

UNIVERSIDADE DO PORTO

FACULDADE DE MEDICINA/ICBAS

**MONITORIZAÇÃO BIOLÓGICA
DA EXPOSIÇÃO A QUIMIOTERÁPIOS EM
PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM**

Maria Nilza Guimarães Nogueira de Caldevilla

Setembro de 2003

UNIVERSIDADE DO PORTO

FACULDADE DE MEDICINA/ICBAS

**MONITORIZAÇÃO BIOLÓGICA
DA EXPOSIÇÃO A QUIMIOTERÁPIOS EM
PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM**

Maria Nilza Guimarães Nogueira de Caldevilla

Setembro de 2003

UNIVERSIDADE DO PORTO

FACULDADE DE MEDICINA/ICBAS

**MONITORIZAÇÃO BIOLÓGICA
DA EXPOSIÇÃO A QUIMIOTERÁPIOS EM
PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM**

Maria Nilza Guimarães Nogueira de Caldevilla
(Licenciada)

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em
Saúde Pública, na área de especialização em Saúde Ocupacional

Setembro de 2003

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil-Centro do Porto, pelas facilidades concedidas e aos enfermeiros que colaboraram na realização deste trabalho.

Um agradecimento especial ao Enfermeiro Fernando Monteiro, Enf. Chefe do Hospital de Dia deste Centro.

À Professora Doutora Engenheira Olga Mayan, pela orientação, colaboração, disponibilidade, motivação e interesse que sempre demonstrou e sem a qual não seria possível a realização deste trabalho. Agradeço também à Dr.^a Joana Roma e à técnica Susana Silva, do laboratório de Toxicologia do Centro de Saúde Ambiental e Ocupacional do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge – Porto, a realização da componente analítica deste trabalho.

Ao Doutor Paulo Teles, pelo empenho, disponibilidade e estímulo que sempre manifestou.

A todos os colegas da Escola Superior de Enfermagem Cidade do Porto pela colaboração manifestada.

Quero expressar o meu agradecimento a todos os meus familiares pela disponibilidade e amizade que sempre souberam demonstrar nos momentos mais difíceis, uma palavra em especial à minha irmã pela disponibilidade incondicional, aos meus pais sem os quais não seria possível alcançar este objectivo.

Às minhas filhas e ao meu marido um obrigado muito especial, por todos os momentos em que estive ausente.

Resumo

A manipulação da Quimioterapia (QT) requer cuidados especiais, de forma a garantir segurança ambiental, segurança do paciente mas também a segurança de quem a prepara, neste caso, o enfermeiro. Esta preocupação, justifica-se pela natureza citotóxica, mutagénica, carcinogénica e teratogénica destes agentes. ^(1, 2 e 3)

Face ao exposto, consideramos de interesse efectuar um estudo que tivesse como objectivos, analisar o risco genotóxico da exposição ocupacional à QT em enfermeiros, numa unidade de Oncologia Portuguesa, através da determinação da frequência de micronúcleos em sangue periférico e sensibilizar estes profissionais para as Boas Práticas de Trabalho (BPT) na manipulação da QT.

Assim, realizou-se um estudo Caso-Controle, baseado numa amostragem aleatória de enfermeiros num Hospital Oncológico Português que pertencem ao grupo Exposto (n=26) contrastados com um grupo de enfermeiros/técnicos de saúde que nunca manipularam QT, constituindo o grupo Controle (n=26).

O instrumento de colheita de dados utilizado tinha por fim recolher informações sobre características demográficas, estilos de vida, hábitos nocivos, historia clínica e profissão. Para o grupo exposto, introduziram-se ainda questões relativas à utilização de material de protecção individual, anos de exposição à QT, duração da exposição e agentes quimioterápicos mais manipulados.

Este estudo permitiu concluir, que as variáveis relevantes para a explicação do aumento na frequência de micronúcleos dos enfermeiros que manipulam QT são a duração da exposição à quimioterapia e o tempo de trabalho com quimioterapia, ou seja a grande influência de exposições prolongadas (superior a 35 horas até 42 horas semanais) e de longo prazo (vários anos - na nossa amostra foram 10 anos). Embora este estudo, apresente como limitação a dimensão da amostra, está de acordo com os resultados obtidos por outros autores. ^(25,26,35,38,39,40)

Abstract

The handling of cytostatic drugs requires special care in order to assure environmental security, patient's security and also the security of those that reconstitute these drugs, in this case, the nurses. This anxiety stems from the citotoxic, mutagenic, carcinogenic and teratogenic characteristics of many these agents. ^(1,2 e 3)

In view of this it is interesting to study the genotoxic risk of occupational exposure to cytostatic drugs.

This study was carried out in a Portuguese Oncology unity, by determining the frequency of micronuclei in peripheral blood and to improve the awareness of professionals to Good Work Practices in handling these drugs.

A group of nurses from the Portuguese Oncological Hospital (n=26) were used as the exposure group and compared with a group of nurses / health technicians who had never handled these drugs, the control group (n=26).

Individuals from both groups, concerning demographic characteristics, life styles, habits, clinical history and career, completed a questionnaire. The questionnaire for the exposed group also included questions regarding individual protection, years of exposure, duration of the exposure and cytostatic agents handled more frequently.

From this study, it was concluded that duration of exposure to drugs and the time of working with cytostatic drugs has a strong influence on the increase frequency of micronuclei in the blood of the nurses tested. The highest concentrations of micronuclei were detected in blood of nurses with long weekly exposures (35 -42hours week) and those working with these drugs for long periods of time (several years).

Although the sample sizes used in this study were quite small, (n=26) the results are in accordance with those obtained from other studies. ^(25,26,35,38,39 e 40)

SIGLAS

QT – Quimioterapia

CCE – Comunidade Científica Europeia

NIOSH – National Institute of Occupational Safety and Health

OSHA – Occupational Safety and Health Administration

SCE – Troca de Cromatídeos Irmãos

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

RNA- Ácido Ribonucleico

OMS- Organização Mundial de Saúde

MN- Micronúcleos

BPT- Boas Práticas de Trabalho

HEPA- High Efficiency Particulate Air

AC – Aberrações Cromossômicas

ÍNDICE GERAL

Preâmbulo

1 – Introdução	14
2 – Metodologia para avaliar a exposição e seus efeitos	28
3 – Material e Método	33
3.1 - População estudada.....	33
3.2 – Metodologia.....	33
3.2.1 – Recolha de informação.....	33
3.2.2 – Procedimento laboratorial.....	33
3.3 – Análise estatística.....	35
4 – Resultados	36
4.1- Caracterização do grupo controle/ grupo exposto.....	36
4.2 – Caracterização do grupo exposto.....	43
4.3 – Efeitos genotóxicos.....	51
4.3.1 – Análise global dos resultados.....	51
4.3.2 – Análise diferenciada das variáveis quantitativas.....	53
4.3.3 - Análise diferenciada das variáveis qualitativas.....	54
4.4 – Análise de associação entre as variáveis.....	62
5 – Discussão e Conclusão	69
6 - Referências Bibliográficas	71
ANEXOS	76

Anexo A – Recomendações OSHA, sobre práticas seguras de trabalho para os profissionais que manipulam drogas citotóxicas.....	77
Anexo B - Instrumento de recolha de dados.....	82

Índice de Figuras

Figura 1- Local de actuação de algumas drogas citotóxicas no ciclo celular.....	22
Figura 2 – Mecanismos de acção da quimioterapia.....	24
Figura 3 – Toxicocinética das substâncias químicas e procedimentos de control por fase evolutiva.....	29
Figura 4 – Métodos de avaliação da exposição a produtos químicos genotóxicos.....	30
Figura 5 – Micronúcleo (MN), presente em linfócitos de sangue periférico.....	31
Figura 6 – Histograma da idade em ambos os grupos.....	37
Figura 7 – Diagrama de extremos – e – quartis da idade em ambos os grupos.....	38
Figura 8 – Hábitos tabágicos em ambos os grupos.....	40
Figura 9 – Diagrama de extremos – e – quartis do tempo de serviço.....	42
Figura 10 e 11 – Histograma dos anos de trabalho com quimioterapia e diagrama extremos – e quartis dos anos de trabalho com quimioterapia.....	44
Figura 12 - Histograma do numero de micronúcleos, presente em ambos os grupos...52	
Figura 13 – Diagrama de extremos – e – quartis do número de micronúcleos, presente em ambos os grupos.....	53
Figura 14 - Diagrama extremo – e – quartis do consumo de álcool.....	55

Figura 15 – Diagrama extremos – e – quartis intra grupos dos hábitos tabágicos.....56

Figura 16 – Diagrama extremos – e – quartis entre grupos relativo aos hábitos tabágicos57

Figura 17 – Interacção entre exposição à quimioterapia e hábitos tabágicos.....58

Figura 18 - Diagrama extremo – e –quartis da duração da exposição.....59

Figura 19 – Diagrama extremo – e – quartis do cumprimento das normas de segurança.....60

Figura 20 – Diagrama extremo – e – quartis entre grupos da duração da exposição.....61

Índice de Tabelas

Tabela I – Classificação dos fármacos quimioterapêuticos.....	22
Tabela II – Efeitos adversos, resultantes da manipulação da terapêutica citotóxica.....	26
Tabela III – Caracterização da idade.....	37
Tabela IV – Hábitos tabágicos em ambos os grupos.....	39
Tabela V – Caracterização do tempo de serviço.....	41
Tabela VI – Caracterização dos anos de trabalho com quimioterapia.....	43
Tabela VII – Cuidados na manipulação da quimioterapia.....	45
Tabela VIII – Ocorrência de sintomas.....	46
Tabela IX – Distribuição do número de sintomas por enfermeiros.....	47
Tabela X – Manipulação de agentes quimioterápicos pelos enfermeiros.....	47
Tabela XI – Classificação dos agentes quimioterápicos referidos pelos enfermeiros.....	48
Tabela XII – Manipulação dos quimioterápicos por classes.....	48
Tabela XIII - Numeração dos sintomas	49
Tabela XIV – Sintomas associados ao número de micronúcleos.....	50
Tabela XV - Caracterização do número de micronúcleos.....	51

Tabela XVI - Coeficientes de correlação entre o número de micronúcleos e as variáveis quantitativas.....	54
Tabela XVII – Caracterização do número de micronúcleos conforme a duração da exposição.....	62
Tabela XVIII - Análise do desvio - Modelo 1.....	64
Tabela XIX - Análise do desvio - Modelo 2.....	65
Tabela XX – Análise do desvio - Modelo 3.....	65
Tabela XXI - Resultados da Estimação - Modelo 3.....	65
Tabela XXII – Análise do desvio - Modelo 4.....	66
Tabela XXIII - Resultados da Estimação - Modelo 4.....	66
Tabela XXIV - Análise do desvio - Modelo 5.....	67
Tabela XXV - Resultados da Estimação - Modelo 5.....	67

PREÂMBULO

A saúde é um bem humano de inegável valor, que é muitas vezes menosprezada no local de trabalho, pela adopção de atitudes e comportamentos que colocam em risco a saúde de todos os trabalhadores.

A quimioterapia (QT) destinada ao uso parenteral, apresenta-se sob a forma de solução ou substância liofilizada, requerendo cuidados especiais de manipulação, de forma a garantir não só a segurança do paciente mas também a segurança de quem a prepara, neste caso, o enfermeiro. A preocupação com a segurança ambiental e dos profissionais que trabalham com estas drogas, justifica-se pela sua natureza citotóxica, mutagénica, carcinogénica e teratogénica.^(1, 2 e 3)

Vários estudos têm concluído, que em trabalhadores que manuseiam citostáticos, ocorre aumento da actividade mutagénica, avaliada através da monitorização biológica. No entanto, os estudos que visam a exposição crónica a baixas doses de agentes citostáticos, durante a sua preparação e administração, não está completamente esclarecido.

Assim, o que nos levou a efectuar este estudo foi, a preparação da quimioterapia ser uma das actividades desenvolvidas pelos profissionais de enfermagem que nem sempre está suficientemente sensibilizado para os riscos que corre. A observação, do não cumprimento das as práticas de Higiene e Segurança no Trabalho e da inexistência de orientações práticas escritas para os enfermeiros que manipulam QT e por outro lado, a falta de dados sobre a realidade nacional, torna importante a abordagem deste tema.

O presente estudo, foi delineado com os seguintes objectivos:

- Analisar o risco genotóxico da exposição ocupacional à QT em enfermeiros, numa unidade de Oncologia Portuguesa, através de duas hipóteses a testar:

H₀ : A actual prática de manipulação de QT não apresenta risco genotóxico;

H₁ : A actual prática de manipulação de QT apresenta risco genotóxico.

- Sensibilizar os profissionais de Enfermagem para as Boas Práticas de Trabalho (BPT) na manipulação da QT.

Este estudo, encontra-se dividido em 5 capítulos. Na introdução é abordado o enquadramento teórico efectuado para o desenvolvimento do presente trabalho, fazendo alusão ao Dec. Lei N.º 441/91, que estabelece o regime jurídico do enquadramento da Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho em Portugal. Sendo ainda, mencionados estudos que demonstram a necessidade de cumprir com regras específicas de segurança do trabalhador e do ambiente. Aborda ainda a QT como factor de risco para a saúde dos enfermeiros, a classificação dos agentes quimioterápicos mencionando a importância dos indicadores biológicos e modos de avaliar os efeitos da QT.

O segundo capítulo, é dedicado à metodologia de avaliação da exposição e seus efeitos.

O terceiro capítulo, é composto pelo material e método onde se expõe a estratégia metodológica adoptada ao longo de todo o estudo.

No quarto capítulo, são apresentados os resultados.

No quinto capítulo, da discussão e conclusão são apresentados os principais resultados obtidos e feita a sua discussão, referindo-se as limitações do estudo e recomendações para pesquisas futuras.

Em anexo encontram-se orientações práticas para os profissionais que manipulam a QT, salientando a necessidade de formação e informação de todos aqueles que de alguma forma lidam com este tipo de tóxicos, assim como um exemplar do instrumento de recolha de dados.

1 – INTRODUÇÃO

O Dec. Lei N.º 441/91, estabelece o regime jurídico do enquadramento da Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho em Portugal. No Cap. III, artigo 8º ponto 2, alínea c) é referido como dever do empregador: *“Assegurar que as exposições aos agentes químicos, físicos e biológicos nos locais de trabalho não constituam risco para a saúde dos trabalhadores”* e na alínea h) que estes são ainda responsáveis por *“Assegurar a vigilância adequada da saúde dos trabalhadores em função dos riscos a que se encontram expostos no local de trabalho”*. O artigo 15º ponto 1, alínea a) indica como obrigação do trabalhador *“cumprir as prescrições de segurança, higiene e saúde no trabalho estabelecidas nas disposições legais ou convencionais aplicáveis e as instruções determinadas com esse fim pelo empregador”*.

Perante o panorama regulamentado por lei na jurisdição nacional é fundamental que cada trabalhador tenha a noção de responsabilização do acto de cuidar da sua saúde, nomeadamente os profissionais de saúde. Só deste modo e no que respeita aos profissionais de saúde, poderão cuidar da saúde dos outros. Ao longo dos tempos, vários esforços têm sido efectuados para sensibilizar os profissionais de saúde para a vertente da Saúde Ocupacional, no entanto continuamos a verificar que os procedimentos adoptados, no local de trabalho, ficam muito aquém das normas desejadas para evitar a exposição desnecessária a riscos.

Nesta perspectiva emerge a necessidade de alertar os profissionais de saúde para a identificação dos riscos a que estão expostos, sensibilizá-los para práticas preventivas e um adequado controlo e vigilância nos seus postos de trabalho.

A eliminação ou o controlo dos riscos do meio laboral, a protecção e a promoção da saúde dos trabalhadores e a humanização do trabalho é uma das preocupações da OMS (Organização Mundial de Saúde), no contexto da saúde ocupacional pretende-se

“a adaptação do trabalho ao homem e de cada homem ao seu trabalho” ou seja a integração das orientações da Saúde Ocupacional nas práticas diárias de trabalho. ⁽⁴⁾

Entende-se por Saúde Ocupacional, como sendo a área que se dedica à promoção e manutenção do mais elevado padrão de bem-estar físico, mental e social dos trabalhadores de todos os sectores de actividade; da prevenção das alterações de saúde provocadas pelas suas condições de trabalho; da protecção dos trabalhadores contra os riscos resultantes de factores adversos, no seu local de trabalho; de proporcionar ao trabalhador um ambiente de trabalho adaptado ao seu equilíbrio fisiológico e psicológico. ⁽⁴⁾

O trabalho, enquanto factor imprescindível ao desenvolvimento técnico, económico e social, tem representado um papel fundamental ao longo de toda a história da humanidade, no entanto o número e a diversidade dos factores de risco para a saúde potencialmente existentes num ambiente de trabalho são consideráveis. Esses factores que actuam associados ou de forma isolada são habitualmente classificados, consoante a sua natureza, em factores de risco físicos, químicos, biológicos e psicossociais. ^(1 e 5)

A importância destes factores de risco torna-se ainda mais pertinente quando a OMS, 1995, publica como agente de doença profissional, 100 000 substâncias químicas (200 a 300 das quais são mutagénicas e cancerígenas); 200 agentes biológicos e algumas dezenas de agentes físicos. As substâncias químicas constituem assim um importante grupo de factores de risco profissional, que atinge as mais variadas actividades profissionais nomeadamente os profissionais de enfermagem.

As instituições hospitalares, possuem um importante papel no cumprimento da legislação da Higiene e Segurança no trabalho, uma vez que empregam milhares de trabalhadores distribuídos pelos mais diversos serviços. Dados do Ministério da Saúde relativamente a 1998, diz-nos que este Ministério comportava uma população de mais de 100 000 efectivos expostos diariamente a factores de riscos no meio laboral.

A prevenção de efeitos adversos das substâncias químicas baseia-se fundamentalmente no controlo da exposição. O grande desafio para os investigadores desta área é o de conceber e aplicar métodos adequados para avaliar a toxicidade e medir a exposição aos

produtos químicos susceptíveis de constituir um perigo potencial para a saúde e para as entidades reguladoras estabelecerem, com base nos conhecimentos adquiridos, valores limites para os níveis de exposição. Os produtos químicos genotóxicos constituem uma preocupação especial, na medida em que a exposição aos mesmos pode originar o aparecimento e desenvolvimento de cancro e provocar mutações geneticamente transmissíveis. ⁽⁶⁾

A aplicação da monitorização ambiental, caracterizando a contaminação do local de trabalho pelos diferentes agentes e da monitorização biológica, avaliando a exposição humana, é a de permitir tomar decisões no que diz respeito ao melhoramento das condições de trabalho bem como aos hábitos dos trabalhadores. Ao longo deste trabalho iremos nos focalizar sobre a monitorização biológica.

