúde dos trabalhadores diretamente envolvidos na preparação e administração destes agentes.

Como estudos futuros propõe-se que se siga a metodologia descrita, bem como recolhas (e.g. esfregão) nos locais identificados como potenciais PCC's, seguindo-se a quantificação por técnicas analíticas (e.g. HPLC ou CG/EM) da carga de contaminação das superfícies amostradas. Esta quantificação do nível da contaminação superficial permitirá inferir se o local amostrado é um PCC ou não. Sugere-se, ainda, que esta metodologia seja desenvolvida em mais do que uma unidade hospitalar para que se verifique a sua aplicabilidade. A contaminação de embalagens é considerada como uma via primordial de contaminação que, portanto, deverá ser estudada e colmatada.

Apesar de este estudo ser centrado na contaminação de superfícies, de acordo com os pressupostos mencionados pela literatura analisada, considera-se de extrema importância o desenvolvimento de estudos da contaminação do ar por citostáticos. Surgiu, ainda, um grupo de profissionais que se demonstra de risco e que deve ser, igualmente, estudado. Dele são constituintes os trabalhadores que efectuem as limpezas

das instalações e de zona contaminadas com excreções e os profissionais que as têm de manipular.

6. Conclusão

É possível e útil a definição de uma estratégia para a identificação dos pontos de amostragem para o estudo da contaminação de superfícies por citostáticos.

É necessária pesquisa básica sobre o comportamento da evaporação das substâncias. Como estas podem gerar aerossóis, também a contaminação do ar das zonas de manipulação e administração de citostáticos é de elevada relevância.

Foi descrito, ao longo deste estudo que as CFL podem não ser suficientes para eliminar a presença destas substâncias no ambiente de trabalho. O fato delas serem apresentadas como uma medida de proteção, podem induzir os trabalhadores numa sensação de falsa segurança, levando-os a descartar regras básicas no manuseamento de substâncias químicas.

Também foi apresentada a possibilidade das luvas serem permeáveis a estes agentes o que necessita de um estudo intensivo da contaminação das mãos dos trabalhadores associados a estas tarefas.

A contaminação das embalagens vindas directamente do fabricante foi provada em alguns estudos. No âmbito deste mestrado, surge, ainda a preocupação em termos de qualidade do produto. Os fabricantes destes produtos deverão garantir que estas embalagens não representam risco para quem os transporta e desembala.

Uma das melhores medidas preventivas seria a criação de um produto formulado, que necessitasse de uma quantidade mínima absoluta de manipulação na farmácia. Existe, também, uma possibilidade de criação de unidades destinadas para a preparação de citostáticos, dentro da estrutura global de farmácia e usando isoladores ao invés de câmaras de fluxo laminar, ou outros dispositivos de contenção para manipular as substâncias.

Um ponto crítico para manipuladores de medicamentos é a contenção da potencial contaminação fora dos frascos com as substâncias, antes de entrar nas zonas de proteção. O uso de equipamento de proteção individual durante a manipulação de frascos e a proteção de superfícies com cortinas não reutilizáveis devem ser aplicados.

Além disso, uma boa manutenção preventiva dos equipamentos de prevenção deve ser feita regularmente para evitar qualquer problema potencial, incluindo mudanças de luvas regularmente.

Dado que o número de neoplasias continua a aumentar, mais tratamentos de quimioterapia serão administrados e, portanto, mais trabalhadores associados a esta administração e preparação estarão expostos necessitando, sempre, de maior monitorização.

Referências Bibliográficas

Abrahão, Júlia Issy e Pinho, Diana Lúcia Moura. 1999. Teoria E Prática Ergonômica: Seus Limites E Possibilidades. *Escola, Saúde e Trabalho: estudos psicológicos /Maria das graças T. paz, Alvaro Tamayo.* 1999.