No meio hospitalar, é frequente os profissionais nomeadamente os de enfermagem, face aos conhecimentos e no contacto directo com os cuidados de saúde, considerarem-se como *imunes a todos os males*, não pensando que podem estar expostos a riscos. ^(5 a 16) Deste modo, inadvertidamente podem colocar-se em risco quando manipulam substâncias tóxicas. Em relação á manipulação da QT citotóxica, os enfermeiros e os farmacêuticos são o grupo profissional com maior risco de exposição, pois por força das suas actividades tem contacto directo com estes produtos ^(17 a 28)

Vários trabalhos, têm abordado este risco de exposição profissional, nomeadamente estudos com enfermeiros. ^(28 a 39)

Relativamente ás normas de Higiene e Segurança aplicáveis a estes trabalhadores, existem várias publicações que nos alertam também para boas práticas de trabalho. ^(40 a 49)

FALK *et al* (1979) verificaram a existência de mutagenicidade na urina de enfermeiros que lidavam com quimioterápicos. ⁽³⁰⁾ NORPPA *et al* (1980) observaram um aumento na frequência de Troca de Cromatideos Irmãos (SCE) em enfermeiras que manipulavam QT, relacionando este aumento com a exposição a agentes quimioterápicos. ⁽³¹⁾ STAIANO *et al* (1981) contrariamente demonstram a ausência de actividade mutagénica na urina de farmacêuticos hospitalares que reconstituíam citotóxicos. ⁽¹⁹⁾

WAKSVIK *et al* no mesmo ano ainda, revelaram um aumento da frequência de quebras de cromossomas e um ligeiro aumento da frequência de SCE entre enfermeiras que manipulavam QT. ⁽²⁹⁾ NGUYEN *et al* (1982) também não encontraram diferença na actividade mutagénica nas amostras de urina da população estudada que preparava drogas citotóxicas. ⁽²⁰⁾ No ano de 1983, investigadores sugeriram que os profissionais que manipulavam drogas citotóxicas estavam sujeitas a uma potencial absorção sistémica destes agentes por inalação. ⁽²³⁾ JAGUN *et al* no mesmo ano, referem que avaliação de tioéteres na urina, pode constituir um indicador de exposição a agentes potencialmente alquilantes, tendo verificado uma diferença significativa entre os valores pré exposição e pós exposição das enfermeiras que manipulam QT regularmente. ⁽³²⁾

NEAL *et al* (1983) efectuaram uma monitorização ambiental em 10 hospitais com clinica oncológica e os resultados sugeriram que os profissionais que manipulavam drogas citotóxicas estavam sujeitas a absorção sistémica destes por inalação. ⁽²¹⁾ VENITT *et al* (1984) referiram um aumento, na mutagenicidade urinária do grupo exposto a drogas citotóxicas relativamente ao grupo controlo. ⁽²²⁾ Nesse mesmo ano HIRST *et al*, sugerem um aumento dos níveis de mutagenicidade urinária observado em enfermeiras que trabalhavam em oncologia, explicando a possível relação com os metabolitos da ciclofosfamida. ⁽³³⁾ THIRINGER *et al* (1991) levaram a cabo um estudo onde comparam vários métodos de monitorização biológica em enfermeiras que manipulam drogas citotóxicas, indicando que o teste mais sensível para avaliar a mutagenicidade urinária é o da *Salmonella typhimurium* TA 98, para este tipo de monitorização ocupacional. ⁽³⁴⁾ No mesmo ano COOKE *et al*, desenvolveram um estudo semelhante com métodos citogenéticos para determinar danos mutagénicos em farmacêuticos e enfermeiras, concluindo que não existiam diferenças entre estes e o grupo controlo. ⁽²³⁾

ROTH *et al* (1994) efectuaram um estudo citogenético num grupo de farmacêuticos um ano antes de prepararem QT e após um ano, tendo verificado um aumento SCE neste grupo profissional após exposição. ⁽²⁴⁾ Contrariamente, MACHADO-SANTELLI *et al* nesse mesmo ano, demonstrou um aumento marcado de Micronúcleos (MN), analisado em células da cavidade oral de enfermeiros que manipulavam QT, concluindo que os indivíduos expostos a este tipo de drogas apresentavam um maior risco de dano genético. ⁽³⁵⁾ ANWAR *et al*, ainda em 1994, efectuaram um estudo para avaliar o efeito a

baixas doses de exposição ocupacional, numa unidade de oncologia chegando á conclusão que as enfermeiras expostas por um período de tempo superior a 48 meses, mostravam um aumento na frequência de MN e Aberrações Cromossómicas(AC) relativamente ao grupo exposto a menos de 48 meses, no entanto a diferenças encontradas não tinham significado estatístico. ⁽³⁶⁾

CARBONELL *et al* (1996) verificaram que o tratamento com QT citotóxica em doentes com cancro, aumentava a frequência dos indicadores biológicos precoces AC e SCE, mas após algumas semanas do fim do tratamento estes valores deixavam de estar alterados. ⁽³⁷⁾ FUCIC *et al* (1998) estudaram as consequências citogenéticas da exposição a drogas citotóxicas, concluindo a presença de dano genético nestas enfermeiras, referindo no entanto a necessidade de comparação entre vários métodos de avaliação citogenética. ⁽²⁵⁾ KEVEKORDES *et al*, nesse mesmo ano desenvolveram um estudo, num departamento oncológico onde existiam queixas do mau funcionamento da câmara de fluxo laminar; tendo verificado que mesmo 2 meses após a substituição da câmara de fluxo laminar, a frequência de MN e SCE, em enfermeiras expostas, mantinham-se elevadas, relativamente ao grupo control. Numa segunda avaliação, passados 7 meses, estes valores já se encontravam dentro dos valores do grupo controlo. Alertando assim para a necessidade da protecção colectiva e individual dos enfermeiros que manipulam este tipo de drogas. ⁽²⁶⁾

BURGAZ *et al* (1999), identificaram a possibilidade de dano genotóxico das enfermeiras de oncologia, relacionado com a exposição ocupacional a pelo menos um agente citotóxico. ⁽³⁸⁾

BEN-AMI *et al* (2001) suporta a necessidade de manter medidas de higiene e segurança no trabalho dos enfermeiros para evitar a exposição a estes agentes citotóxicos. Os seus resultados indicam ainda que efeitos genotóxicos poderão conduzir a mutações somáticas, assim como a um maior risco de cancro, das enfermeiras que manipulam estas drogas. ⁽³⁹⁾ JAKAB *et al* nesse mesmo ano, reforça a importância das medidas de segurança no trabalho com QT, por parte das enfermeiras, através da monitorização genotóxica destas. ⁽⁴⁰⁾

A quimioterapia citotóxica como factor de risco para a saúde dos enfermeiros

Nestes últimos anos, temos vindo a verificar uma mudança de comportamentos, atitudes e práticas de enfermagem face ao contacto com determinadas substâncias e à probabilidade de surgirem efeitos nocivos na saúde dos enfermeiros. Estas mudanças passam por adoptar meios de prevenção de riscos, formação, informação e sensibilização da classe para aspectos fulcrais da Higiene e Segurança no Trabalho, identificando os riscos que estão inerentes à profissão. Todos os enfermeiros na sua prática diária deveriam questionar-se sobre os riscos a que se encontram expostos e unir esforços de modo a elaborarem um manual de boas práticas por local de trabalho (BPT).

No meio hospitalar, existe uma enorme diversidade de agentes químicos nocivos, com diferentes perfis toxicológicos que podem causar diferentes efeitos na saúde. Destes compostos merecem especial atenção o Glutaraldeído, o Formaldeído, o Óxido de Etileno, os Gases Anestésicos e ainda a QT. ^(1 e 10)

Os avanços no tratamento do cancro através do recurso á QT têm causado um aumento da utilização de citotóxicos a nível hospitalar, aumentando assim a exposição dos profissionais de enfermagem a estes compostos. Sendo, como já foi referido, de especial atenção o efeito teratogénico, carcinogénico e mutagénico destes agentes.

A quimioterapia

Os primeiros registos de tratamento quimioterápico reportam a 1985, com a descoberta da solução de Fowler (arsenito de potássio), por Lissauer. No início dos anos 40, durante a 2ª Guerra Mundial, um ataque aéreo expôs marinheiros a *gás-mostarda*, os quais desenvolveram depressão medular severa. ^(2 e 59) Após esta ocorrência, as investigações levaram a um rápido desenvolvimento de diferentes tipos de drogas citotóxicas. As pesquisas ainda hoje se mantêm, porém o objectivo actual é criar este tipo de drogas com menos efeitos tóxicos.

Com este tipo de terapêutica química e dependendo do estágio da doença pretende-se erradicar as células tumorais, impedir a progressão da doença neoplásica e aliviar sintomas. Porém o problema reside na falta de especificidade destas drogas ou seja, as células normais também são destruídas. Como os tecidos normais têm uma capacidade superior de recuperação da agressão da QT, face aos tumores, esta terapêutica é utilizada em doses suficientes e por períodos adequados de tempo, com o objectivo de destruir as células neoplásicas.

A QT pode ser utilizada de várias formas: ^(57 e 60)

- A QT de indução, que utiliza altas doses com o intuito de induzir a remissão completa;
- A QT de consolidação, que tem a intenção de aumentar a taxa de cura ou prolongar a remissão;
- A QT de intensificação que após a remissão, utiliza doses mais elevadas ou agentes diferentes da indução para aumentar a taxa de cura;
- A QT de manutenção que utiliza baixas doses e mais tempo, com intenção de atrasar o crescimento de células neoplásicas residuais;
- A QT neoadjuvante, que utiliza altas doses, combinado com o período pré operatório para diminuir o tumor e possibilitar a cirurgia;
- A QT adjuvante, que utiliza altas doses, após cirurgia ou radioterapia com a intenção de destruir as células neoplásicas residuais;
- A QT de 2ª linha que é administrada em que altas doses aos doentes que não responderam ao regime curativo;
- E por fim a QT paliativa, que é administrada para controlar os sintomas ou prolongar a vida do doente.

O uso da QT, não se restringe ao uso de uma só droga para determinado tumor, mas sim á utilização de grupos de drogas (poliquimioterapia), com diferentes especificidades e toxicidades, dado que a população celular tumoral é heterogénea e pode estar em estádios diferentes. A poliquimioterapia procura assim, reduzir o aparecimento de resistências, a combinação permite a ocorrência de sinergismo e ainda a utilização de doses menores para obter o mesmo efeito. A utilização desta terapêutica

Monitorização Biológica da exposição a quimioterápicos em profissionais de enfermagem é hoje preconizada para evitar a diversidade celular e consequentemente a probabilidade de haver linhas celulares resistentes aos fármacos. (2,59 e 60)

Mecanismo de acção da quimioterapia

O ciclo celular constitui o processo básico da génese de novas células, ou seja compreende os processos que ocorrem desde a formação de uma célula até á sua divisão em duas células filhas. A sua principal característica é a natureza cíclica.⁽⁷⁾

As fases do ciclo celular envolvem duas etapas de duração diferente a Mitose e a Interfase, esta última divide-se em três períodos: G1, S e G2. O período G1 é o intervalo entre o fim da mitose e o início da síntese de DNA. Durante o período S ocorre a síntese do DNA (Ácido Desoxoribonucleico), ocorrendo assim a sua duplicação, o período G2 é o intervalo entre o término da síntese de DNA e a próxima mitose (2,52, 57).

A sensibilidade das células tumorais aos Citostáticos é variável nas diferentes fases do ciclo celular e a maioria dos agentes quimioterápicos é mais eficaz nas células em proliferação activa⁽⁵⁹⁾ (Fig. 1).

Dependendo da acção no ciclo celular podemos dividir os Citostáticos em dois grupos:

1 - Os Agentes Ciclocelulares Específicos, os quais exercem o seu efeito citotóxico durante uma fase específica do ciclo celular. Em geral fase S ou M. Estes são mais eficazes nos tumores onde existe grande percentagem de células em divisão. Incluem-se neste grupo os antimetabolitos e derivados de plantas. (2,57 e 59)

2 - Os Agentes Ciclocelulares Não Específicos, como o próprio nome indica são letais para as células, independentemente da fase do ciclo celular. No entanto são eficazes em células de crescimento e índice mitótico baixo. Incluem-se neste grupo os alquilantes e os derivados de culturas microbianas. (2,57, e 59)

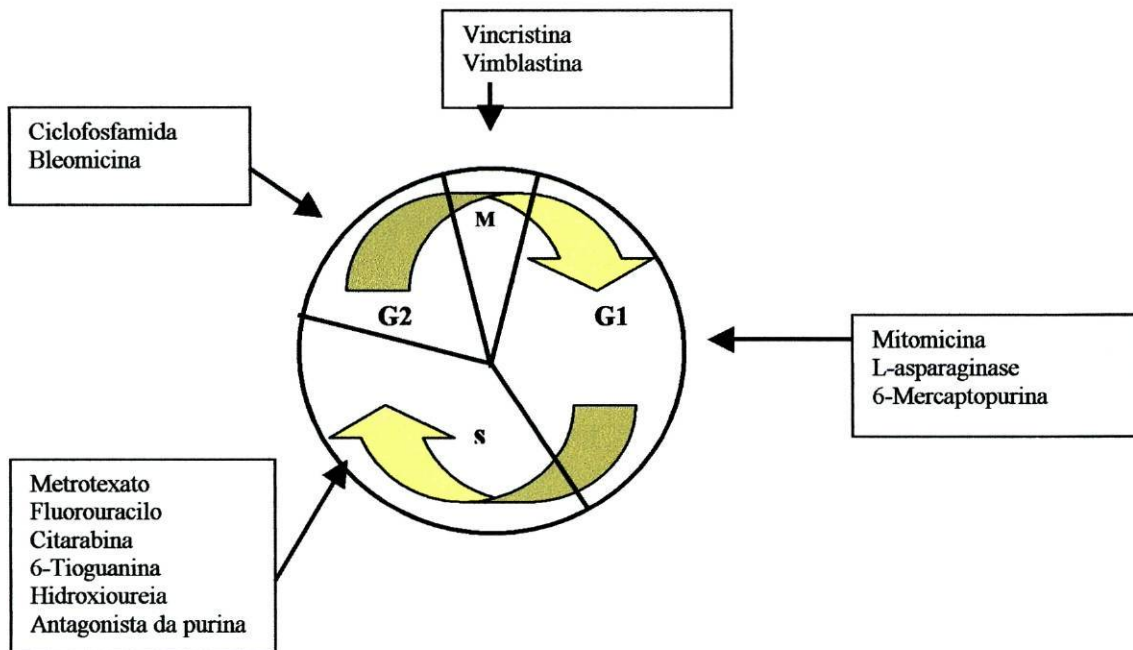


Figura 1: Local de actuação de algumas drogas citotóxicas no ciclo celular, adaptado de RAMOS *et al*, (1999) ⁽⁵⁸⁾

Relativamente ao seu mecanismo de acção as drogas quimioterápicos podem agrupar-se em 4 classes, os agentes alquilantes, os antimetabolitos, os derivados de plantas e os derivados de culturas microbianas, sendo cada uma destas classes constituídas por vários grupos (Tabela I).

Tabela I- Classificação dos fármacos quimioterapêuticos, adaptado de CASEIRO *et al* (1997)

Classe	Grupo
Alquilantes	Mostardas nitrogenadas Oxazafosforinas N-Metiltriazinas e melaminas Nitrosureias Sulfonatos alquílicos Aziridinas Sais de Platina Derivados da acridina Outros alquilantes
Antimetabolitos	Antifolatos Fluoropirimidinas Análogos da citidina Tiopurinas Análogos da adenosina Outros antimetabolitos
Derivados das plantas	Alcaloides da Vinca (<i>Vinca rosea</i>) Taxanos Epidofilotoxinas Inibidores da topoisomerase I
Derivados de culturas Microbianas	Antibióticos antraciclínicos Antibióticos antracenediona Antibióticos glicopeptídeo Antibióticos antineoplásicos enzimas

Alquilantes – São agentes ciclocelular específicos, como já vimos, tem indicação para grandes tumores com divisão lenta. Estes agentes provocam alterações nas cadeias de DNA, impedindo a sua replicação. ^(57, 58 e 59)

Antimetabolitos – Também são agentes ciclocelular específicos, são estruturalmente semelhantes aos metabolitos naturais, conseguindo desta forma, ocupar o lugar destes e desta forma impossibilitar algumas funções celulares. ^(57, 58 e 59)

Derivados de Plantas

Alcalóides da Vinca – estes agentes são isolados da planta *Vinca Rosea*, são específicos da Fase M, cristalizando as proteínas do feixe de microtúbulos. Em altas concentrações inibem a síntese de ácidos nucleicos e proteínas. ^(57, 58 e 59)

Epidofilotoxina – A podofilotoxina é extraída da planta Mandrágora. É um agente ciclocelular específico, exercendo a sua citotoxicidade ao nível dos microtúbulos do fuso acromático.

Taxanos – São agentes ciclocelular específicos da fase M. Actuam essencialmente a nível dos microtúbulos, promovendo anomalias na sua agregação. ^(57, 58 e 59)

Derivados de Culturas Microbianas

Antibióticos antineoplásicos – A acção desta classe pode ser ciclocelular específica como não específica. Estes agentes obtêm-se pela cultura de microorganismos. Estes fármacos inibem a síntese do DNA e RNA (Ácido Ribonucleico).

Do ponto de vista meramente exemplificativo a seguir, na **Fig. 2**, estão descritos os mecanismos de acção de alguns destes compostos.

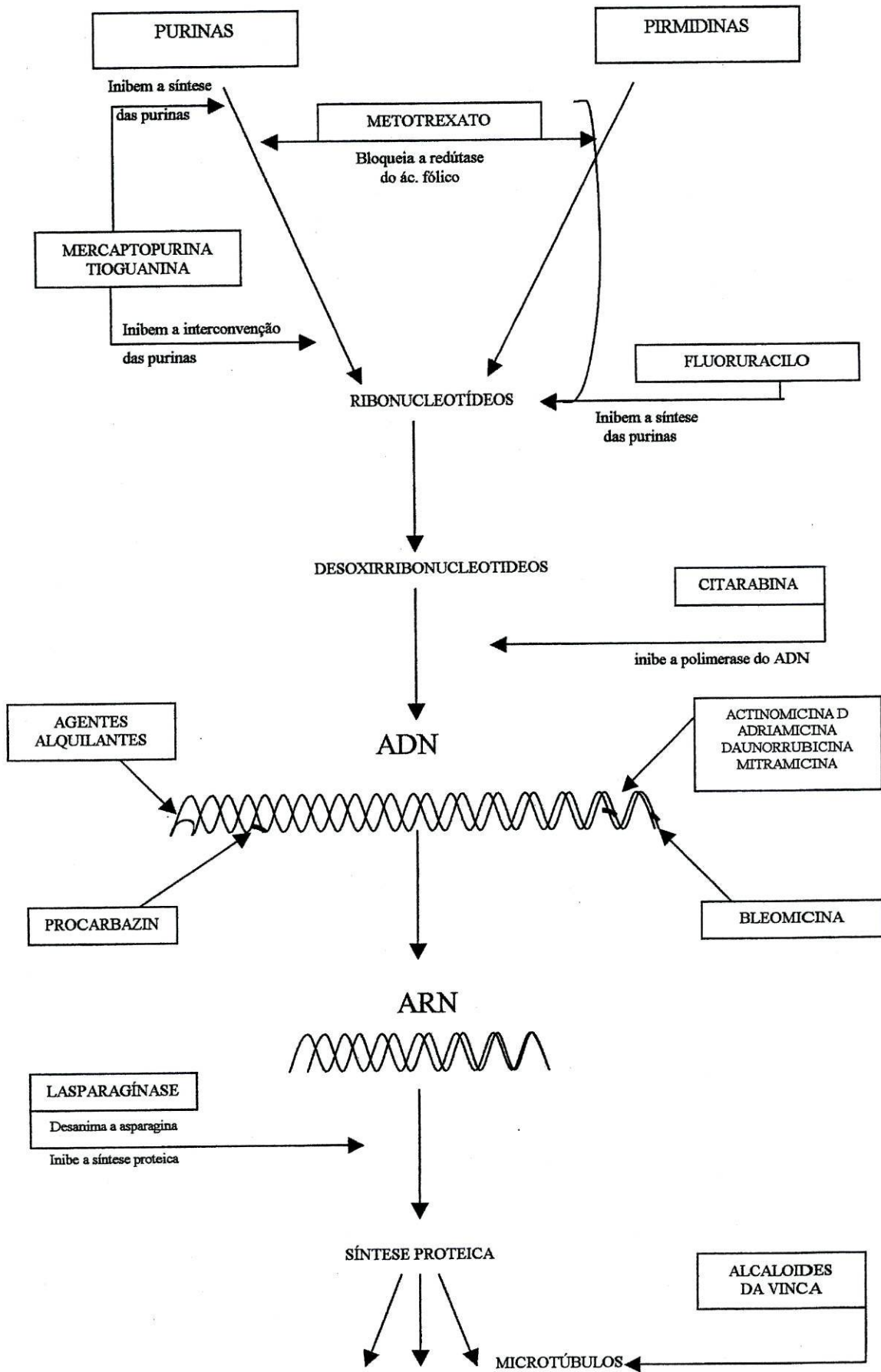


Figura 2 – Mecanismos de ação da quimioterapia, adaptados de BOGONHA *et al* (2001)

Orientações para os profissionais que manipulam quimioterapia

A prática corrente de preparação, armazenamento e administração da QT aos doentes com cancro, pode expôr os enfermeiros, farmacêuticos ou os médicos a níveis elevados deste tóxico. Através da utilização de equipamento de protecção colectiva e individual, a formação dos enfermeiros, o controlo dos riscos profissionais e do meio envolvente, será possível a adopção de boas práticas de higiene e segurança na manipulação de QT. Contribuindo assim para minimizar os efeitos genotóxicos, relativos a esta prática.

Os efeitos adversos da terapêutica citotóxica dependem das:

- Propriedades químicas das drogas;
- Susceptibilidade individual;
- Co-factores que poderão alterar a susceptibilidade individual, como os hábitos tabágicos, dietéticos e contacto com outros tóxicos;
- Número de exposições, magnitude da exposição e seu efeito acumulativo;
- Tipo de exposição (via de exposição e tipo de agente).

É do conhecimento geral que a terapêutica citotóxica pode provocar toxicidade aguda e toxicidade a longo prazo, que é manifestada através de sinais e sintomas que os profissionais podem apresentar (**Tabela II**).

Tabela II- Efeitos adversos resultantes da manipulação da terapêutica citotóxica in PAULINO *et al* (1998)

EFEITOS ADVERSOS	LOCAIS	SISTÉMICOS
AGUDOS	Dermatites (região dos punhos e espaço interdigital) Inflamação dos olhos e mucosas Hiperpigmentação Reacção alérgica	Alterações neurológicas Vertigens/ tonturas Náuseas, vômitos e dores abdominais Cefaleias Tosse Alópecia Prurido Mal Estar Coriza Rubor da Face Urticária
LONGO PRAZO		Carcinogénese Mutagénese Teratogénese

Orientações práticas para a manipulação da quimioterapia (42,43, 45, 46,48 ,49 e 61)

Relativamente à existência das normas de actuação na preparação de QT, estas são referidas na literatura, OSHA (Occupational Safety and Health Administration) (1986), GONÇALVES *et al* (1989), MAYER *et al* (1992) e . No entanto, só recentemente foi adoptada e apenas em alguns serviços. Este facto alerta-nos para as potenciais falhas na formação destes profissionais e consequentemente para a possibilidade de maior risco de exposição.

A QT pode ser preparada por farmacêuticos especializados, no entanto a nossa realidade é bem diferente são os enfermeiros que preparam e administram este tipo de tóxicos, em unidades de internamento ou em serviço de ambulatório, embora em áreas restritas para o efeito. Os enfermeiros quando são integrados nestes serviços, iniciam a sua aprendizagem pela observação dos profissionais com mais experiência e depois passam eles a manipular este tipo de drogas, sem saberem muitas vezes o risco a que estão expostos. Os manuais de boas práticas nos serviços, são inexistentes. Cabe a cada enfermeiro a sua preparação, informação e formação nesta área tão específica. Existem dois elementos essenciais para assegurar as práticas de trabalho:

- Formação e aprendizagem de todo Staff envolvido na manipulação de qualquer aspectos relacionado com a QT;
- Existência de câmara de fluxo laminar vertical, também designada por cabine de segurança biológica.

Muitas drogas citotóxicas, tem que ser manipuladas, transferidas ou diluídas antes de serem administradas aos pacientes, e mesmo que se tomem as medidas de protecção, existe sempre o risco de absorção do tóxico por inalação ou via dérmica. ⁽⁴⁹⁾ Exemplos desta ocorrência é quando os enfermeiros partem ampolas, espetam agulhas nos frascos de QT, expelem o ar de uma seringa contendo QT, ou quando transferem as drogas citotóxicas de uns frascos para outros. Todos estes procedimentos podem levar à formação de aerossóis. Portanto apenas os enfermeiros ou farmacêuticos com treino e conhecimento destas drogas devem preparar a QT, devendo o numero de profissionais expostos ser minimizado. No ANEXO A, encontram-se as recomendações da OSHA, sobre práticas seguras de manipulação da QT.

2 - Metodologia para avaliar a exposição e seus efeitos

Para caracterizar o risco de exposição a factores do ambiente é necessário conhecer a exposição ou seja analisar os meios de contacto do agente com o organismo e quantificar a “*dose*” que esse organismo recebe.

No caso da exposição profissional, a principal via de entrada da substância no organismo é a via inalatória sendo o risco profissional estimado através da concentração da substância no ar inalado, obtido pelo que se designa de monitorização ambiental.

No caso de substâncias químicas que exercem acção sistémica há também a possibilidade de complementar a informação obtida pela monitorização ambiental com a monitorização biológica.

A monitorização biológica, é um método que se baseia no doseamento da substância ou dos seus metabolitos (indicadores de dose) ou na determinação de alterações bioquímicas, celulares ou histológicas que estão relacionadas com a substância (indicadores de efeito) nos meios biológicos do indivíduo.⁽⁴⁾

De uma forma geral, a monitorização biológica revela portanto o nível de exposição à substância em estudo, tendo como vantagem o facto de ter em consideração as diferenças individuais da população para a absorção, biotransformação, distribuição e excreção.⁽⁴⁾

Desde a exposição até ao desenvolvimento de doença, clinicamente diagnosticada podemos referenciar vários tipos de indicadores biológicos. Na **Fig. 3** encontra-se representado a Toxicocinética das substâncias químicas e os procedimentos relativos á monitorização.

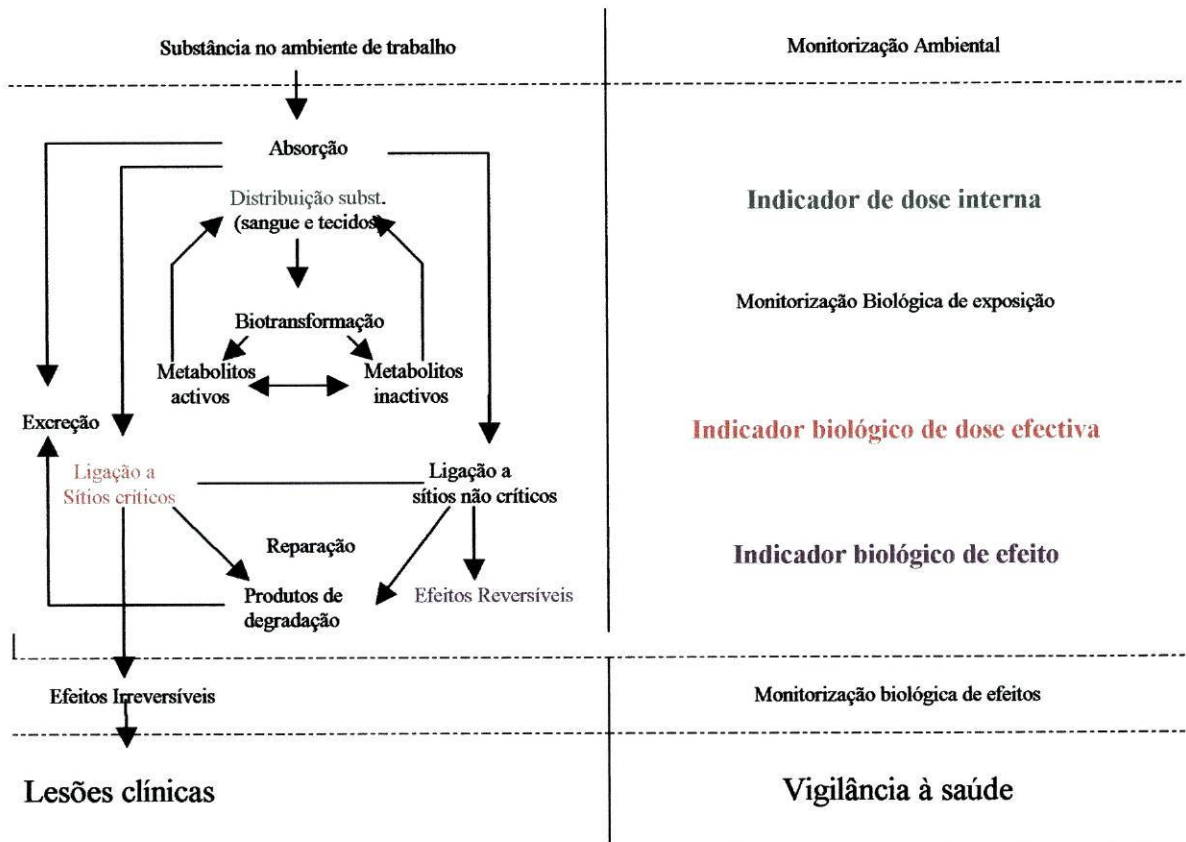


Figura 3– Toxicocinética das substâncias químicas e procedimentos de control por fase evolutiva, adaptado de Ferreira, (2000)

- O indicador de dose interna, caracteriza-se pela medição de substância tóxica ou seus metabolitos em meios biológicos.
- O indicador biológico de dose efectiva, dá-nos informação sobre a quantidade de substância tóxica que interage com o local alvo ao nível subcelular, nível celular ou tecidual.
- O indicador biológico de efeito, reflecte a interacção entre a substância tóxica e o organismo, indica as alterações bioquímicas resultantes dessa exposição. Este efeito biológico pode ser inicial ou ser efeito posterior como é o caso dos marcadores tumorais.

Na avaliação do risco de exposição, os indicadores biológicos constituem uma informação relevante que permite avaliar o risco para a saúde. Os meios biológicos mais utilizados, são o sangue, a urina e o ar expirado.⁽⁵¹⁾ Contudo também podem ser utilizados outros meios nomeadamente, fezes, cabelo, leite, sémen, suor, células exfoliativas e biópsias de tecidos adiposos.^(6 e 47)

Na **Fig. 4**, encontram-se os diferentes indicadores para avaliar a exposição a substâncias químicas genotóxicas

Dose ou efeito(s)	Método de avaliação	
Dose externa	Monitorização do ambiente	
Dose interna	Produtos químicos ou metabolitos em espécimes humanos Mutagenicidade na urina Tioéteres na urina	
Dose biológica efectiva	Ligação proteicas Ligação de ADN Produtos de excisão de ADN	
Efeitos biológicos iniciais	Mutações genéticas Aberrações cromossomáticas Trocas de cromatídeos irmãos Micronúcleos Sínteses não planeadas do ADN Mutações genéticas Aberrações cromossómicas Estruturais e numéricas	em células somáticas em células germinais
Efeitos posteriores	Marcadores tumorais, citologia exfoliativa	
Manifestações clínicas	Cancro, deficiências hereditárias, malformações, Abortos espontâneos e outras perturbações da função reprodutiva	

Figura 4– Métodos de avaliação da exposição a produtos químicos genotóxicos, adaptado de relatório EUR 11659 PT (1989)

• **Os efeitos genotóxicos**

As exposições de longa duração com absorção de pequenas doses de tóxico que se repetem, constituem a situação da exposição dos profissionais de enfermagem aos quimioterápicos. Como já foi referido as substâncias utilizadas têm efeito na célula manifestando-se a longo prazo com alterações diversas na sua estrutura.

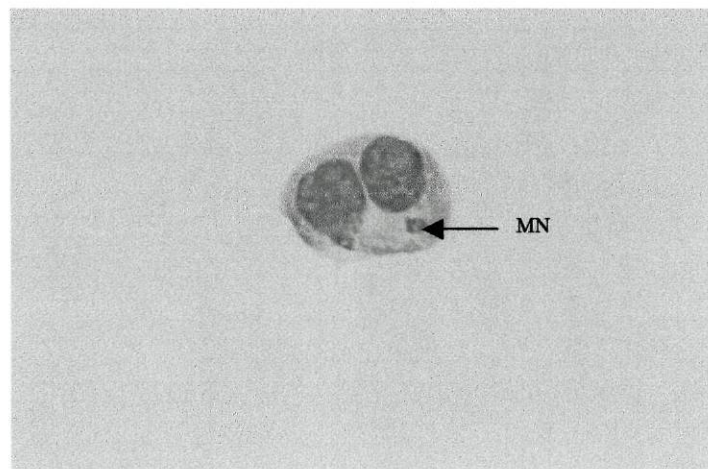
Podemos afirmar que a mutagénese é a capacidade dos agentes químicos induzirem alterações no material genético existente nas células. Alterações estas, que são

Monitorização Biológica da exposição a quimioterápicos em profissionais de enfermagem transmitidas durante a divisão celular, às linhagens descendentes. ⁽⁵²⁾ As mutações ocorridas nas células germinativas conduzem a alteração do DNA dos gâmetas, nas células somáticas, estas podem conduzir a morte celular ou caso não ocorra reparação, á transmissão de um defeito genético. ⁽⁵²⁾

A análise dos efeitos genotóxicos da exposição profissional pode ser feita através de observações citogenéticas em células somáticas humanas, onde podem ser detectados danos visíveis no material genético a nível microscópico. Entre as análises citogenéticas que podem dar alguma ideia destes efeitos a frequência de micronúcleos (MN), aberrações cromossômicas (CA) e troca de cromátides irmãos (SCE) como as que melhor têm demonstrado os efeitos desta exposição Ocupacional. ^(6 e47) Entre estas análises destacam – se a frequência de micronúcleos.

- **Análise de micronúcleos (MN), em linfócitos de sangue periférico**

Os micronúcleos são corpos contendo cromatina que representam fragmentos de cromossomas ou cromossomas completos que não são incorporados no núcleo durante a mitose. Assim os micronúcleos, são usados como indicadores de alterações nos cromossomas. A formação de MN é induzida por substâncias que causam quebra nos cromossomas (clastogénicas) e também por agentes que afectam o fuso mitótico (aneugénicas). ⁽⁶⁾



FÍGURA 5 – Micronúcleo (MN), presente em linfócitos de sangue periférico.

Vários estudos sobre diferentes métodos de monitorização da exposição a drogas citotóxicas têm mostrado vantagens e desvantagens. ^(26,27,31,34,53 e 54)

Relativamente á determinação da frequência de micronúcleos, podemos dizer que esta apresenta como vantagens:

- Vasta aplicabilidade a vários tipos celulares;
- Detecção simultânea dos cromossomas e das mutações no genoma;
- Diferenciação entre as células aneugénicas e clastogénicas;
- Possível detecção de células em apoptose ou necrose;
- Teste relativamente rápido;
- Simplicidade laboratorial;
- Baixos custos e com poder estatístico.

Como desvantagens apresenta:

- Não permitir a detecção de todas as aberrações estruturais cromossómicas apenas as existentes nos fragmentos acêntricos;
- Necessitar de estimulação do processo de divisão celular.

Sendo proposto como método de quantificação dos danos a nível cromossómico durante o processo de mitose, é um indicador biológico de efeito. ⁽⁶⁾ Este teste revelou-se assim adequado, como instrumento de monitorização biológica, para avaliação de efeitos genotóxico em tecidos humanos, como a série linfocitária, fibroblastos e ainda as células da mucosa oral. ⁽⁶⁾ As principais vantagens deste método é a rapidez e a facilidade de contagem dos efeitos genotóxicos.

Face ao descrito neste estudo utilizamos a frequência de micronúcleos, para detecção de potenciais efeitos genotóxicos resultantes da exposição à QT.

3 – Material e Método

3.1 – População estudada

Realizou-se um estudo Caso-Control, baseado numa amostragem aleatória de enfermeiros num Hospital Oncológico Português que pertencem ao grupo Exposto (n=26) contrastados com um grupo de enfermeiros/técnicos de saúde que nunca manipularam QT, constituindo o grupo Controle (n=26).

A todos os participantes foi apresentado o protocolo do projecto e solicitado o consentimento informado.

3.2 – Metodologia

3.2.1- Recolha de informação

O instrumento de colheita de dados utilizado foi um inquérito, adaptado do utilizado no Centro de Saúde Ambiental e Ocupacional – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, delegação do Porto (ANEXO B). Este, tinha por fim recolher informações sobre características demográficas, estilos de vida, hábitos nocivos, história clínica e profissão. Para o grupo exposto, introduziram-se questões relativas à utilização de material de protecção individual, anos de exposição a QT, duração da exposição e agentes quimioterápicos mais manipulados. Para análise de micronúcleos (MN), foram colhidas amostras de sangue a todos os sujeitos do nosso universo experimental. Foi colhido de manhã, por punção venosa em tubos com heparina sódica.

3.2.2 - Procedimento laboratorial

A determinação de MN foi efectuada com recurso ao método validado no laboratório de Toxicologia do Centro de Saúde Ambiental e Ocupacional do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, delegação do Porto.

Para a determinação dos MN, foram contadas 1000 células por lamina, englobando mononucleados, binucleados, polinucleados com ou sem micronúcleos.

Para a determinação da frequência dos MN, foram adoptados os critérios de FENECH *et al*, 1996:

- Diâmetro do MN inferior a 1/3 do núcleo principal;
- Mesma afinidade para a coloração que o núcleo principal;
- Inexistência de pontes nucleoplasmicas;
- Formação de uma estrutura distinta e limitada do núcleo.

A tubos de ensaio contendo 4,5 ml de meio de cultura *nutriente mixture F-10 HAM* (Sigma) suplementado com mistura de antibióticos (Estreptomicina e Penicilina), heparina sódica injectável, L- Glutamina e Fetal Bovine Sorum (FBS) adicionado 80 µl de fitohemaglutinina (Sigma) e 0,5 ml de amostra biológica (sangue periférico).

Após 44 horas de cultura, a 37°C é adicionado Citocalasina B, para obter uma concentração final 6 µg/ l, de modo a obter células binucleadas. A incubação decorreu até às 72 horas, sendo então a cultura centrifugada (10 minutos a 1000 rpm).

A *pellet* foi ressuspensa em solução de lavagem, meio de cultura RPMI (Sigma) (PH 7,2) suplementado com Fetal Bovine Sorum (FBS) 2%. Após duas lavagens intercaladas com centrifugação, 1000 rpm durante 7 minutos, ressuspendeu-se novamente com 5 ml solução de choque osmótico, solução de água destilada: RPMI e 2% FBS na proporção de 4:1. De seguida foi novamente centrifugado a 1000 rpm durante 5 minutos.

Por fim, despreza-se o sobrenadante e da suspensão celular que é obtida realizaram-se esfregaços. Após 24 horas, as lâminas com esfregaço são fixadas com solução Metanol e Ácido Acético (na proporção de 3:1) são colocadas a secar na horizontal pelo menos 24 horas. Após foram coradas com Giemsa 4% (Sigma) em tampão fosfato (PH 6,8), voltando a secar novamente 24 horas mas agora na posição vertical. No final procedeu-se á montagem com Entellan (Leica). As lâminas foram observadas no microscópio NYKON (ECLIPSON E400) com uma ampliação 125 X para focagem e para observação e contagem de micronúcleos utiliza-se uma ampliação 500 X.

3.3 - Análise estatística

Relativamente ao “*software*” utilizado recorreu-se ao programa estatístico S-PLUS.

A escolha do modelo estatístico utilizado - Regressão de Poisson, atendeu a que a nossa variável independente é uma variável de contagem e portanto uma variável discreta que assume apenas valores inteiros não negativos. Quando se deseja estudar a relação desta variável com variáveis explicativas, pode-se utilizar o modelo de Regressão de Poisson, que pertence á classe especial de modelos lineares generalizados.⁽⁶²⁾

4 – Resultados

4.1 - Caracterização dos grupos controle / exposto

O grupo exposto é constituído por 26 enfermeiras que manuseiam diariamente QT num hospital Oncológico, o grupo controle é constituído por 21 enfermeiras exercendo funções na área da docência, 4 técnicos de saúde e 1 com outra formação (administrativo). Este grupo nunca manipulou QT nem material radioactivo.