Acampora, António; Castiglia, Loredana; Miraglia, Nadia; Pieri, Maria; Soave, Claudio; Liotti, Franscesco; Sannolo, Nicola. 2005. A Case Study: Surface Contamination of Cyclophosphamide due to Working Practices and cleaning Procedures in Two Italian Hospitals. *Ann. occup. Hyg.*. 2005, Vol. 49.

Afonso, Anabela. 2006. Metodologia HACCP - Prevenir os acidentes alimentares. *Segurança e Qualidade Alimentar.* 2006, Vol. 1.

Associação Nacional Dos Industriais De Refrigerantes E Sumos De Frutos. 2007. Código De Boas Práticas De Higiene E Guia De Aplicação Do Haccp Para As Indústrias De Refrigerantes, Sumos De Frutos E Néctares. [Online] 2007. [Citação: 14 de 6 de 2013.] http://www.probeb.pt/folder/pagina/ficheiro1/49_RS_03-Higiene_HACCP_RSF_ANIRSF.pdf.

Beauchamp, Jeanne Hewitt. 1997. Health Effects of Occupacional Exposure to Antineoplastics Drug: An Integrative Research. [Online] 1997. [Citação: 16 de Abril de 2012.] <http://www.canoshweb.org/sites/canoshweb.org/files/odp/html/rp6.htm>.

Bolzan, Maria Elaine de Oliviera; Barros, Sandra Helena Comassetto; Gabert, Lenir; Guido, Laura de Azevedo 2011. Serviços de Terapia Antineoplásica: Segurança dos trabalhadores e risco químico. *Revista de Enfermagem UFSM.* Jan/Abr, 2011.

Burkitt, Dennis P. 1973. Some Diseases Characteristic of Modern Western Civilization. *British Medical Journal.* 1973, Vol. 1.

Castiglia, Loredana; Miraglia, Nadia; Pieri, Maria; Simonelli, Angela; Basilicata, Pascale; Genoves, Giuliana; Guadani, Rosella; Acampora, Antonio; Sannolo, Nicola; Scafarto, Maria Virginia 2008. Evaluation of Occupational Exposure to

Antiblastic Drugs in an Italian Hospital Oncological Department. *Journal of Occupational Health*. 2008, Vols. 50:48-56.

Cavallo, Delia; Lucia Ursini, Cinzia; Perniconi, Barbara; Di Francesco, Arianna; Giglio, Margherita; Maria Rubino, Federico; Marinaccio, Alessandro; Iavicoli, Sergio 2005. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Elsevier - Mutation Research* . 2005, Vol. 587.

Centers for Disease Control and Prevention. 2012. Occupational Exposure To Antineoplastic Agents. *Centers for Disease Control and Prevention*. [Online] 13 de Abril de 2012. [Citação: 01 de Setembro de 2012.] <http://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/>.

Connor, Thomas H. e McDiarmid, Melissa A. 2006. Preventing Occupational Exposures do Antineoplastic Drugs in Health Care Settings . *CA A Cancer Journal for Clinicians* 2006, 354-365. 2006, Vol. 56.

Connor, Thomas H.; Anderson, Roger W.; Sessink, Paul J.M; Broadfield, Larry; Power, Luci A. 1999. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment center in Canada and the United States. *Am J. Health-Syst. Pharm.* 1999, Vol. 56.

Corporate Roche. s.d.. Info Cancro - Métodos De Tratamento Do Cancro DISPONIVEIS. *Corporate Roche*. [Online] s.d. [Citação: 18 de Fevereiro de 2013.] Métodos de tratamento do cancro disponíveis.

Cotrim, Teresa. 2004. Módulo de Ergonomia. *Curso Superior de Higiene e Segurança no Trabalho*. 2004.

Crouste-Manciet, S.; Sessink, P.J.M.; Ferrari, S.; Jomier, J.Y.; Brossard, D. 2005. Environmental Contaminations with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann. Occup. Hyg. Volume* . 2005, Vol. 49.