Da caracterização e comparação dos dois grupos foram obtidos os seguintes dados:

- **Sexo**

Todos os elementos constituintes de ambas as amostras são do sexo feminino e de raça caucasiana.

- **Idade**

Em relação á idade, nos dados dos dois grupos observou-se a seguinte diferença: a distribuição da idade dos indivíduos não expostos a QT está próxima de ser uniforme, apenas se destacando pelo reduzido número de indivíduos as classes entre 35 e 40 anos e entre 55 e 60 anos. Pelo contrário, a distribuição da idade dos indivíduos expostos é claramente assimétrica positiva, o que significa que esta amostra é maioritariamente composta por pessoas mais jovens, diminuindo o número de observações à medida que se considera idades mais altas. É de notar mesmo a especial importância das classes entre 20 e 25 anos e entre 25 e 30 anos, verificando-se que a quase totalidade dos indivíduos tem idade entre 20 e 40 anos, como se pode verificar na figura seguinte.

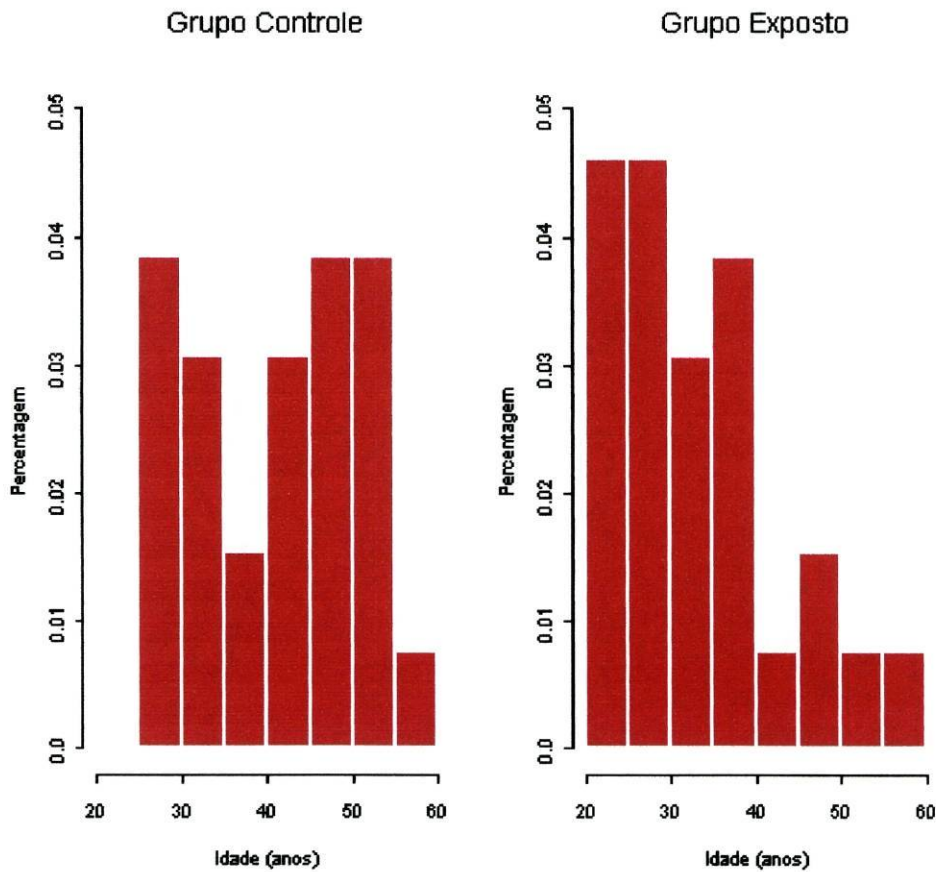


Figura 6 - Histograma da idade de ambos os grupos

A Tabela III resume as principais características da idade dos indivíduos inquiridas (com excepção do coeficiente de variação, os valores estão expressos em anos).

Coeficientes	Amostra	
	Grupo Controle	Grupo Exposto
Mínimo	27	22
Máximo	56	57
Média	41.50	33.73
1º Quartil	32.50	27
Mediana	42	32
3º Quartil	47.75	36
Variância	92.42	89.72
Desvio padrão	9.61	9.47
Coeficiente de variação	23.2%	28.1%

No que respeita aos indivíduos não expostos, a idade média é de 41.5 anos, sendo a mediana de 42 anos. Note-se que o 1º quartil é apenas de 32.5 anos, enquanto o 3º quartil é de quase 48 anos, o que revela que é necessária uma diferença de apenas 15 anos para abranger a metade central das observações. É curioso observar ainda que a mediana se encontra muito próxima do ponto médio entre o 1º e o 3º quartis, reflectindo a quase uniformidade da distribuição. Note-se que a distância entre o mínimo e o 1º quartil, correspondendo aos 25% de observações mais baixas, é de apenas 5.5 anos (27 para 32.5 anos), sendo a distância entre o 3º quartil e o máximo de 8.25 anos (47.75 para 56 anos), o que revela uma significativa concentração de idades entre o 1º e o 3º quartis e em torno do centro de gravidade de 42 anos. Em consequência, a dispersão das idades é bastante baixa, o que é demonstrado pelo coeficiente de variação. A distribuição das idades dos indivíduos sujeitos à exposição é substancialmente diferente, apresentando valores inferiores – por exemplo, a média é cerca de 34 anos e a mediana de 32 anos. Assim, a grande concentração das observações na metade inferior da distribuição é bem visível – por exemplo, a amplitude entre o 1º e o 3º quartis é apenas de 9 anos (27 para 36 anos), sendo a diferença entre o 3º quartil e o máximo muito superior, atingindo 21 anos (36 para 57 anos). A dispersão também é baixa, conforme é evidenciado pelo coeficiente de variação, embora seja um pouco superior à distribuição dos indivíduos não expostos, devido à existência de mais observações na metade superior, ou seja, mais afastadas do centro.

O diagrama extremos-e-quartis seguinte, **Fig. 7**, mostra especialmente bem as diferenças entre as duas distribuições.

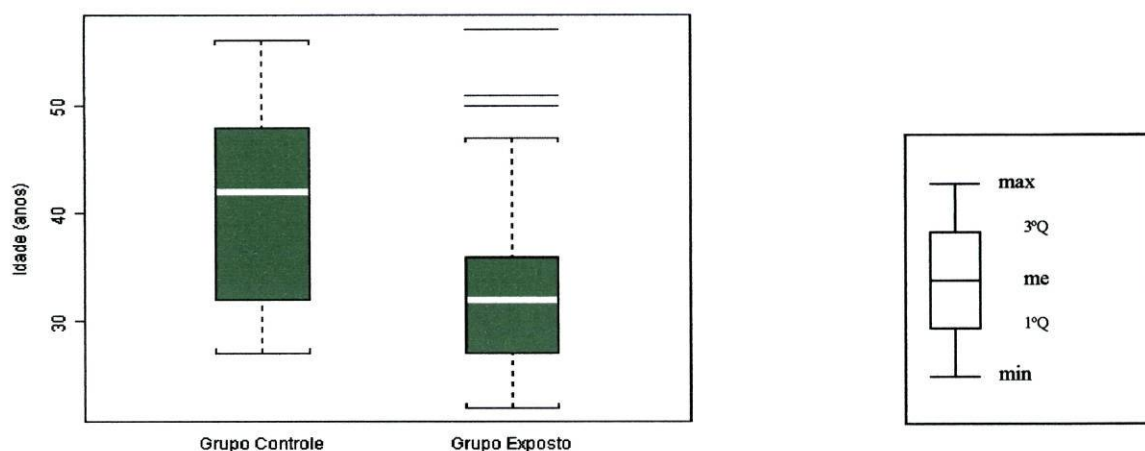


Figura 7 - Diagrama extremos-e-quartis da idade de ambos os grupos

- **Hábitos nocivos**

Álcool

No grupo de controle, a grande maioria dos indivíduos (76.9%) não consomem álcool e no grupo das enfermeiras expostas é mesmo a totalidade, não sendo este factor relevante para a análise.

Tabaco

Relativamente aos hábitos tabágicos, distinguimos três classes: os fumadores, os ex-fumadores e os não fumadores.

Os critérios utilizados para ex-fumadores foi ter deixado de fumar pelo menos há 3 anos, os fumadores fumarem pelo menos há 1 ano e os não-fumadores nunca terem fumado. Assim, no grupo de controle, 4 indivíduos são actualmente fumadores (15.4%), 5 são ex-fumadores (19.2%), e 17 são não fumadores (65.4%). Verifica-se portanto preponderância dos indivíduos que não são actualmente fumadores (84.6%). No grupo exposto, 4 são actualmente fumadores (15.4%), 1 é ex-fumador (3.8%), e 21 são não fumadores (80.8%). Neste grupo, a quase totalidade das enfermeiras (96.2%) é actualmente não fumador. Como podemos verificar na tabela seguinte:

Tabela IV – Hábitos tabágicos em ambos os grupos

Hábitos Tabágicos	Grupo Controle	Grupo Exposto
Não Fumadores	17	21
Fumadores	4	4
Ex-Fumadores	5	1

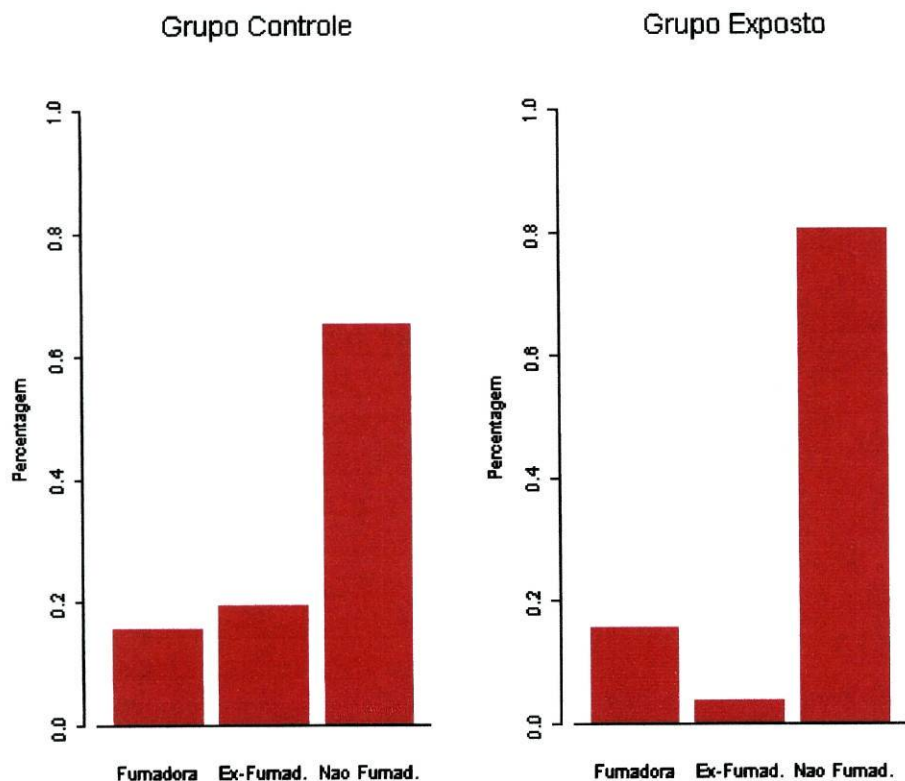


Figura 8 - Hábitos tabágicos em ambos os grupos

Relativamente aos fumadores, analisamos ainda há quanto tempo o são e o número de cigarros que fumam diariamente.

Os valores encontrados para o número de anos de fumo foram 7, 15, 15 e 35 para os indivíduos não expostos, e 22, 22, 24 e 30 para os expostos, o que revela que se trata de fumadores de longa data.

O número de cigarros que estes indivíduos fumam diariamente é 8, 10, 20, e 20 para o primeiro grupo e 3, 10, 14 e 20 para o segundo.

Quanto ao fumo passivo, o critério utilizado foi ter contacto regular durante 2 ou mais horas por dia com fumadores, observando-se que existem em ambos os grupos 17 pessoas nestas condições, o que corresponde a 65.4%. Podemos assim admitir, que em relação aos dois grupos temos hábitos tabágicos semelhantes. Relevante ainda seria analisar a influencia do fumo passivo no numero de MN, no entanto a informação recolhida não permite uma analise consistente sobre o tipo de exposição e intensidade da mesma, pelo que esta variável não teve interesse para o nosso estudo.

- **Estilos de vida**

Relativamente à área de residência todos os elementos, quer o grupo exposto quer o grupo de controlo pertenciam à zona do grande Porto.

Quanto às habilitações académicas e estilos de vida verifica-se que ambos os grupos são homogéneos.

- **História profissional**

No que diz respeito ao local de trabalho este foi previamente seleccionado na definição dos dois grupos.

Quanto ao tempo de serviço na profissão, as conclusões anteriores relativamente à idade da amostra são corroboradas neste item. Com efeito, a **Tabela V**, mostra que o tempo de serviço dos indivíduos do grupo de controlo é geralmente superior ao dos indivíduos expostos – por exemplo, a média daquelas não está longe do dobro da média destas, registando-se o mesmo fenómeno com as outras medidas de localização.

Tabela V- Caracterização do Tempo de Serviço

Coeficientes	Amostra	
	Grupo Controle	Grupo Exposto
Mínimo	1	1
Máximo	34	25
Média	17.96	9.73
1º Quartil	9	5
Mediana	17.50	8.50
3º Quartil	26.25	14
Variância	96.44	50.60
Desvio padrão	9.82	7.11
Coeficiente de variação	54.7%	73.1%

O diagrama extremos-e-quartis, **Figura 9** ilustra muito bem as características acima referidas: observa-se claramente que a distribuição dos indivíduos expostos se concentra em valores mais baixos e que o tempo de serviço da população não exposta se encontra quase uniformemente distribuído.

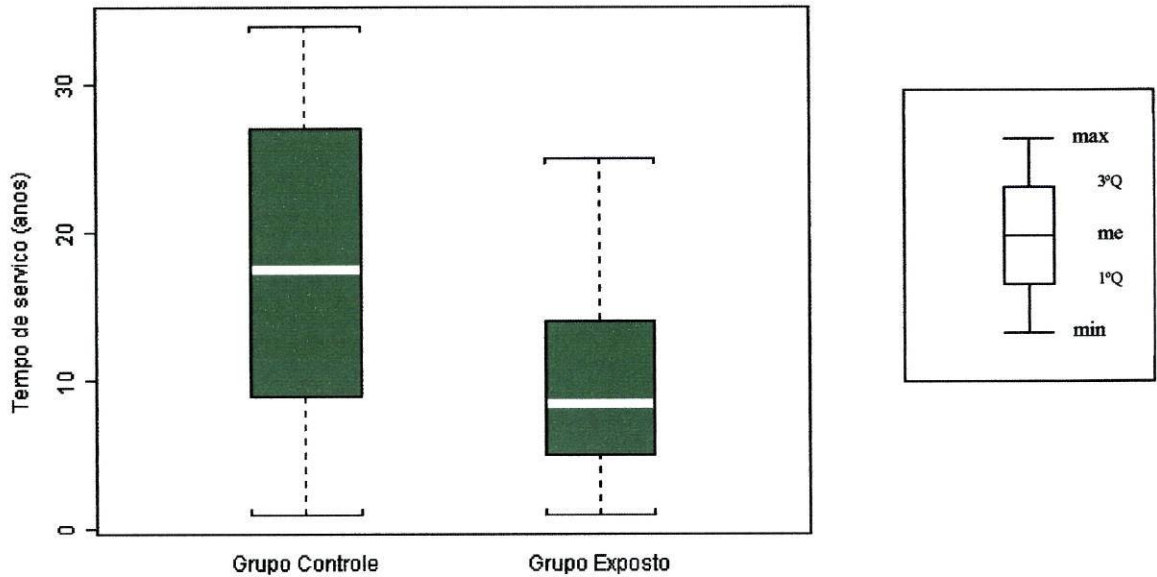


Figura 9 - Diagrama extremos-e-quartis do tempo de serviço

- **História clínica**

Relativamente à história clínica dos indivíduos inquiridos, foi observado que no grupo controle a incidência de doenças foi de 19.2% , (três casos de hepatite, um de hipertensão arterial e um de asma), no grupo exposto a incidência de doenças foi de 23.1% (um caso de tuberculose pulmonar, um de hipertiroidismo, um de gastrite, um de pneumonia, um de sarcoidose, um de hipertensão arterial e um não especificado).

Em relação ao estado de saúde verificou-se que ambos os grupos referiram ser saudáveis e que quanto à toma de medicação, verificou-se que ocorria em 26.9% dos casos em ambos os grupos. Sendo interessante de notar 7 casos no grupo controle e 7 casos no

Monitorização Biológica da exposição a quimioterápicos em profissionais de enfermagem
grupo exposto. Conclui-se assim que ambos os grupos são homogéneos para esta variável também.

4.2 – Caracterização do grupo exposto

Quanto à análise da informação recolhida no grupo exposto, os dados obtidos foram os seguintes:

- **Anos de trabalho com quimioterapia**

A exposição à QT é o principal elemento caracterizador e distintivo do grupo exposto, existindo diversas questões que importaram analisar e que são fundamentais no conjunto deste grupo de indivíduos.

Um factor importante é há quanto tempo os indivíduos do grupo exposto trabalhavam com QT, observando-se que a maior parte apresenta valores baixos ou intermédios, ou seja, não trabalhavam com QT há muitos anos. Com efeito, a média é de cerca de 7 anos e a mediana de 6 anos, sendo o 3º quartil (75% das observações) de 13.5 anos.

No entanto, note-se que a dispersão é muito elevada (coeficiente de variação de 88.4%) devido ao facto de existirem algumas pessoas com muitos anos de manipulação de QT. Com efeito, existe um número significativo de pessoas com um número de anos de QT entre 20 e 25 anos (os valores da tabela VI estão em anos):

Tabela VI - Caracterização dos anos de trabalho com quimioterapia

Coeficientes	Anos de quimioterapia
Mínimo	0.50
Máximo	25
Média	7.71
1º Quartil	1.25
Mediana	6
3º Quartil	13.50
Variância	46.48
Desvio padrão	6.82
Coeficiente de variação	88.4%

O histograma e o diagrama extremos-e-quartis seguintes mostram claramente o que acabou de ser descrito, ou seja, a grande maioria dos indivíduos manipula QT há menos

de 15 anos, com preponderância dos valores baixos, havendo ainda um grupo significativo entre os 20 e 25 anos.