Direcção-Geral da Saúde. 2008. *Lesões Musculoesqueléticas - Guia de Orientação para a Prevenção*. Lisboa : s.n., 2008.

Domingues, Joana Cardoso dos Reis. 2008. Technical University of Lisbon. *Repository*. [Online] 2008. [Citação: 9 de Dezembro de 2012.] <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/870/6/Sistema%20HACCP%20Implementa%20do%20Sistema%20de%20Autocontrolo%20num%20Catering%20de%20Avia%20.pdf>.

European Cancer Observatory. 2012. *European Cancer Observatory - IARC*. [Online] 2012. [Citação: 18 de fevereiro de 2013.] <http://eco.iarc.fr/Default.aspx>.

European Cancer Observatory . 2012. EROCAN Factsheets | Portugal. *European Cancer Observatory - IARC*. [Online] 2012. [Citação: 2013 de Fevereiro de 2013.] <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=620#block-pie-a>.

European Society of Oncology Pharmacy. 2009. *European Society of Oncology Pharmacy*. [Online] 2009. [Citação: 1 de Setembro de 2012.] http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_portuguese.pdf.

FDA. 2012. U.S. Food and Drug Administration. *Food - Hazard Analysis & Critical Control Points (HACCP)*. [Online] 10 de Setembro de 2012. [Citação: 9 de Dezembro de 2012.] <http://www.fda.gov/food/foodsafety/hazardanalysiscriticalcontrolpointshaccp/default.htm>.

Finnish Institute of Occupational Health. s.d.. Análise Ergonómica de Postos de Trabalho. *Tradução e adaptação de L. Gomes da Costa*. s.l. : Universidade do Minho - Escola de Engenharia, s.d.

Fransman, Wouter. 2006. Antineoplastic drugs: Occupational exposure and health risks. *Thesis Utrecht University*. Holanda : s.n., 2006.

Fransman, Wouter; Vermeulen, Roel e Kromhout, Hans. 2004. Occupational Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Dutch Hospitals: a Pilot Study. *Ann.Occup.Hyg.* 2004, Vol. 48.

García, M^a Isabel González. 2003. Agentes Citostáticos. *Ministerio de Sanidad y Consumo Secretaría General Técnica - Grupo de Trabajo de Salud Laboral de le*

Comissão de Saúde Pública del Consejo Interterrotorial del Sistema Nacional de Salud. s.l. : Ministerior de Sanidad y Consumo Secretaria General Técnica Centro de Puplicaciones, 2003.

Hedmer, Maria e Wholfart, Gertrud. 2012. Hygienic guidance values for wipe sampling of antineoplastic drugs in Swedish hospitals. *Journal of environmental monitoring*. 2012, Vol. 14.

Hedmer, Maria. 2006. Monitoring of Occupational Exposure To Antineoplastic Drugs. Lund, Sweden : Division of Occupational and Environmental Medicine, and Psychiatric Epidemiology Deparment of Laboratory Medicine Lund University, 2006.

Hedmer, Maria; Tinnerberg, H.; Axmon, A.; Jonsson, B.A.G. 2008. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008, Vol. 81.

Hedmer, Maria; Georgiadi, A.; Bremberg, E. Ramme; Josson, B.A.G.; Eksborg, S. 2005. Surface Contamination of Cyclophosphamide Packaging and Surface Contamination with Antineoplastic Drugs in a Hospital Pharmacy in Sweden. *Ann. occup. Hyg.* 2005, Vol. 49.

Hedmer, Maria; Jonsson, B.A.G. e Nygren, Olle. 2004. Developmet and validation of methods for environmental monitoring of cyclofosfamide in workplaces. *Journal of Environmental Monitoring*. 2004, Vol. 6.

Infarmed . s.d. Prontuáio - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Citotóxicos. *Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamentos e Produtos de Saúde I.P.* [Online] s.d. [Citação: 29 de Maio de 2015.] <http://www.infarmed.pt/prontuario/framenavegaarvore.php?id=332>.