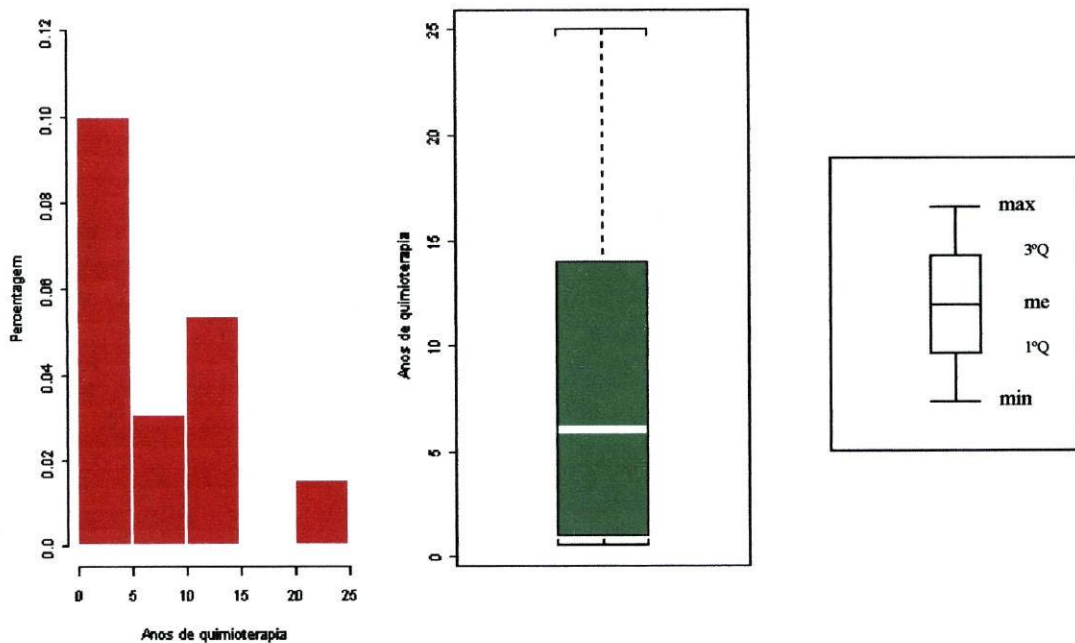


Figura 10 e 11 - Histograma dos anos de trabalho com quimioterapia e diagrama extremos-e-quartis dos anos de trabalho com quimioterapia

- **Duração da exposição**

A duração da exposição à QT foi obviamente um factor crucial na análise, detectando-se duas classes: 35 horas e superior a 35 horas até 42 horas semanais. Registaram-se 11 pessoas (42.3%) na primeira classe e 15 pessoas (57.7%) na segunda.

- **Manipulação de quimioterapia**

Além das variáveis anteriores, as condições de manipulação de QT foram também factores a considerar na análise.

Assim, os indivíduos expostos foram questionados sobre se têm informação suficiente sobre QT, registando-se que apenas um respondeu negativamente.

A questão seguinte, incidia sobre os cuidados mais importantes na manipulação da QT que estes indivíduos costumam adoptar, a saber: luvas apropriadas, bata, preparação da

QT em câmara de fluxo laminar, máscara, depósito dos resíduos em contentor apropriado, evitar extravasamento do produto, fluídos corporais, mudança de luvas de hora a hora quando na câmara de fluxo laminar, não comer na sala de preparação da QT. A **Tabela VII** mostra o número de vezes que os diferentes cuidados são adoptados (relembre-se que este grupo é composto por 26 enfermeiras). É importante notar que, um mesmo indivíduo adopta vários cuidados.

Tabela VII – Cuidados na manipulação de quimioterapia

Cuidados	Número de Ocorrências
Preparação em fluxo lâminar	26
Luvas apropriadas	26
Bata	21
Máscara	20
Evitar extravasamento	8
Depósito de resíduos	5
Mudança de luvas hora a hora	1
Fluídos corporais	1
Não comer na sala de preparação	1

É bem claro que os cuidados mais básicos (preparação da QT em fluxo laminar, luvas apropriadas, bata e máscara) são adoptados pela maioria do grupo exposto, o que seria de esperar, não deixando mesmo assim de ser surpreendente que 5 enfermeiras não usem bata e 6 não usem máscara. É ainda de notar que muito poucas enfermeiras adoptam os outros cuidados considerados, o que é um aspecto negativo e que contraria as normas recomendadas pela OSHA, como já mencionamos.

Em terceiro lugar, estes indivíduos foram questionados sobre o cumprimento por parte do serviço (local de trabalho) das normas de segurança relativas à manipulação de QT, registando-se que menos de metade (46.2%) respondeu afirmativamente, o que não deixa de ser preocupante.

- **Sintomatologia associada**

Estes indivíduos foram também questionados sobre, após manipular QT alguma vez sentiram sintomas, tendo sido referidos os seguintes: cefaleias, irritação da pele, prurido, náuseas e vômitos, irritação ocular, tosse, sabor metálico, rubor no rosto, garganta arranhada, secura da boca, alteração do paladar, expectoração na semana de utilização da câmara de fluxo laminar, calor intenso e alergia nas mãos. A **Tabela VIII** mostra o número de ocorrências dos diferentes sintomas. É importante notar que estes sintomas não são mutuamente exclusivos, isto é, o mesmo indivíduos pode sentir vários sintomas.

Tabela VIII – Ocorrência de sintomas

Sintomas	Número de Ocorrências
Garganta arranhada	15
Irritação ocular	10
Cefaleias	8
Alergia nas mãos	8
Calor intenso	7
Irritação da pele	6
Tosse	6
Secura da boca	3
Prurido	2
Sabor metálico	2
Rubor no rosto	1
Náuseas e vômitos	1
Alteração no paladar	1
Expectoração	1

Verificou-se assim que a garganta arranhada é o sintoma mais frequente, seguido da irritação ocular, após a qual existe um grupo de sintomas composto por cefaleias, alergia nas mãos, calor intenso, irritação da pele e tosse com a mesma importância. Portanto, os sintomas mais frequentes verificam-se ao nível da boca, da garganta, dos olhos e da pele. O que seria de esperar, pelas vias de absorção dos citotóxicos. Note-se que não houve nenhum indivíduo que não manifesta-se sintomatologia. Alguns indivíduos sentiram mais do que um sintoma, mostrando-se na **Tabela IX** o número de enfermeiras conforme o número de sintomas que referiram.

Tabela IX– Distribuição do numero de sintomas por enfermeiras

Número de Sintomas	Número de Enfermeiras
1 sintoma	7
2 sintomas	12
3 sintomas	3
4 sintomas	2
5 sintomas	2

Verificou-se que a maior parte das enfermeiras acusou apenas um ou dois sintomas, sendo muito reduzido o número de pessoas com três ou mais sintomas.

Na última questão, as enfermeiras indicaram os agentes quimioterápicos que manipularam mais frequentemente, tendo-se observado: MTX, Ciclofosfamida, Cisplatinum, 5-FU, Citarabina, Etoposideo (VP16), Taxol, Adriamicina, Ifosfamida, Dacarbazina, Idarrubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Vincristina, Irinotecan, Mitoxantrone, Bleomicina. Tenha-se presente que um indivíduo pode manipular mais do que um agente ao mesmo tempo. A **Tabela X** mostra o número de enfermeiras que manipulam os diferentes agentes.

Tabela X – Manipulação de agentes quimioterápicos pelos enfermeiros

Agente	Número de Enfermeiras
Ciclofosfamida	17
Etoposideo (VP16)	16
MTX	16
Cisplatinum	13
Citarabina	12
5-FU	11
Taxol	10
Adriamicina	8
Doxorubicina	5
Epirubicina	4
Idarrubicina	4
Ifosfamida	4
Dacarbazina	3
Vincristina	2
Bleomicina	1
Irinotecan	1
Mitoxantrone	1

Concluiu-se que há um grupo de agentes mais manipulados como a Ciclofosfamida, o Etoposideo (VP16) e o MTX, logo seguido de um outro grupo que inclui o Cisplatinum, a

Citarabina, o 5-FU e o Taxol. Os outros são menos manipulados, embora ainda se verifique uma utilização significativa da Adriamicina e da Doxorubicina. Os agentes quimioterápicos encontrados podem também ser agrupados de acordo com a classe a que pertencem, como vemos na **Tabela XI**.

Tabela XI – Classificação dos agentes quimioterápicos referidos pelos enfermeiros

Agente	Classe
Ciclofosfamida Cisplatinum Ifosfamida Dacarbazina	Alquilantes
MTX 5-FU Citarabina	Antimetabolitos
Etoposideo (VP16) Taxol Irinotecan Vincristina	Derivados de Plantas
Idarrubicina Doxorubicina Adriamicina Epirubicina Mitoxantrone Bleomicina	Derivados de Culturas Microbianas

De acordo com esta classificação, a distribuição do número de enfermeiras que manipulam os diversos grupos é dada na **Tabela XII**:

Tabela XII – Manipulação dos quimioterápicos por classes

Classes	Número de Utilizações
Antimetabolitos	39
Alquilantes	37
Derivados de Plantas	29
Derivados de Culturas Microbianas	23

Concluiu-se que os Antimetabolitos e os Alquilantes são as classes mais utilizados, seguindo-se o dos Derivados de Plantas e só depois o dos Derivados de Culturas Microbianas

Finalmente, não pareceu existir nenhuma relação definida entre as classes de agentes manipulados e os sintomas sentidos, isto é, um determinado agente pode provocar vários sintomas ou um determinado sintoma pode ser provocado por vários agentes quimioterápicos. Investigou-se ainda a existência de associação entre o número de MN e os sintomas sentidos pelas enfermeiras após a manipulação de QT. Para este efeito, como

se trata de dados multivariados e, portanto, de difícil representação gráfica, optou-se por construir uma tabela onde o número de micronúcleos se encontra ordenado por ordem decrescente e se indica os sintomas sentidos por cada um dos indivíduos correspondentes a cada número de micronúcleos. Assim, numerou-se os sintomas de acordo com a **Tabela XIII**:

Tabela XIII– Numeração dos sintomas

Sintoma	Numeração
Cefaleias	1
Irritação da pele	2
Prurido	3
Náuseas e vômitos	4
Irritação ocular	5
Tosse	6
Sabor metálico	7
Rubor no rosto	8
Garganta arranhada	9
Secura da boca	10
Alteração no paladar	11
Expectoração	12
Calor intenso	13
Alergia das mãos	14

A **Tabela XIV** mostra o número de micronúcleos de cada indivíduo e os respectivos sintomas numerados de acordo com a tabela acima. Por exemplo, a segunda enfermeira que acusou um número de micronúcleos de 9, sentiu os sintomas de irritação da pele (sintoma 2) e garganta arranhada (sintoma 9). A leitura da tabela permite concluir que não existe nenhum padrão de comportamento dos dados, ou seja, não é possível associar nenhum sintoma em especial a valores altos, ou a valores intermédios ou a valores baixos do número de micronúcleos. Por outras palavras, podemos afirmar que um determinado sintoma pode aparecer associado a qualquer valor do número de micronúcleos – os sintomas cefaleias (sintoma 1), irritação ocular (sintoma 5) e garganta arranhada (sintoma 9) constituem excelentes exemplos.

Tabela XIV – Sintomas associados ao numero de micronúcleos

N.º de MN	NÚMERO DE SINTOMAS									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9	1				5	6	7	8		
9		2							9	
8						6				
6	1				5	6				
6	1			4						13
6								9	10	
5										12
4	1	2				6				
4		2								
4		2	3		5					
4		2						9		
3					5					
3	1									
3	1									
3								9	10	
3					5			9		
2					5			9		
2	1					6				
2										14
1								9		
1			3		5					
1	1	2			5	6		9		
0					5					
0								9		
0					5			9		
0								9		

Finalmente, investigou-se ainda a eventual existência de relação entre o número de micronúcleos e os agentes quimioterápicos manipulados. Para este efeito, utilizaram-se as classes de agentes já definidas acima, tendo-se concluído que não existe qualquer associação, pois os agentes pertencentes às quatro classes são utilizados pela generalidade das enfermeiras, qualquer que seja o seu número de micronúcleos.

4.3 - Efeitos genotóxicos

4.3.1 - Análise global dos resultados

Em primeiro lugar, procedemos a uma comparação exploratória do número de micronúcleos nas duas amostras. As diferenças são claras: o grupo de controle apresenta valores substancialmente inferiores aos do grupo exposto – por exemplo, o máximo do grupo de controle é apenas de 6 micronúcleos, enquanto o do grupo exposto é de 9 micronúcleos; a mediana deste grupo é o dobro da mediana daquele grupo, como verificamos na **Tabela XV**.

Tabela XV – Caracterização do número de micronúcleos

Coeficientes	Amostra	
	Grupo Controle	Grupo Exposto
Mínimo	0	0
Máximo	6	9
Média	2.04	3.42
1º Quartil	1	1.25
Mediana	1.50	3
3º Quartil	3	4.75
Variância	3.40	7.13
Desvio padrão	1.84	2.67
Coeficiente de variação	90.4%	78.03%

O histograma seguinte ilustra muito bem as diferenças – verifica-se que a distribuição do grupo de controle está concentrada em valores inferiores aos da distribuição do grupo exposto. Em particular, observa-se que metade das pessoas do grupo de controle têm 0 ou 1 micronúcleos. Além disso, o histograma exhibe em ambos os grupos uma assimetria positiva pronunciada, o que significa que a maior parte das observações se concentra nos valores baixos, diminuindo a frequência das observações à medida que se considera valores mais elevados (este comportamento é mais marcado para o grupo de controle).

Simultaneamente, apresenta também uma longa aba direita, evidenciando uma grande amplitude das observações, ou seja, existem valores muito elevados em comparação com os mais baixos, mas assumindo frequências inferiores. Estas duas características são típicas de dados de contagem, em que se enquadra a variável em análise, ou seja, o número de micronúcleos por cada mil células.

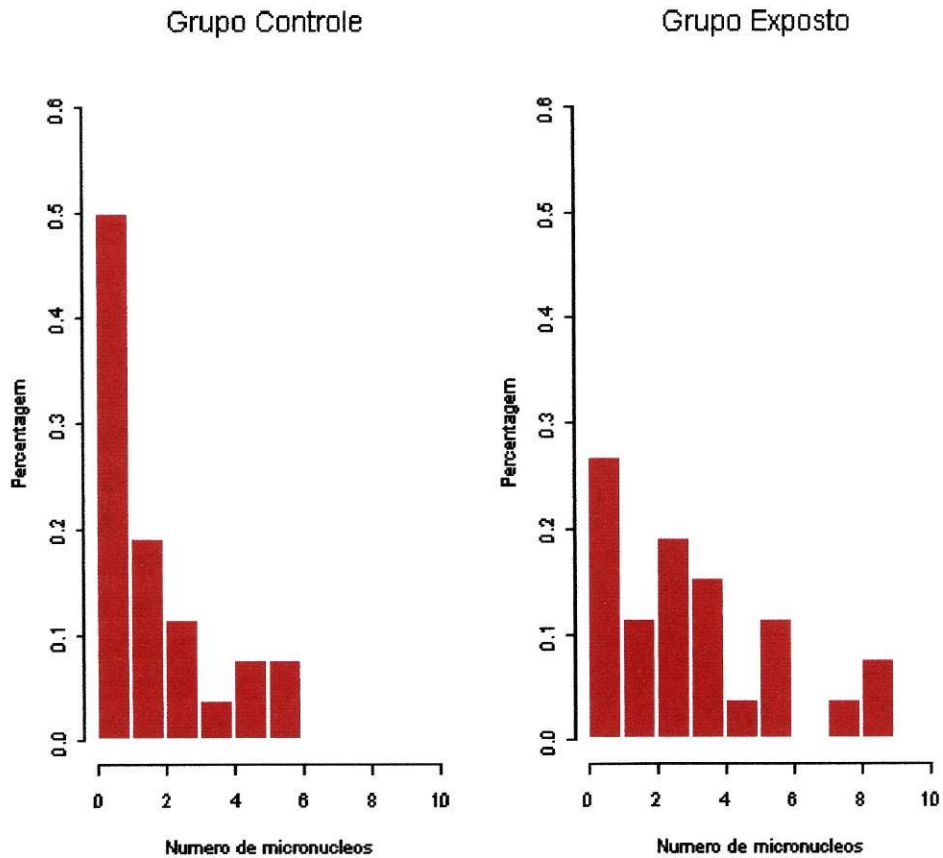


Figura 12 - Histograma do número de micronúcleos presente em ambos os grupos

Estas conclusões são ainda confirmadas pelo diagrama extremos-e-quartis, onde é bem evidente o facto de que a distribuição do número de micronúcleos do grupo de controle se encontra geralmente abaixo da distribuição do grupo exposto. Observa-se também que, conforme é patente no quadro acima, a dispersão dos valores deste grupo é mais elevada, ou seja, conclui-se que a dispersão aumenta com a média, o que é um fenómeno característico de dados de contagem.

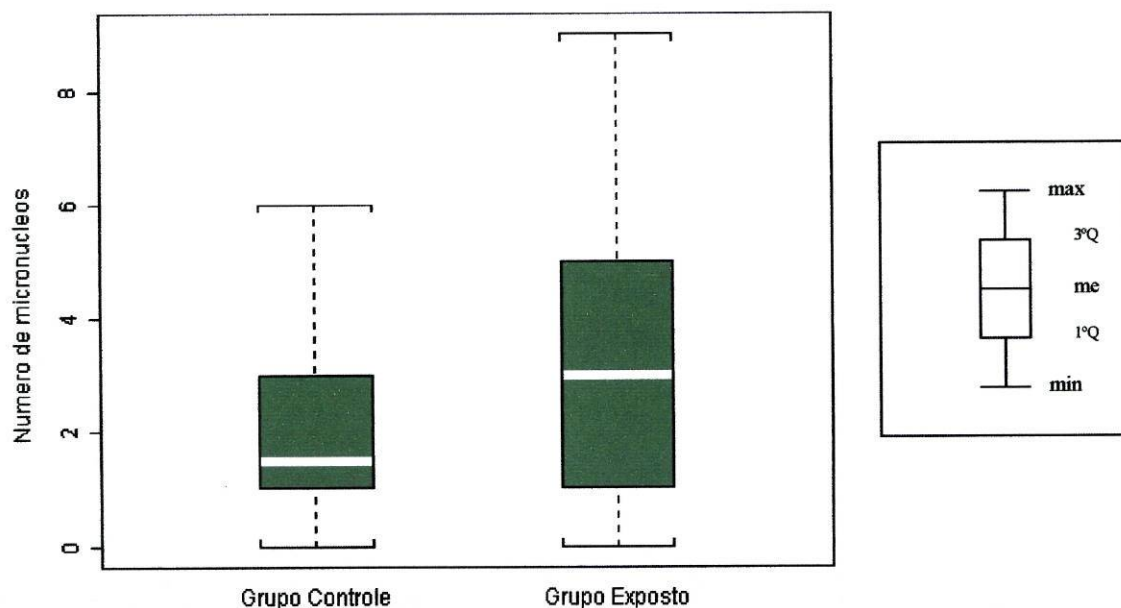


Figura 13 - Diagrama extremos-e-quartis do número de micronúcleos em ambos os grupos

Apesar de constituir apenas uma primeira abordagem exploratória, esta análise permitiu já extrair conclusões muito úteis e relevantes para o objectivo do estudo. Contudo, é também importante proceder a uma comparação entre os dois grupos do número de micronúcleos, nomeadamente quais os diferentes factores que condicionam os valores desta variável nos dois grupos. E por isso foi necessário proceder a uma análise mais detalhada e profunda, tendo em conta todos os elementos relevantes. Análise esta que é apresentada em seguida.

4.3.2 - Análise diferenciada das variáveis quantitativas

Esta análise incidiu na eventual influência de variáveis quantitativas, sobre o número de micronúcleos dos indivíduos da amostra, mostrando-se na tabela seguinte os coeficientes de correlação obtidos. Conclui-se que, no grupo de controle, as correlações são praticamente nulas, ou seja, não existe associação entre as variáveis consideradas e o número de micronúcleos destes indivíduos. Pelo contrário, no grupo exposto, as

correlações são significativas, embora não sejam fortes, assumindo valores próximos de 50%. Registe-se também que são todas positivas, ou seja, as variáveis variam no mesmo sentido que o número de micronúcleos, isto é, a valores mais elevados das variáveis consideradas está associados valores mais elevados do número de micronúcleos e vice-versa, o que está de acordo com o que seria de esperar.

Tabela XVI - Coeficientes de correlação entre o número de micronúcleos e as variáveis quantitativas

Variável	Grupo de controle	Grupo exposto
Idade	-0.030	0.436
Tempo de serviço	-0.004	0.551
Anos de trabalho com quimioterapia		0.464

Entre as variáveis quantitativas inquiridas encontram-se ainda, para os indivíduos fumadores, o número de anos de fumo e o número de cigarros fumados diariamente, mas o número de fumadores é demasiado reduzido (4 em cada grupo) para que o cálculo dos coeficientes de correlação tenha significado.