Instituto Português de Oncologia do Porto. 2010. Instituto Português de Oncologia do Porto. *Registo Oncológico 2010*. [Online] 2010. [Citação: 25 de Fevereiro de 2013.] <http://www.ipoport. min-saude.pt/NR/rdonlyres/85BB8B9A-81F2-43AF-8100-84D354C5116E/24336/RegistoOncológico2010.pdf>.

International Agency for Research for Cancer. 2012. EUCAN | Country Factsheets | Portugal. *International Agency for Research for Cancer*. [Online] 2012. [Citação: 18 de Fevereiro de 2013.] <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=620>.

—. 2012. EUREG | Charts. *International Agency for Research for Cancer*. [Online] 2012. [Citação: 25 de Fevereiro de 2013.] <http://eco.iarc.fr/EUREG/AnalysisG.aspx>.

Kiffmeyer, Thekla; Kube, Christine; Opiolka, Siegfried; Schmidt, Klaus Gerbard; Schoppe, Gunter; Sessink, Paul J.M. 2002. Vapour pressures, evaporation behaviour and airbourne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *The Pharmaceutical Journal*. 2002, Vol. 268.

Kromhout, Hans; Hoek, Fred; Uitterhoeve, Rudd; Huijbers, Roel; Overmars, Roderick F.; Anziani, Rob; Vermeulen, Roel 2000. Postulating a Dermal Pathway for Exposure to Anti-Neoplastic Drugs among Hospital Workers. Applying a Conceptual Model to the Results of Three Workplace Surveys. *Elsevier Science*. 2000.

Laffon, B.; Teixeira, J.P.; Loureira, J.; Torres, J.; Pássaro, E.; Méndez, J.; Mayan, O. 2005. Genotoxic effects in a Population of Nurses Handling Antineoplastic Drugs, and Relationship with Genetic Polymorphisms in DNA Repair Enzymes. *American Journal of Industrial Medicine*. 2005, Vol. 48.

Larson, R. Rodney; Khazaeli, M.B. e Dillon, Keneth H. 2003. A New monitoring Method Using Solid Sorbent Media for Evaluation of Airborne Cyclophosphamide and Other Antineoplastic Agents. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 2003, Vol. 18.

Larson, R. Rodney; Khazaeli, M.B e Dillon, Keneth H. 2003b. Development of an HPLC Method for Simultaneous Analysis of Five Antineoplastic Agents. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 2003b, Vol. 18.

Lemos, Marla Paula. 1999. Contribuições Da Ergonomia Na Melhoria Da Qualidade Higiênico-Sanitária De Refeições Coletivas: Um Estudo De Caso. *Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Engenharia de Produção. Curso de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, área de Ergonomia. Universidade Federal de Santa Catarina. . 1999.*

Leplat, Jacques e Cuny, Xavier. 2005. As Condições de Trabalho. [autor do livro] Juan José Castillo e Jesús Villena. *Ergonomia - Conceitos e Métodos*. Lisboa : Dinalivro, 2005.

MacMillan Cancer support. 2012. About Cancer| What is cancer? *We are MacMillan Cancer Support*. [Online] 1 de Outubro de 2012. [Citação: 25 de Fevereiro de 2013.] <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Aboutcancer/Whatisancer.aspx>.

MacMillan Cancer Support. 2011. Cancer Information| Cancer Treatment | Treatment Types | Radiotherapy. *We are MacMillan Cancer Support*. [Online] 01 de Julho de 2011. [Citação: 25 de Fevereiro de 2013.] <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Radiotherapy/Generalinformation/Whatisit.aspx>.

—. **2013.** Cancer Information| Cancer Treatment| Treatment Types | Surgery. *We are MacMillan Cancer Support*. [Online] 01 de Janeiro de 2013. [Citação: 25 de Fevereiro de 2013.] <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Surgery/Generalinformation/Whatisusedfor.aspx>.

—. **2012.** Cancer Information| Treatment Types |Hormonal Therapies. *We are MacMillan Cancer Support*. [Online] 1 de Setembro de 2012. [Citação: 25 de Fevereiro de 2013.] <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Hormonaltherapies/Hormonaltherapies.aspx>.

Martins, Isarita e Della Rosa, Henrique Vicente. 2004. Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos. *Revista Brasileira Medicina no Trabalho Belo Horizonte N°2;* . 118-125 Abr./jun., 2004, Vol. 2.

—. **2004.** Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos. *Revista Brasileira Medicina no Trabalho Belo Horizonte N°2;*. 118-125 Abr./jun., 2004, Vol. 2.

—. **2004.** Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos. *Revista Brasileira Medicina no Trabalho Belo Horizonte*. Nº2; 118-125 Abr./jun., 2004, Vol. 2.

Mason, H.J.; Blair, S.; Sams, C.; Jones, K.; Garfit, S.J.; M.J., Cuschieri; Baxter, P.J. 2005. Exposure to Antineoplastic Drugs in two UK Hospital Pharmacy Units. *Ann. Occup. Hyg. Volume* . 2005, Vol. 49.

Moss, Ralph W. 2002. Cancer: A Disease of Civilization? *New age Journal*. [Online] 2002. [Citação: 3 de Maio de 2013.] <http://www.newagejournal.com/moss.shtml>.

Nguyen, Tot V.; Theiss, Jeffrey C. e Matney, Thoomas S. 1982. Exposure of Pharmacy Personnel to Mutagenic Antionplastic Drugs. *Cancer Research* . 1982, Vol. 42.

NIOSH . 2004. Center for Disease Control and Prevention. *Nacional Institute for Occupational Safety and Health - Department of Helth and Human Services*. [Online] Setembro de 2004. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>. Burroughs, G.Edward; Connor, Thomas H.; McDiarmid, Melissa A.; Mead, Kenneth A.; Powr, Luci A.; Reed, Lawrence D..

Occupational Safety & Health Administration . 1999. OSHA Technical Manual SectionIV Chapter 2 Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. *United States Department of Labor - OSHA*. [Online] 20 de 1 de 1999. [Citação: 14 de 04 de 2012.] http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.

Palminha, Joana Isabel M. 2010. Segurança de Fármacos Citotóxicos em Medicina Veterinária Versus a Medicina Humana. s.l.: Universidade Técnica de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária, 2010.

Pinto e Nunes 2010 citado em Novo Rumo SA. 2012. [Online] Abril de 2012. [Citação: 14 de 6 de 2013.] <http://novorumosa.blogspot.pt/2012/04/sistema-haccp.html>.

Portal de Oncologia Português. s.d.. Publico geral - O cancro. *Portal de Oncologia Português*. [Online] s.d. [Citação: 18 de Fevereiro de 2013.] <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/o-cancro2.html>.

—. s.d.. Publico geral - O cancro. *Portal de Oncologia Português*. [Online] s.d. [Citação: 18 de Fevereiro de 2013.]

Prista, João e Sousa Uva, António. 2002. *Aspectos Gerais de Toxicologia para Médicos do Trabalho*. Lisboa : Edições de Saúde - Escola Nacional de Saúde Pública, 2002. 972-98811-0-3.

—. **2002.** *Aspectos Gerais de Toxicologia para Médicos do Trabalho*. Lisboa : Edições de Saúde - Escola Nacional de Saúde Pública, 2002. 972-98811-0-3.

Schierl, Rudolf; Bohlandt, Antje e Nowak, Dennis. 2009. Guidance Values for Surface Monitoring of Antineoplastic Drugs in German Pharmacies. *Ann. Occup.Hyg. - Oxford University Press*. 2009, Vol. Vol.53.

Schrieber, Claudia, et al. 2002. Uptake of Antineoplastic agents in Pharmacy Personnel. Part II: study of work-related risk factors. *Int.Arch. Occup. Environ.Health*. 2002, Vol. 76.