4.3.3 - Análise diferenciada das variáveis qualitativas

- **Hábitos Nocivos**

- **ALCOOL**

Quanto ao consumo de álcool, não existiam consumidores no grupo exposto, como podemos verificar na Fig. 14 pelo que não é possível comparar os dois grupos neste domínio.

Para os não consumidores, verifica-se que o número de micronúcleos do grupo exposto é frequentemente superior. O que aponta no sentido de o consumo de álcool não parecer ser um factor relevante – o que conta é a exposição ou não a QT para a explicação dos níveis de micronúcleos destes indivíduos.

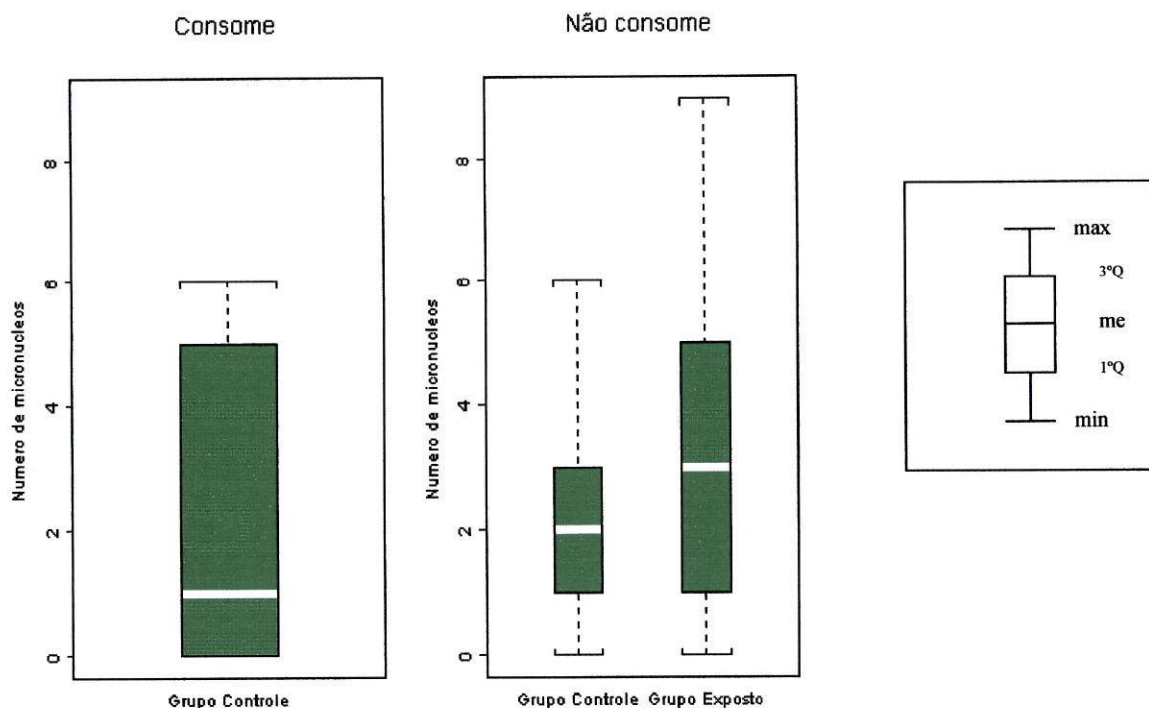


Figura 14 - Diagrama extremos-e-quartis do consumo de álcool

- TABACO

O diagrama extremos-e-quartis dos hábitos tabágicos, **Fig. 15** do grupo de controle mostra um padrão diferente daquele que seria de esperar, pois aos não fumadores apresentam os valores mais elevados. No grupo exposto, embora os fumadores tivessem apresentado frequentemente valores mais elevados, a diferença só se faz notar na parte superior da distribuição, contrariando os resultados de outros estudos,^(25,56) no entanto não nos podemos esquecer do número de fumadores da nossa amostra.

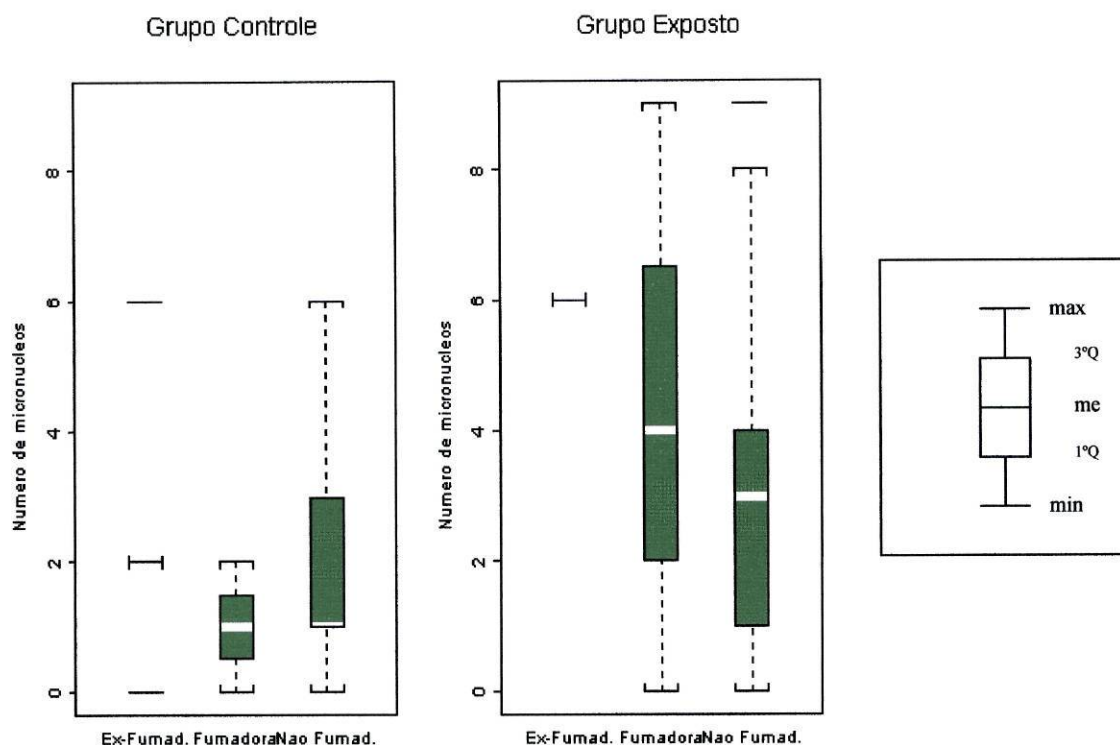


Figura 15 - Diagrama extremos-e-quartis intra grupos dos hábitos tabágicos

Prosseguindo a análise, passamos agora aos resultados da comparação do número de micronúcleos entre os dois grupos da amostra para cada classe dos factores. Esta perspectiva dos dados da amostra destinou-se a “bloquear” o eventual efeito dos factores de confundimento, neste caso tabaco, nos níveis de micronúcleos, complementando assim a análise anterior e permitindo extrair conclusões sobre quais os factores relevantes na determinação dos níveis de micronúcleos destes indivíduos.

Em relação aos hábitos tabágicos, na Fig. 16 ressaltou o facto de que os fumadores expostos apresentavam um nível de micronúcleos muito superior ao dos fumadores do grupo de controle. Para as ex-fumadoras não se pode extrair conclusões seguras, pois o seu número é muito reduzido, especialmente para o grupo exposto, mas observa-se que mesmo assim este apresenta um nível de micronúcleos superior ao do grupo de controle. Finalmente, as diferenças entre os dois grupos para as não fumadoras registam-se predominantemente na parte superior da distribuição, em que o grupo exposto apresenta valores mais elevados.

Nesta amostra, pode-se concluir que os hábitos tabágicos não são um factor muito relevante, o que realmente influencia o nível de micronúcleos é a exposição ou não à QT. No entanto, é necessário ter em consideração que estas conclusões não são muito seguras porque o número de fumadoras em ambos os grupos é muito baixo e o seu consumo de tabaco é moderado. É interessante ainda verificar que esta influência é especialmente forte para as fumadoras relativamente às não fumadoras (as ex-fumadoras não são consideradas aqui, devido ao seu reduzido número), o que sugere que possa existir interacção entre os hábitos tabágicos e a exposição a QT, isto é, exposição a drogas citotóxicas e consumo de tabaco pode agravar os danos genotóxicos, como alguns estudos o tem demonstrado.^(25,56)

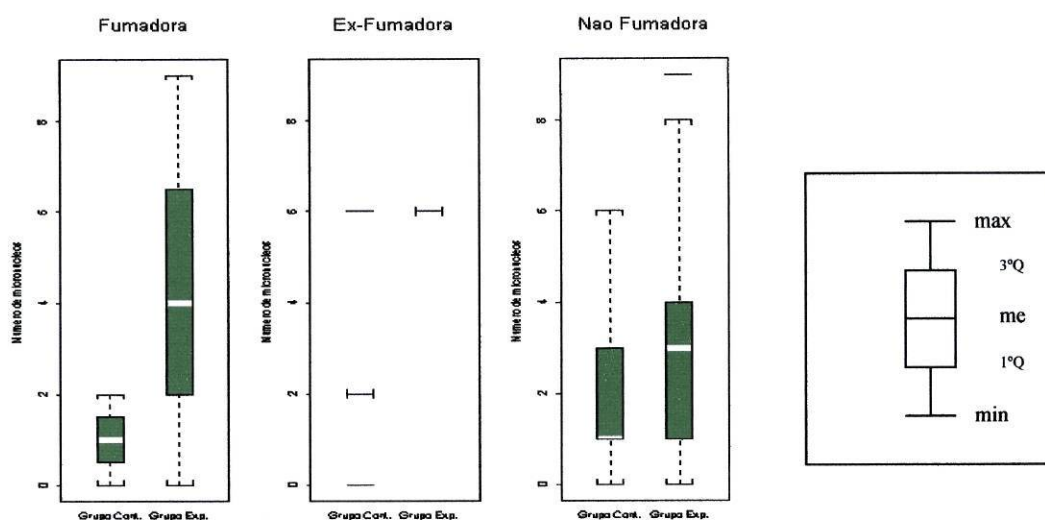


Figura 16 - Diagrama extremos-e-quartis entre grupos relativo aos hábitos tabágicos

Para aprofundar a possível existência de interacção entre os hábitos tabágicos e a exposição a QT, construiu-se a **Figura 17** onde se mostra o número médio de micronúcleos para cada combinação das classes dos dois factores em análise, ou seja, exposição a QT e hábitos tabágicos – relativamente a este último, não se considera a classe dos ex-fumadores por serem em número muito reduzido. O facto de as linhas não serem paralelas sugere a existência de interacção, pois observa-se que os níveis de micronúcleos no grupo de controle são inferiores para os fumadores em relação aos que não são, enquanto se observa precisamente o contrário no grupo exposto. Ou seja, os efeitos do tabaco sobre os níveis de micronúcleos são diferentes conforme se está ou não exposto à QT, observando-se que são muito mais fortes no caso de exposição. Seja como for, todas estas conclusões extraídas relativamente aos eventuais efeitos do tabaco no número de micronúcleos têm que ser encaradas com as devidas precauções devido ao

baixo número de fumadores na amostra e ao seu moderado consumo de tabaco. Sendo este um aspecto a investigar para futuros estudos.

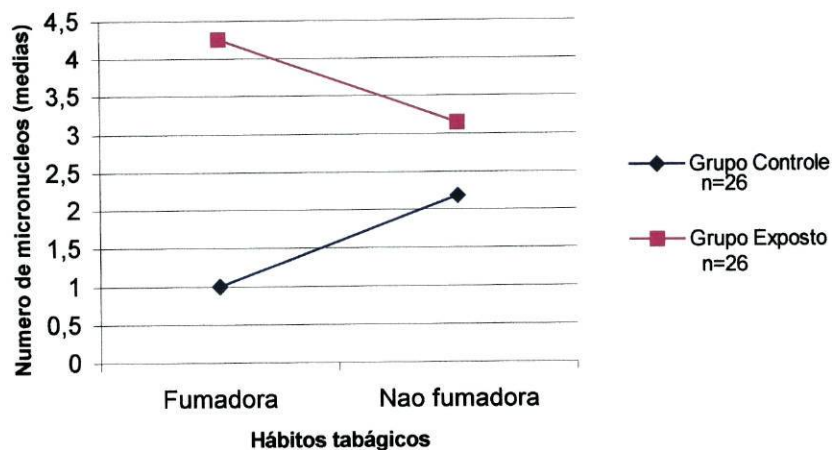


Figura 17- Interação entre exposição à quimioterapia e hábitos tabágicos

• Exposição

Centremos agora, a nossa atenção na duração e nas condições de manipulação de QT para o grupo exposto. Em primeiro lugar, analisamos a duração da exposição à QT, tendo-se definido anteriormente duas classes: 35 horas e superior a 35 horas até 42 horas semanais. O diagrama extremos-e-quartil, **Fig. 18** mostra claramente que a duração da exposição é um factor determinante no número de micronúcleos, pois observa-se que a distribuição desta variável para o grupo com exposição superior 35 horas até 42 horas se encontra substancialmente acima da distribuição daquelas cuja exposição é de 35 horas – a título de exemplo, observe-se que o 3º quartil do número de micronúcleos destas é sensivelmente igual ao 1º quartil do número de micronúcleos do grupo com maior exposição.

Note-se também que o efeito é muito significativo, apesar da diferença da duração da exposição ser apenas de 7 horas no máximo, ou seja, a amostra indica que acréscimos, ainda que ligeiros, na duração da exposição à QT podem provocar aumentos substanciais nos níveis de micronúcleos.

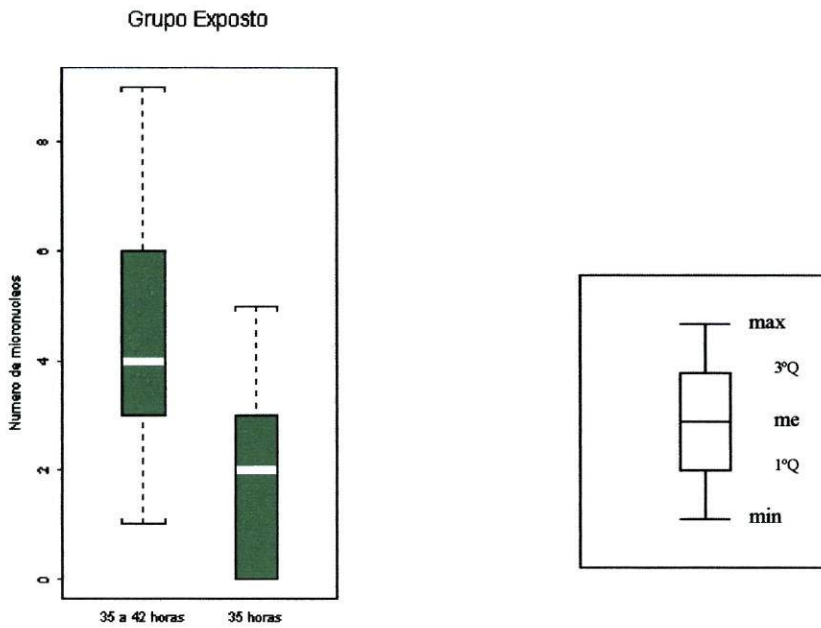


Figura 18 - Diagrama extremos-e-quartis da duração da exposição

Relativamente à informação sobre a QT, uma vez que só um indivíduo afirmou não dispor de informação suficiente a este respeito, este factor não foi considerado na análise. De modo semelhante, como a totalidade ou a quase totalidade dos indivíduos expostos referiram adoptar os cuidados mais importantes na manipulação da QT, esses cuidados não são factores a considerar na análise, pois não podem ser elementos distintivos do nível de micronúcleos no grupo exposto.

A segurança no local de trabalho é que poderá ser um factor relevante, mas o diagrama extremos-e-quartis **Fig. 19** revela um padrão contrário àquele que seria de esperar, pois a distribuição do número de micronúcleos dos indivíduos que referem que o serviço cumpre as regras de segurança apresenta uma grande parte localizada em valores superiores aos da distribuição dos indivíduos que afirmam que essas regras não são cumpridas. O padrão revelado, refere-se à opinião das enfermeiras, que pode não corresponder à realidade e além disso, esse eventual não cumprimento pode ser compensado pela adopção de cuidados pelas enfermeiras na manipulação da QT. Estes dois elementos podem confundir os efeitos envolvidos, levando a considerar que o cumprimento pelo serviço das regras de segurança não deve ser considerado na análise, embora pudesse ser um factor relevante. Recomendando-se assim a investigação desta variável para futuros estudos.

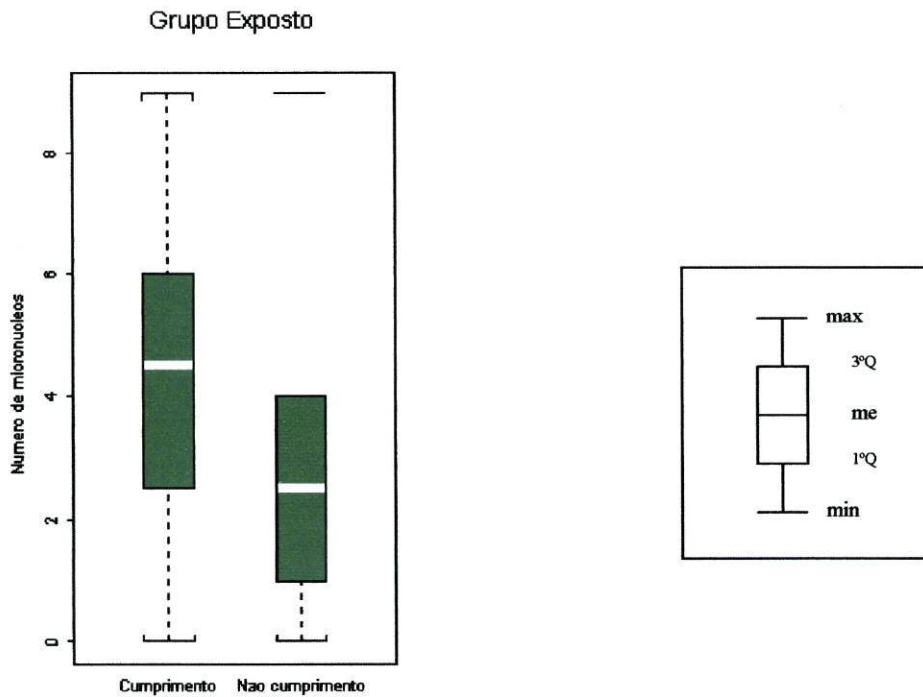


Figura 19 - Diagrama extremos-e-quartis do cumprimento das normas de segurança

Em relação à duração da exposição à QT e devido à importância deste factor na análise, foi útil proceder a uma comparação dos níveis de micronúcleos para as várias classes de duração, apesar de os elementos do grupo de controle não estarem obviamente expostos – para este grupo, considerou-se duração nula. O diagrama extremos-e-quartis **Fig. 20** mostra um padrão um pouco surpreendente, pois a distribuição dos níveis de micronúcleos do grupo de controle é muito semelhante à das enfermeiras que têm uma exposição de 35 horas, sendo a classe de duração superior a 35 horas que marca a diferença do grupo exposto relativamente ao grupo de controle. Este facto que ainda tem de ser confirmado, parece indicar que a exposição a QT só tem realmente efeitos significativos sobre os níveis de micronúcleos para exposições muito intensas ou prolongadas.

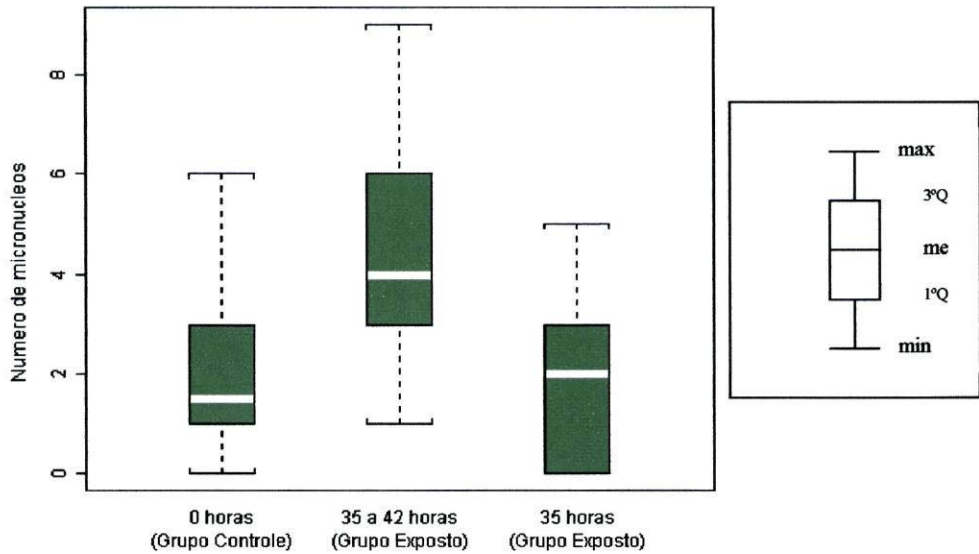


Figura 20 - Diagrama extremos-e-quartis entre grupos da duração da exposição

Complementando o diagrama, a **Tabela XVII** mostra as principais características da distribuição do número de micronúcleos para o grupo de controle, já mostrada na comparação das amostras, e para as duas classes de duração da exposição para o grupo exposto. Verifica-se que as distribuições do número de micronúcleos do grupo de controle e do grupo com uma exposição de 35 horas têm localizações muito semelhantes, conforme evidência a proximidade entre as suas médias e os respectivos quartis. Da mesma maneira, a dispersão é quase igual. Destaca-se então a distribuição dos indivíduos com uma exposição superior a 35 horas até 42 horas, quer com valores muito mais elevados, evidenciados pelos quartis e pela média, quer com uma dispersão também muito mais elevada. Este aumento da dispersão é típico de dados de contagem com distribuição de Poisson.

Tabela XVII - Caracterização do número de micronúcleos conforme a duração da exposição

Coeficientes	Grupo	Grupo Exposto	
	Controle	35 h	35 a 42 h
Mínimo	0	0	1
Máximo	6	5	9
Média	2.04	1.82	4.60
1º Quartil	1	0	3
Mediana	1.50	2	4
3º Quartil	3	3	6
Variância	3.40	3.16	6.97
Desvio padrão	1.84	1.78	2.64
Coeficiente de variação	90.4%	97.8%	57.3%

As conclusões acabadas de extrair sugerem claramente que, sem prejuízo da observação de todas as normas de segurança estabelecidas, a melhor forma de evitar ou minorar as consequências da exposição é restringir a sua duração, o que pode ser conseguido, por exemplo, através da limitação do tempo de trabalho com QT ou através de horários rotativos.

No entanto, é sempre necessário ter alguma precaução em todas as conclusões extraídas, pois existem diversos factores que afectam em simultâneo o número de micronúcleos dos indivíduos, conforme a nossa análise tem demonstrado. É por isso que deve ser adoptada uma abordagem integrada, em que todos os factores relevantes são considerados em conjunto na explicação dos níveis de micronúcleos de uma pessoa. Foi o que se fez, como podemos verificar em seguida.

4.4 - Análise de associação entre variáveis

A análise realizada até agora mostrou claramente que existem diversas variáveis que afectam ou explicam o número de micronúcleos de um indivíduo, pelo que essas variáveis devem ser consideradas em conjunto. Para este efeito, utilizamos um modelo de regressão em que a variável explicada é o número de micronúcleos e as explicativas serão as variáveis que se concluiu acima poderem ser relevantes.

Sendo a variável explicada uma variável de contagem e, portanto, uma variável discreta que assume apenas valores inteiros não negativos, devemos considerar um modelo de regressão de Poisson. Com efeito, por diversas vezes nas análises anteriores concluímos que o número de micronúcleos em ambos os grupos evidencia um comportamento Poissoniano – basta relembrar o histograma e as medidas descritivas calculadas. Assim, admite-se que o número médio de micronúcleos é o parâmetro de uma distribuição de Poisson. Esta média de Poisson μ é então função das variáveis explicativas (regressores) do modelo.

Para a definição do modelo de regressão, é necessário antes de mais seleccionar a função de “ligação”, ou seja, a função que relaciona as variáveis explicativas com a média do número de micronúcleos. Optamos por utilizar a função de ligação canónica que, sendo o número de micronúcleos uma variável de Poisson, é a função $\mu = e^{\beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k}$ ou, alternativamente, $\log \mu = \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$, onde X_1, \dots, X_k são as variáveis explicativas e β_1, \dots, β_k são os coeficientes de regressão a estimar. É óbvio que os resultados da regressão dependem da escolha desta função, sendo a função canónica a escolha natural e por isso a mais utilizada no caso da distribuição de Poisson. Assim, o modelo de regressão para a i -ésima observação tem a forma

$$Y_i = e^{\beta_1 X_{i1} + \dots + \beta_k X_{ik}} + \varepsilon_i$$

onde Y é o número de micronúcleos e ε é uma variável residual. Note-se ainda que, tratando-se da distribuição de Poisson, a variância é igual à média, ou seja, $\text{Var}(Y_i) = \mu_i = e^{\beta_1 X_{i1} + \dots + \beta_k X_{ik}}$, o que implica que a variância não é constante para todas as observações. Em consequência, o método dos mínimos quadrados não se aplica, sendo o método da máxima verosimilhança o método de estimação mais adequado.

A análise anterior permitiu concluir que algumas das variáveis observadas não influenciam o número de micronúcleos, não devendo por isso ser consideradas na regressão – mesmo que fossem consideradas inicialmente no modelo, seriam não significativas e consequentemente retiradas. Assim, vão ser consideradas como regressores as seguintes variáveis:

- Idade;
- Número de anos de fumo (quer para os fumadores, quer para os ex-fumadores, sendo zero para os não fumadores, ou seja, os indivíduos que nunca fumaram);
- Número de cigarros consumidos diariamente (sendo zero para os ex-fumadores e os não fumadores);
- Número de anos de trabalho com quimioterapia (sendo zero para o grupo de controle);
- Duração da exposição à quimioterapia (distinguindo-se as três classes definidas acima, ou seja, 0 horas para o grupo de controle e para o grupo exposto 35 horas e superior a 35 horas até 42 horas).

Dos resultados da estimação deste modelo obtivemos a seguinte tabela de análise do desvio:

Tabela XVIII - Análise do Desvio - Modelo 1

Variável	Graus de liberdade	Desvio	“p-value”
Idade	50	112.20	0.312
Anos de fumo	49	112.07	0.713
Cigarros consumidos	48	111.45	0.432
Anos de quimioterapia	46	92.13	0.000
Duração da exposição	44	84.94	0.027

A análise da tabela permite imediatamente concluir que, neste primeiro modelo, apenas as variáveis número de anos de quimioterapia e duração da exposição são significativas, para um nível de significância de 10%. São de facto aquelas que, na análise anterior, se revelaram claramente relevantes na explicação dos níveis de micronúcleos.

Não obstante, o facto de as variáveis número de anos de fumo e número de cigarros consumidos diariamente serem não significativas pode dever-se a existir um número baixo de fumadores na amostra e o seu consumo ser reduzido ou moderado, conforme já foi referido anteriormente. Assim, ensaiou-se um modelo em que estas duas variáveis foram substituídas por um factor que distingue apenas entre fumadoras e não fumadoras, incluindo-se as ex-fumadoras nestas últimas, devido ao seu baixo número — designamos este factor por hábitos tabágicos. A **Tabela XIX** de análise do desvio deste modelo é

Tabela XIX - Análise do Desvio - Modelo 2

Variável	Graus de Liberdade	Desvio	"p-value"
Idade	50	112.20	0.312
Hábitos tabágicos	49	112.16	0.834
Anos de quimioterapia	47	92.67	0.000
Duração da exposição	45	85.33	0.025

As variáveis significativas são as mesmas em relação ao modelo anterior.

Assim, foi necessário eliminar as variáveis não significativas até se obter um modelo em que todos os regressores o são. Após experimentar os vários modelos possíveis na pesquisa do melhor ajustamento, obtém-se o modelo com as variáveis que já eram significativas no modelo inicial, ou seja:

Tabela XX - Análise do Desvio - Modelo 3

Variável	Graus de liberdade	Desvio	"p-value"
Anos de quimioterapia	50	93.87	0.000
Duração da exposição	48	85.88	0.018

A conclusão obtida com base no modelo inicial mantém-se inalterada: apenas o número de anos de quimioterapia e a duração da exposição à quimioterapia são efectivamente relevantes para explicar o número de micronúcleos dos indivíduos da amostra, sendo então este o modelo a reter. Assim, o modelo estimado é (os desvios padrão são assintóticos):

Tabela XXI - Resultados da Estimação - Modelo 3

Variável	Parâmetro estimado	Desvio padrão	Qui-quadrado	"p-value"
Termo independente	0.812	0.129	39.60	0.000
Anos de Quimioterapia	0.026	0.016	2.68	0.102
Duração da Exposição 35 horas	-0.113	0.136	0.69	0.406
Duração da exposição >35 horas até 42 horas	0.213	0.078	7.52	0.006

O facto mais saliente nestes resultados é o do parâmetro estimado associado à duração da exposição de 35 horas não ser significativo, concluindo-se que esta classe da duração da exposição não é relevante, o que já tinha sido sugerido pela comparação entre grupos. Com efeito, aí já tinha sido sugerido que só a classe de duração superior a 35 até 42 horas afecta o número de micronúcleos, ou seja, conforme o diagrama extremos-e-quartis entre grupos da duração da exposição evidencia, esta classe é que marca a diferença entre o grupo exposto e o grupo de controle, não parecendo existir diferenças dignas de relevo

entre este e as enfermeiras com uma exposição de 35 horas. Consequentemente, conclui-se que a classe de duração da exposição de 35 horas não deve ser incluída no modelo, sendo necessário considerar um novo modelo em que se distingue apenas entre as enfermeiras com uma exposição superior 35 horas até 42 horas e as que têm exposições inferiores a esta, incluindo as de exposição nula (o grupo de controle). Assim obteve-se os seguintes resultados:

Tabela XXII - Análise do Desvio - Modelo 4

Variável	Graus de liberdade	Desvio	"p-value"
Anos de quimioterapia	50	93.87	0.000
Duração da exposição >35 horas até 42 horas	49	86.60	0.006

A tabela evidencia que, conforme seria de esperar, a significância estatística do factor duração da exposição é superior à que se verificava no modelo anterior – o respectivo “p-value” diminui de 0.018 (o que já era significativo) para 0.006.

. Os resultados da estimação deste modelo estão na tabela seguinte.

Tabela XXIII - Resultados da Estimação - Modelo 4

Variável	Parâmetro estimado	Desvio padrão	Qui-quadrado	"p-value"
Termo independente	0.965	0.130	55.46	0.000
Anos de Quimioterapia	0.022	0.015	2.16	0.141
Duração da exposição >35 horas até 42 horas	0.315	0.114	7.64	0.006

Como o “p-value” do parâmetro estimado associado ao número de anos de quimioterapia é apenas ligeiramente superior a 10%, decidimos manter esta variável no modelo, considerando-a significativa. Assim, todos os parâmetros estimados são significativos, o que significa que o número de anos de quimioterapia e a duração da exposição à quimioterapia superior a 35 horas até 42 horas são as variáveis relevantes para a explicação dos níveis de micronúcleos destes indivíduos. Uma vez que as estimativas são positivas, conclui-se também que esta última variável é afectada positivamente pelas restantes. Note-se ainda que a primeira variável (número de anos de quimioterapia) tem uma importância relativamente reduzida. Em conclusão, o modelo estimado é

$$\hat{\mu} = e^{0.965+0.022\text{Quim}+0.315\text{Dur}}$$

onde $\hat{\mu}$ é o número médio estimado de micronúcleos de uma pessoa, **Quim** representa a variável número de anos de quimioterapia e **Dur** a duração da exposição.

Foi ainda necessário aprofundar e esclarecer a questão de a variável número de anos de quimioterapia ser pouco significativa no modelo acima. Com efeito, seria de esperar que fosse uma variável de grande relevância na explicação do número de micronúcleos. A sua fraca significância estatística deve-se ao facto de o grupo de controlo naturalmente apresentar valores nulos desta variável, o que traz dificuldades na estimação do seu efeito, sobre o número de micronúcleos. Assim, para contornar este problema, consideramos um modelo em que, em vez da variável quantitativa número de anos de trabalho com quimioterapia, se definiu o factor tempo de trabalho com quimioterapia. Para este efeito, definiram-se duas classes: inferior a 10 anos (incluindo o grupo de controlo, que apresenta um tempo nulo) e 10 anos ou mais. Foram ainda consideradas mais classes, construindo-se uma partição mais fina, mas foram abandonadas por algumas delas serem não significativas, o que leva a concluir que só um tempo de trabalho muito prolongado com quimioterapia produz efeitos visíveis sobre os níveis de micronúcleos. Os resultados desta regressão são os seguintes:

Tabela XXIV - Análise do Desvio - Modelo 5

Variável	Graus de Liberdade	Desvio	"p-value"
Tempo de quimioterapia	50	87.10	0.000
Duração da exposição			
>35 horas até 42 horas	49	82.10	0.025

Tabela XXV - Resultados da Estimação - Modelo 5

Variável	Parâmetro estimado	Desvio padrão	Qui-quadrado	"p-value"
Termo independente	1.209	0.090	180.76	0.000
Tempo de Quimioterapia	0.296	0.116	6.50	0.011
Duração da exposição				
>35 horas até 42 horas	0.255	0.111	5.26	0.022

Observa-se que, o parâmetro estimado associado ao factor tempo de trabalho com quimioterapia é agora significativo para o nosso nível de significância, levando a

Monitorização Biológica da exposição a quimioterápicos em profissionais de enfermagem
concluir que esta variável é também relevante para a explicação do número de
micronúcleos destes indivíduos. Portanto, o modelo estimado é

$$\hat{\mu} = e^{1.209+0.296T_{\text{quim}}+0.255D_{\text{ur}}}$$

onde T_{quim} designa o factor tempo de trabalho com quimioterapia. É interessante notar
que, embora continue a ser significativo, o parâmetro estimado associado à outra
variável tenha visto a sua significância estatística reduzida.

5 – Discussão e Conclusão

Como conclusão final, podemos afirmar que embora este estudo, apresente como limitação a dimensão da amostra, permitiu verificar que as variáveis relevantes para a explicação do aumento do número de micronúcleos dos enfermeiros que manipulam QT, são a duração da exposição à quimioterapia ;na nossa amostra superior a 35 horas até 42 horas; e o tempo de trabalho com quimioterapia, que na nossa amostra para que se registem efeitos significativos na frequência de micronúcleos, foram necessários pelo menos 10 anos. Contudo na população estudada verificou-se que no grupo exposto a menos 35 horas corresponde também menor tempo de trabalho com QT, pelo que poderá ser esta variável a principal responsável pelos efeitos observados. Considerando a dimensão da amostra não nos foi possível analisar a influencia das duas variáveis em simultâneo.

De entre os factores que se mostram não significativos, o tabaco era aquele que poderíamos esperar que fosse significativo, até porque outros estudos assim o têm demonstrado.^(25,56) No entanto, a análise deverá ter ficado prejudicada pelo facto de existirem poucos fumadores na amostra. Mesmo assim, podemos concluir que só uma exposição intensa ao tabaco (muitos anos de fumo e muitos cigarros/dia), deverá ter efeitos visíveis na frequência de micronúcleos. Ora, não havia desses casos na nossa amostra, pois eram todas fumadoras moderadas e não há muitos anos, o comportamento desta variável terá sido assim prejudicado pela dimensão amostral devendo ser um aspecto a investigar em futuros estudos.

Uma das conclusões do nosso estudo é obviamente que a exposição à QT provoca aumento na frequência do número de micronúcleos, em concordância com os resultados obtidos por outros autores.^(25,26,35,38,39,40) No entanto, é a grande influência de exposições prolongadas (superior a 35 horas até 42 horas semanais)(p-value=0,022) e de longo prazo (vários anos - na nossa amostra foram 10 anos)(p-value=0,011) que produziram efeitos significativos na frequência de micronúcleos, ou seja exposições a longo termo e contínuas (>10 anos; superior a 35 horas até 42 horas/semanais).

Para este facto, terá contribuído decisivamente a adopção pelas enfermeiras e pelos serviços onde trabalham, das normas de Higiene e Segurança no local de trabalho. Este trabalho, revela também, a importância da adopção destas normas pois sem elas, a situação provavelmente seria muito mais grave.

Relativamente à existência das normas de actuação na preparação de QT, estas são referidas na literatura, GONÇALVES *et al* (1989), MAYER *et al* (1992) e OSHA (Occupational Safety and Health Administration). No entanto, a sua adaptação para protocolos nos serviços, é inexistente ou relativamente recente, este facto alerta-nos para as potenciais falhas na formação destes profissionais e consequentemente maior risco de exposição.

Como verificamos, o facto das enfermeiras, relativamente à segurança no local de trabalho, referirem que no serviço se cumprem as regras de segurança, são estas que têm valores mais elevados de MN, relativamente às que referem o contrário. Assim, parece-nos importante a sensibilização deste grupo profissional, para as práticas de Higiene e Segurança no Trabalho, sensibilização esta que deve partir da entidade empregadora.

A minimização da exposição passa por, implementar práticas seguras de trabalho na manipulação da QT, medidas de protecção colectiva, educação e treino de todo o Staff e protecção individual que os profissionais de enfermagem devem adoptar diariamente.

Nunca esquecendo, que os efeitos adversos da QT dependem não só das propriedades químicas destas substâncias, mas também da susceptibilidade individual, hábitos tabágicos, tipo de exposição, magnitude da exposição e seu efeito cumulativo, poderemos controlar os riscos profissionais e do meio ambiente.

Conclui-se então, que além da adopção das normas de segurança, uma forma de minorar ou até evitar os efeitos da exposição á QT é não permitir muito tempo de trabalho com estas drogas citotóxicas, através da adopção de horários de trabalho reduzidos e/ou rotatividade mas também, facultar a mudança de serviço a estes enfermeiros, não permitindo uma exposição prolongada.

6 - Referências Bibliográficas

1. GESTAL OTERO, José. *Riesgos del Trabajo del Personal Sanitario*. 2ª Edição. Madrid: Interamericana McGraw – Hill, 1993: 7-46.
2. BONASSA, Edva Moreno Aguilar. *Enfermagem em Quimioterapia*. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu Editora, 1992.
3. HIRATA, Mário Hiroyuki and FILHO, Jorge Mancini. *Manual de Biossegurança*. 1ª Edição. São Paulo: Manole Editora, 2002.
4. PIRES, A. F. [et al] *Higiene, Segurança, Saúde e Prevenção de Acidentes de Trabalho*. Lisboa, Verlag Dashofer.2000.
5. UVA, A.S. FARIA, M. *Exposição profissional a substâncias químicas: diagnóstico das situações de risco*. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. 2000; 18 (1): 5-10.
6. Comissão das Comunidades Europeias. *Higiene e Segurança do Trabalho. Indicadores para Avaliar a Exposição e Efeitos Biológicos dos Produtos Químicos Genotóxicos: Relatório Consensual*. Luxemburgo: Serviço de Publicações Oficiais das Comunidades Europeias, 1989. (Relatório EUR 11659 PT)
7. AZEVEDO, C. *Biologia Celular e Molecular*. 3ª Edição. Lisboa: Libel edições Técnicas, 1999:297-309.
8. UDASIN, I. G. *Health Care Workers. Occupational and Environmental Medicine*. 2000; 27 (4): 1079-1101
9. MARCÃO, H. *Acidentes de trabalho ocorridos durante um ano no Hospital Espírito Santo- Évora*. **Nursing**. 2002; 165:39-42.
10. ROGERS, B. *Health hazards in nursing and health care: An overview*. **Am J Infect Control**. 1997; 25 (3): 248-259.
11. LAST, J. *Public Health and Human Ecology*. 2ª edição. USA. Appleton and Lange 1998: 153-203.
12. CRUZ, A. *Riscos profissionais e organização do trabalho*. **Sinais Vitais**. 1999; 23 : 27-32.
13. EVELYN, B. *Assessing for occupational hazards*. **Am J Nurses**. 2000; 100 (1):96.
14. Departamento de Recursos Humanos da Saúde. *Acidentes de trabalho – Ocorrências nas Instituições dependentes do Ministério da Saúde*. Maio 1997. Divisão de Estudos e Planeamento.