Serranheira, Florentino; Sousa Uva, António e Lopes, M.Fátima. 2008. Lesões músculo-esqueléticas e trabalho - Alguns métodos de avaliação de risco. *Cadernos/Avulso #05 - Sociedade Portuguesa de Medicina do Trabalho*. Janeiro de 2008.

Sessink, Paul J.M.; Kroese, E.D.; Kranen, H.J. Van 1995. Cancer Risk Assessment for health care workers Occupationally Exposed to Cyclophosphamide. *Int. Arch.Occup. Environ. Health*. 1995, Vol. 67.

Sessink, Paul J.M.; Anzion, Rob B.; Van der Broek, Petro H.H.; Bos, Rob P 1992. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharmaceutical Weekblad Scientific Edition*. 1992.

Shida, Georgia Jully e Gomes Bento, Paulo Eduardo. 2012. Métodos e Ferramentas Ergonômicas que Auxiliam na Análise de Situações de Trabalho. 2012.

Silva, João Oliveira. 2011. Manipulação de citostáticos num Hospital : estudo do impacto sobre a contaminação do ambiente ocupacional. *Repositório Universidade do Minho - Dissertação de mestrado em Engenharia Humana*. 2011.

Tanimura, Manabu; Yamada, Kiyofumi; Sugiura, Shin-ichi; Mori, Keiki; Nagata, Hiroaki; Tadakoro, Kyoko; Miyake, Tomohiro; Hamaguchi, Youko; Sessink, Paul; Nabeshima, Toshitaka 2009. An Environmental and Biological Study of Occupational Exposure to Cyclophosphamide in the Pharmacy of a Japanese Community Hospital Designated for the Treatment of Cancer. *Journal of Health Science*. 2009, Vol. 55.

Teixiera, Ana Maria; Simões, Ana Rita e Tabaquinho, Sónia. 2001. Preparação De Medicamentos Citotóxicos Riscos Profissionais E Condições De Trabalho. *Investigação Aplicada em Farmácia II - ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA*. 2001.

Turci, Roberta; Sottani, Cristina; Ronchi, Anna; Minoia, Claudio 2002. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Elsevier - Toxicology Letters (134)*. 2002.

Undeger, Ulku; Basaran, Nursen; Kars, Ayse; Guç, Dicle 1999. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by alkaline COMET assay. *Elsevier - Mutation Research*. 1999, Vol. 439.

Ursini, Cinzia Lucia; Cavallo, Delia; Colmbi, Antonio; Giglio, Margherita; Marinaccio, Alessandro; Iavicoli, Sergio 2003. Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. Vol. 80, 2006.

Valanis, Barbara; Vollmer, William M. e Steele, Paul. 1999. Occupational Exposure to Antineoplastic Agents: Self-reported Miscarriages and stillbirths among nurses and Pharmacists. *Lippincott Williams & Wilkins*. 1999.

Vaz, Ana, Moreira, Raquel e Hogg, Tim. 2000. Introdução ao HACCP. *AESBUC - Associação para a Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica*. 2000.

Viegas, Susana. 2010. Estudo Da Exposição Profissional A Formaldeído Em Laboratórios Hospitalares De Anatomia Patológica. s.l. : UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA Escola Nacional de Saúde Pública, 2010. Tese de Doutoramento em Saúde Pública na especialidade de Saúde Ambiental e Ocupacional.

Wick, Catherine; Slawson, Mathew H.; Jorgenson, James A.; Tyler, Linda S. 2003. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J. Health-Syst Pharm* . 2003, Vol. 60.

Yoshida, Jin; Kosaka, Hiroshi; Nishida, Shozo; Kumagai, Shinji 2008. Actual Conditions of the Mixing of Antineoplastic Drugs for Injection in Hospitals in Osaka Prefecture, Japan. *Journal of Occupational health*. 50, 2008.