15. CARVALHO, H. S. M. *Medicina Social e do Trabalho*. São Paulo: Mcgraw- Hill do Brasil, 1997.
16. GARG, A. *An ergonomic evaluation of nursing assistant's job in a nursing home*. **Ergonomics**.1992; 35 (9): 979-995.
17. QUEIROZ, P. *Carga Física, risco ocupacional nos enfermeiros*. **Sinais Vitais**. Fevereiro 1996;6: 35-40.
18. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo- *Evaluacion de las condiciones de trabajo en pequeñas e medianas empresas*.2ª Edição, 1996.
19. STAIANO, N. [et al] *Lack of mutagenic activity in urine from hospital pharmacists admixinf antitumor drugs*. **The Lancet**.1981; 14: 615-616.
20. NGUYEN, T.V.[et al] *Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs*. **Cancer Research**. 1982; 42: 4792-4796.
21. NEAL, A. [et al] *Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents*. **Am J Hosp Pharm**.1983; 40:597-601.
22. VENITT, S. [et al]. *Monitoring exposure of nursing and pharmacy persomel to cytotoxic drugs: urinary mutation assays and urinary platinum as markers of absorption*. **The Lancet**. 1984; 14:7476.
23. COOKE, J. [et al] *Use of cytogenetic methods to determine mutagenic changes in the blood of pharmacy personnel and nurses who handle cytotoxic agents*. **Am J Hosp Pharm**.1991; 48:1199-1205.
24. ROTH, S. [et al]. *Analysis of chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei in peripheral lymphocytes of pharmacists before and after working with cytostatic drugs*. **Mutation Research** .1994; 325:157-162.
25. FUCIC, A.[et al].*Cytogenetic consequences after occupational exposure to antineoplastic drugs*. **Mutation Research**. 1998 ; 416:59-66.
26. KEVEKORDES, S. [et al]. *Human effect monitoring in cases of occupational exposure to antineoplastic drugs: a method comparison*. **Occup Environ Med**. 1998, 55:145-149.
27. MAJER, B.[et al]. *Use of the micronucleus assay with exfoliated ephithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials*. **Mutation Research**. 2001; 489:147-172.
28. LABUHN, K. [et al]. *Nurses and Pharmacists exposure to antineoplastic drugs: Findings from industrial hygiene scans and urine mutagenicity tests*. **Cancer Nursing**. 1998; 21(2): 79-89.
29. WAKSVIK, H [et al]. *Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents*. **Cancer Treatment Reports**. 1981; 65:607-610.

30. FALCK, K. [et al]. *Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs.* **Lancet.** June 1979; 9:1250-1251.
31. NORPPA, H. [et al] *Increasing sister chromatid exchange in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs.* **Scand J Work Environ Health.** 1980; 6:299-301.
32. JAGUN, O. [et al] *Urinary thioether excretion in nurses handling cytotoxic drugs.* **The Lancet.** 1982; 21: 443-444.
33. HIRST, M. [et al] *Occupational exposure to cyclophosphamide.* **The Lancet.** 1984; 28: 186-188.
34. THIRINGER, G. L. [et al] *Comparison of methods for the biomonitoring of nurses handling antitumor drugs.* **Scand J Work Environ Health.** 1991, 17:133-138.
35. MACHADO-SANTELLI, G. [et al] *Biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs.* **Mutation Research.** 1994; 322:203-208.
36. ANWAR, W. *Chromosomal aberrations and micronucleus frequency in nurses occupationally exposed to cytotoxic drugs.* **Mutagenesis.** 1994; 9 (4):315-317.
37. CARBONELL, E. [et al] *Cytogenetic analyses in peripheral lymphocytes of cancer patients treated with cytostatic drugs: results from an EC Collaborative study.* **Anti-Cancer Drugs.** 1996; 7:514-519.
38. BURGAZ, S. [et al] *Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics.* **Mutation Research.** 1999; 439:97-104.
39. BEN-AMI, S. [et al] *The influence of nurses' knowledge, attitudes and health beliefs on their safe behavior with cytotoxic drugs in Israel.* **Cancer Nursing.** 2001; 24(3): 192-200.
40. JAKAB, M. G. [et al] *Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs.* **Journal of Toxicology and Environmental Health.** 2001; 62: 307-318.
41. STÜCHER, C. [et al] *Cytostastiques. XIII Journées nationales de Médecine de Travail du personnel des hôpitaux.* 254-258.
42. KNOWLES, R S. [et al] *Handling of injectable antineoplastic agents.* **British Medical Journal.** 1980; 30:589-591.
43. ANDERSON, R [et al] *Risk of handling injectable antineoplastic agents.* **Am J Hosp Pharm.** 1982; 39:1881-1887.
44. HIRST, M. [et al] *Caution handling antineoplastic drugs.* **The New England Journal of Medicine.** 1983; 309: 188-189.

45. GONÇALVES, A.[et al] *Quimioterapia citotóxica. Divulgação*. Julho 1989; 11:5-22.
46. MAYER, D. *Hazards of chemotherapy – Implementing safe handling practices. Cancer Supplement*. August 1992;70 (4): 988-992.
47. LA DOU, J. *Occupational and Environmental Medicine*. 2ª Edição. Connecticut: Appleton and Lange, 1997:637-646.
48. PAULINO, C.D. [et al] *Técnicas e procedimentos em enfermagem*. Coimbra: Formasau, 1998:29-57.
49. OSHA- *Work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. Am J. Pharm.* 1986; 43:1193-1204.
50. JÚNIOR, M. *Saúde no Trabalho - Temas Básicos para o Profissional que Cuida da Saúde dos Trabalhadores*. São Paulo: Roca, 2000:137-141.
51. PRISTA, J. UVA,S. *Aspectos Gerais de Toxicologia para Médicos do Trabalho*. 1ª Edição. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública – Universidade Nova de Lisboa, 2002.
52. KLAASSEN, C. WATKINS III, J. *Toxicologia – A Ciência Básica dos Tóxicos*. 5ª Edição. Lisboa: Mcgraw – Hill. 2001.
53. FENECH, M. MORLEY, A.A. *Measurement of micronuclei in lymphocytes. Mutation Research*.1985; 147:29-36.
54. BONASSI, S. Au, W. *Biomarkers in molecular epidemiology studies for health risk prediction. Mutation Research*. 2002; 511:73-86.
55. VAN DELFT, J. [et al] *Biological effect markers for exposure to carcinogenic compound and their relevance for risk assessment. Critical Reviews in Toxicology*. 1998 ; 28(5):477-510.
56. XUE, Kai-Xian. [et al] *Micronucleus formation in peripheral- blood lymphocytes from smokers and the influence of alcohol-and tea- drinking habits. Int. J. Cancer*. 1992; 50:702-705.
57. CASEIRO, Ana [et al] *Cadernos de Oncologia 1 – Agentes Antineoplásicos*. 3ª Edição. Novartis, 1997.
58. RAMOS, O. [et al] *Atualização Terapêutica*. 19ª Edição. Artes Médicas, 1999:297-310.
59. BEGONHA, R. *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. 4ª Edição. Porto: Porto Editora, 2001:1050-1073.

60. SCHWARTSMANN, G. *Oncologia Clínica - Princípios e prática*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991: 106-150.
61. GAUDIO, D. [et al] *Chemotherapy, potential occupational hazards*. *AJN*. 1998; 98(11): 59-65.
62. MYERS, R. H. *Classical and Modern Regression with applications*. Second edition. PWS-KENT: Publishing Company, 1990: 332-346.

ANEXOS

ANEXO A

Recomendações da OSHA
(adaptado)

Recomendações da OSHA, sobre práticas seguras de trabalho para os profissionais que manipulam drogas citotóxicas. (adaptado)⁽⁴⁹⁾

Existem dois elementos essenciais para assegurar as práticas de trabalho:

- Educação e treino de todo Staff envolvido na manipulação de qualquer aspecto relacionado com a QT;
- Existência de câmara de fluxo laminar, também designada por cabine de segurança biológica.
- A preparação deverá ser feita em sala própria e apenas com esta utilização. Esta sala deve ser arejada e estar equipada com água corrente, triagem dos lixos, câmara de fluxo laminar vertical com filtro tipo HEPA (High Efficiency Particulate Air). Estas câmaras podem ser de fluxo horizontal ou vertical. A câmara de fluxo laminar é um equipamento de protecção colectiva imprescindível para proteger o trabalhador destes aerossóis. As câmaras de fluxo laminar são um sistema electromecânico em que uma massa de ar ultrafiltrada, através de filtros HEPA move-se em sentido unidirecional. As partículas são filtradas, existindo ainda um sistema de luz Ultra violeta de alta intensidade que garante a inativação daquelas particulares que porventura possam ter passado pelos filtros.⁽³⁾ Este fluxo de ar move-se a baixa velocidade, para assim poder remover todas as partículas que são originadas dentro da câmara de fluxo laminar. ANDERSON *et al* (1982) e NGUYEN *et al* (1982) mostram que a adopção deste tipo de comportamentos confere protecção, se utilizarmos uma câmara de fluxo laminar vertical enquanto a câmara de fluxo laminar horizontal, não confere protecção.^(20 e 40)
- Os filtros HEPA, devem ser substituídos de acordo com as normas do fabricante, normalmente ao fim de 500 horas de trabalho efectivo e considerados resíduos do grupo IV.⁽⁴⁸⁾
- Na área de trabalho deve-se evitar a movimentação e circulação de pessoas ou objectos perto da câmara, quando esta se encontra em funcionamento, para assim

Monitorização Biológica da exposição a quimioterápicos em profissionais de enfermagem

evitar a deslocação de ar. O acesso ao local de preparação da QT, deve ser limitado só ao pessoal necessário. Se possível, preconizar a existência de uma antecâmara. ⁽⁴⁸⁾

Ainda na área de trabalho não se deve comer, beber e fumar pois aumenta-se desta forma a exposição. ⁽⁴⁹⁾ Ainda neste local deve estar visivelmente afixadas, procedimentos relativos á preparação de QT, actuação em caso de derrames/salpícos e material de protecção individual a utilizar.

◆ **Equipamento de protecção individual**

Relativamente ao equipamento de protecção individual, deve-se adoptar os seguintes cuidados ^(42,43,45,46,47):

- Utilização de uma bata impermeável de uso único , de manga comprida, com punhos justos e de apertar atrás.
- Uso de luvas látex esterilizadas adequadas ao efeito. No entanto desde que não interfira com a técnica poderão ser utilizados dois pares de luvas. As luvas devem ser mudadas de hora a hora.
- Uso de Mascara impermeável de alta filtragem com viseira é o recomendável, ou a mascara impermeável de alta filtragem e óculos protectores. Não devem ser utilizadas mascaras cirúrgicas pois não conferem protecção contra os aerossóis.

◆ **Administração de quimioterapia**

- Todas as precauções inerentes á administração de fármacos por via endovenosa, devem ser tomadas.
- Antes de qualquer procedimento, deve ser explicado ao paciente a necessidade dos profissionais, neste caso especifico os enfermeiros, utilizarem equipamento de protecção individual, como forma de evitar a exposição á QT. Na prática o que se observa é o descurar desta regra, predispondo assim esta classe para um risco acrescido de exposição química.
- Especificamente em relação á preparação da QT, deve-se adoptar os seguintes cuidados. ^(42,43,45 e 46)

- Lavar correctamente as mãos;

- Seguir com rigor todos os passos de preparação de terapêutica para evitar erros;
- Utilizar medidas de protecção individual;
- Preparar a QT em câmara de fluxo laminar vertical com filtro tipo HEPA;
- Devem ser respeitados todos os cuidados a ter com a preparação de injectáveis, para evitar a formação de aerossóis.
- Utilizar compressa envolvidas em álcool 70° durante aspiração das drogas e usar agulhas com filtros nos frascos hermeticamente fechados;
- Todo o material *disposable* utilizado deve ser correctamente triado;
- A câmara de fluxo laminar deve ser limpa no final de cada preparação.
- Lavagem higiénica das mãos, duas vezes após a preparação e administração de citotóxicos.

◆ **Prestação directa de cuidados**

- Estas drogas são eliminadas pela urina, fezes e suor dos pacientes, logo medidas de protecção individual devem ser adoptadas para evitar a contaminação química no manuseamento destes fluidos corporais, pelo menos nas primeiras 48 horas pós QT. No caso de roupa suja com estes fluidos corporais, devem ser tomadas precauções especiais, como embalar em saco próprio. Não devendo esta misturada com restante roupa hospitalar, devendo ser encaminhada á lavanderia como roupa contaminada.

◆ **Vigilância médica**

- Todos os profissionais que trabalham nestes serviços, devem ser submetidos a um exame médico antes de iniciarem a sua actividade profissional (contacto com QT), para ser efectuado um despiste sobre possíveis situações de risco e também para existirem parâmetros biológicos de referência.
- Exames laboratoriais de rotina devem ser efectuados 2 vezes ao ano.
- Todos os incidentes relativos a uma exposição aguda devem ser participados ao departamento de Saúde Ocupacional da Instituição.

◆ **Formação e informação de todo o Staff**

- Todo o Staff envolvido na dinâmica destes serviços, deve receber orientações específicas sobre este tipo de drogas e devem estar conscientes dos riscos a que estão expostos.
- O armazenamento e o transporte da QT, só devem ser efectuados por pessoal treinado. Este local deve conter sinalética respeitante aos Citostáticos e afixação de normas de actuação no caso de derrames.
- Manter programas de treino e reciclagem dirigidos aos profissionais que manipulam QT, dando especial ênfase aos aspectos relacionados com os riscos ocupacionais e normas a seguir para reduzir a exposição. Aquisição de conhecimentos e competências nesta área, deve ser o fulcro das avaliações periódicas destes profissionais.
- Somente pessoal treinado deve preparar e administrar QT.
- O cumprimento das normas de segurança devem ser supervisionadas.

◆ **Derrames acidentais**

- Caso ocorra derrame no próprio deve-se substituir imediatamente a roupa e lavar abundantemente com água e sabão as zonas da pele contaminadas e eventualmente consultar um dermatologista.
- No caso de derrames em superfícies, utilizar dois pares de luvas, para além da protecção individual, não esquecendo de efectuar a participação do acidente em serviço. Se o derrame for dentro da câmara de fluxo laminar absorver imediatamente com compressas, lavar toda a área contaminada com solução neutralizante (60% de álcool a 70% + 35% de água destilada+ 5% de água oxigenada) e proceder á troca do filtro HEPA se o derrame for superior a 5ml ou 5gr.⁽⁴⁸⁾
- Quando a situação de derrame acontecer no meio ambiente, á que esperar que as partículas do agente citotóxico se depositem, utilizar material de protecção individual, neutralizar as superfícies contaminadas, procedendo em seguida á lavagem da área contaminada com água e sabão.

ANEXO B

Instrumento de recolha de dados

Nº DE CÓDIGO DO DADOR _____

Fui informado acerca dos objectivos do estudo em causa e colaboro de livre vontade

Assinatura _____

Desde já muito obrigado pela sua disponibilidade, colaboração e pelo tempo que nos dispensou.

Amostra colhida por: _____ Data: ____/____/____

Hora: _____

Sangue heparinizado

Sangue em EDTA

Urina

Tubo de carvão

Nome: _____

1. Data de Nascimento ____/____/____ (Idade = ____ anos)

2. Sexo: M F

3 Residência actual: _____ (tempo em anos)

3.1 Residência anterior: _____ (tempo em anos)

3.2 Na vizinhança da residência actual existe:

3.2.1 Unidades industriais Sim Não

Em caso afirmativo, indique qual: _____

3.2.2 Aterro de lixo tóxico Sim Não

Em caso afirmativo, indique qual: _____

ACTIVIDADE PROFISSIONAL

4. Actividade profissional:

5. Local de trabalho : _____

6. Local(ais) de trabalho anterior(es) (indique n.º de anos por local de trabalho):

7. Como ocupa os tempos livres: _____

8. Anos de serviço na profissão:

- | | | | |
|----|-------|------|--------------------------|
| 1. | 1-4 | anos | <input type="checkbox"/> |
| 2. | 5-9 | anos | <input type="checkbox"/> |
| 3. | 10-14 | anos | <input type="checkbox"/> |
| 4. | +15 | anos | <input type="checkbox"/> |

HÁBITOS TABÁGICOS

9. É **actualmente** fumador? Sim Não

10. Alguma vez fumou? Sim Não

11. Se é **ex-fumador**:

11.1 Com que idade começou a fumar? _____ anos

11.2 Com que idade deixou de fumar? _____ anos

12. Se é **fumador**:

12.1 Com que idade começou a fumar? _____ anos

12.2 Quantos cigarros fuma por dia? _____

13. Se é **fumador passivo** :

Tem contacto regular durante 2 ou mais horas por dia com fumadores?

13.1 Em casa Sim Não

13.2 No trabalho Sim Não

13.3 No café ou similar Sim Não

CONSUMO DE ÁLCOOL

14. Não bebe

15. N.º de unidade/dia: _____

16. Que tipo de bebida alcoólica bebe habitualmente? _____

HISTÓRIA CLÍNICA

17. Teve ou tem alguma doença:

Sim Não

Qual: _____

18. Toma algum tipo de medicação?

Sim Não

Qual: _____

MANIPULAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA

19 Anos a trabalhar com QT:

- | | | |
|----|------------|--------------------------|
| 1. | 1-4 anos | <input type="checkbox"/> |
| 2. | 5-9 anos | <input type="checkbox"/> |
| 3. | 10-14 anos | <input type="checkbox"/> |
| 4. | + 15 anos | <input type="checkbox"/> |
-

20. Duração da exposição ?

- | | | |
|----|-----------------------|--------------------------|
| 1. | < 35horas | <input type="checkbox"/> |
| 2. | 35horas | <input type="checkbox"/> |
| 3. | >35horas até 42 horas | <input type="checkbox"/> |
-

21. Fora do horário hospitalar trabalha com QT?

- Sim Não

21.1 Em caso afirmativo quantas horas: _____

22. Acha que tem informação suficiente, sobre a QT?

Sim Não

22.1. Em caso afirmativo, indique três cuidados (protecção utilizada) que costuma ter:

23. Relativamente à segurança no local de trabalho, aquando da manipulação de QT, pensa que o seu serviço a cumpre?

Sim Não

24. Prepara QT em câmara de fluxo laminar?

Sim Não

24.1. Se não, onde prepara?

25. Alguma vez teve algum dos seguintes sinais/sintomas, após manipular QT?

- 25.1 Cefaleias
- 25.2 Irritação da pele
- 25.3 Prurido
- 25.4 Náuseas e vômitos
- 25.5 Irritação ocular
- 25.6 Tosse
- 25.7 Outros

Indique quais: _____

26. Enumere cinco agentes quimioterápicos, que mais manipula:
