

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL  
A CITOTÓXICOS  
IMPLICAÇÕES NO PROCESSO REPRODUTIVO

Trabalho de Projecto proposto para a obtenção do grau de mestre em  
Aconselhamento e Informação em Farmácia  
Orientador: Professor Doutor Agostinho Cruz

Ana Cristina Moreiras Dias Madeira

Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, IPP  
Outubro 2010

Aos meus Pais

À minha Irmã

Ao Pedro

## RESUMO

A exposição ocupacional a citotóxicos tem vindo a ser reconhecida como um potencial perigo para a saúde, nomeadamente com efeitos negativos para o sistema reprodutor feminino e masculino. O presente estudo surge da necessidade de um maior esclarecimento relativamente à toxicidade reprodutiva para os profissionais de farmácia expostos durante a preparação da quimioterapia. Elaborou-se assim uma análise exaustiva das normas nacionais e internacionais de manipulação de citotóxicos. Realizou-se também uma revisão bibliográfica de estudos publicados sobre o efeito tóxico reprodutivo dos citotóxicos quer em doentes tratados, quer em profissionais expostos, assim como um exame em pormenor das recomendações de vários citotóxicos. Como resultado, verificou-se que nas normas ainda subsiste uma lacuna sobre esta matéria, apesar da existência de relação sugerida entre a exposição ocupacional e disfunções reprodutoras. Juntando um conjunto de pontos analisados da informação da literatura científica e das recomendações dos fármacos, foram indicadas algumas sugestões para serem incluídas nas normas ou para serem direccionadas para estudos, de modo a serem discutidas e analisadas com mais detalhe. Sugere-se assim que esta falha deverá ser ultrapassada através da realização de mais estudos e da necessidade de actualização e revisão das normas orientadoras, de forma a prevenir situações de risco para os profissionais de farmácia e seus descendentes. Torna-se indispensável o esclarecimento dos profissionais relativamente aos níveis de segurança, para que estes possam exercer a sua actividade com consciência e garantia da sua saúde reprodutiva.

### **Palavras-Chave**

Citotóxicos; Exposição Ocupacional; Guidelines; Toxicidade da Reprodução; Toxicidade do Desenvolvimento.

## ÍNDICE GERAL

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....             | 1  |
| 2. ENQUADRAMENTO AO TEMA.....  | 3  |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS.....     | 15 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 17 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....   | 64 |
| 6. BIBLIOGRAFIA.....           | 70 |
| ANEXO.....                     | 76 |

## LISTA DE SIGLAS

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ASHP -American Society of Health-System Pharmacists

BSC - Biological Safety Cabinets

CFLV – Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical

CSHP – Canadian Society of Hospital Pharmacists

COSA - Clinical Oncological Society of Australia

FDA - Food and Drug Administration

HSE - Health and Safety Executive

IARC - The International Agency for Research on Cancer

ISO – International Standards Organization

ISOPP - Internacional Society of Oncology Pharmacy Practitioners

NIOSH - National Institute for Occupational Safety and Health

OH&S - Occupational Health & Safety Unit

OSHA - Occupational Safety & Health Administration

OSHS - Occupational Safety and Health Information Series

PIC/S - Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.

QuapoS - Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SHPA - Society of Hospital Pharmacists of Australia

USP - United States Pharmacopeia

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Informação sobre toxicidade da reprodução e toxicidade do desenvolvimento em normas orientadoras nacionais e internacionais.

Quadro 2. Efeito tóxico da administração de citotóxicos no processo reprodutivo de doentes do sexo feminino.

Quadro 3. Efeito tóxico da administração de citotóxicos no processo reprodutivo de doentes do sexo masculino.

Quadro 4. Efeito tóxico da exposição ocupacional a citotóxicos no processo reprodutivo dos profissionais de saúde.

Quadro 5. Citotóxicos e sua toxicidade da reprodução.

Quadro 6. Fármacos citotóxicos indutores de infertilidade.

Quadro 7. Citotóxicos e sua toxicidade do desenvolvimento.

Quadro 8. Indicação de tempo de contraceção após tratamento com citotóxicos.

Quadro 9. Fármacos citotóxicos que são eliminação de forma mais lenta e/ou que são acumulados no organismo.

## PREFÁCIO

No âmbito deste trabalho foi elaborado um artigo para publicação com o título “Toxicidade Reprodutiva da Exposição Ocupacional a Citotóxicos: Análise das Normas Orientadoras”, o qual foi submetido na Revista Panamericana de Salud Pública. (Anexo 2)



## 1. INTRODUÇÃO

É de conhecimento intuitivo que os sistemas de saúde têm como missão a prevenção e o tratamento da doença, no entanto eles próprios constituem um alto risco para os profissionais. Os profissionais de saúde que preparam, administram ou trabalham em áreas onde são manuseados fármacos perigosos encontram-se então expostos a agentes perigosos no seu local de trabalho, correndo o risco de sofrerem efeitos negativos de forma aguda ou crónica.

Estima-se que nos Estados Unidos, 5,5 milhões de profissionais de saúde estão expostos a estes fármacos perigosos ou seus resíduos, (1) uma vez que a exposição abrange todo o circuito desses medicamentos, envolvendo assim vários profissionais. Desta forma, deduz-se que a realidade nacional apresenta de modo semelhante uma grande proporção profissionais expostos, pois em todas as unidades hospitalares é frequente o manuseio deste tipo de fármacos.

O risco para a saúde depende da intensidade da exposição do profissional a estes químicos e da toxicidade das mesmas. É assim essencial minimizar a exposição. Porém, o grau de absorção que ocorre no decurso da actividade é difícil de medir e pode variar consoante o tipo de fármaco. Como resultado, a informação científica corrente ainda não permite estabelecer níveis seguros de exposição definidos. Contudo, existem diversas linhas de evidência que suportam a toxicidade potencial destes químicos quando manuseados de forma não apropriada. Os profissionais de saúde poderão ser protegidos através da ajuda de controlos de engenharia, controlo administrativo e ainda através de equipamento apropriado.

A toxicidade dos fármacos antineoplásicos é já conhecida há décadas, tendo vindo a ser verificada a sua carcinogenicidade, mutagenicidade e genotoxicidade. Os primeiros estudos que os associam aos efeitos nefastos nos profissionais que administravam estes fármacos, foram apenas relatados a partir de 1979. (1) Desde essa altura, realizam-se várias medições químicas e biológicas em estudos publicados, o que conduziu ao avanço na melhoria das práticas de manuseamento, com a implementação de procedimentos normalizados. Estas normas de segurança diminuíram efectivamente a exposição dos profissionais de saúde, porém ela ainda existe. Além disso, o uso deste



tipo de fármacos é cada vez mais uma realidade e portanto deve continuar a existir a missão de monitorização e avaliação destas práticas. É necessário alertar para a realização de mais estudos, revisão e melhoria das normas e o constante treino, informação e consciencialização transmitida aos profissionais.

Desta forma, justifica-se o aprofundamento deste tema, com sério interesse para todo o profissional envolvido no circuito destes agentes. Este estudo pretende assim contribuir para a avaliação do risco, prevenção e controlo da exposição em equipas de enfermagem, médicos, veterinários e pessoal envolvido na eliminação de resíduos, mas focando principalmente em profissionais de farmácia, pois representa actualmente o grupo profissional com maior risco.

No entanto, optou-se por direccionar o trabalho para a área da toxicidade da reprodução e toxicidade do desenvolvimento. Inúmeros medicamentos utilizados na quimioterapia têm demonstrado efeitos negativos para o sistema reprodutor feminino e masculino, observando-se, tal como nos doentes tratados, casos de toxicidade ocupacional em profissionais de saúde. Porém, entre os profissionais ainda subsistem dúvidas sobre esta matéria, havendo uma preocupação principalmente ao nível das pessoas em idade fértil. Assim, a ideia nasce desta inquietação e da falta de informação que os profissionais de farmácia sentem, tendo a finalidade de tentar encontrar algumas respostas ou orientações sobre esta temática.

Surge então como grande objectivo proposto para este trabalho, dar um contributo para o conhecimento e para a sensibilização das implicações no processo reprodutivo de profissionais de farmácia, particularmente ao nível da toxicidade reprodutora e toxicidade do desenvolvimento, a partir do conhecimento do estado da arte.

## 2. ENQUADRAMENTO AO TEMA

### *Definição de Fármaco Perigoso – “Hazardous Drug”*

Em termos de exposição ocupacional, um fármaco perigoso (hazardous drug) é definido como um agente cuja inerente toxicidade (conhecida ou suspeita), representa perigo para o profissional de saúde. (2, 3, 4) Estes agentes são classificados e identificados de acordo com pelo menos uma das seis seguintes características: (2, 3, 4)

- carcinogenicidade,
- teratogenicidade ou toxicidade no desenvolvimento,
- toxicidade do sistema reprodutor humano,
- toxicidade de um órgão induzida por pequenas doses em humanos ou animais (toxicidade aguda e crónica avaliada em estudos animais ou representada nos pacientes tratados),
- genotoxicidade,
- novas drogas com estrutura e toxicidade semelhantes às drogas tóxicas já conhecidas.

Incluem-se assim alguns fármacos pertencentes a diferentes grupos terapêuticos: (1, 3, 5)

- antineoplásicos,
- hormonas,
- imunossuppressores,
- antivíricos,
- anticorpos monoclonais,
- oxitocinas,
- gonadotrofinas,
- antibióticos,
- vacinas,

- retinoides,
- anticonvulsivantes.

O NIOSH, em 2004, na sua publicação “NIOSH Alert” (1), compilou uma longa lista de fármacos com esta classificação. Posteriormente, em 2010, fez uma revisão com a inserção de nova informação e novos fármacos (“NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings”). (5)

### *Citotóxicos*

A acção não selectiva dos citotóxicos tem impacto no crescimento e função das células saudáveis e das células cancerígenas, resultando em efeitos colaterais tóxicos para o doente. Esta não selectividade pode também resultar em efeitos negativos para os profissionais de saúde expostos. (1)

O aumento do trabalho nas unidades de quimioterapia, com a manipulação de doses cada vez mais superiores e complexas de fármacos cada vez mais agressivos, conduz a um maior nível de preocupação e ansiedade para quem prepara e administra citotóxicos.

Para o doente, o potencial benéfico destas drogas poderá ultrapassar o possível risco dos seus efeitos negativos. Porém, o profissional de saúde corre o risco de sofrer as mesmas reacções, sem qualquer benefício positivo ou terapêutico para si. (1) O risco de poder sofrer qualquer sintoma é inaceitável e deverá ser muito bem estudado.

### *Normas Orientadoras de Manipulação de Citotóxicos*

Visto os citotóxicos serem um dos agentes considerados “hazardous drugs” compreende-se a necessidade de adopção de políticas internas e de procedimentos normalizados dentro de cada instituição. O responsável por uma unidade de preparação de citotóxicos deverá ter o dever legal de proteger a saúde dos profissionais e de proteger o ambiente e a saúde de todas as pessoas que poderão ser afectadas por estes agentes, adoptando políticas e procedimentos de segurança e prevenção. Para isso, poderão ser consultadas guidelines internacionais como NIOSH (1), SHPA (2), ISOPP (3), ASHP (4), capítulo 797 da USP (6), Worksafe Vitoria (7), COSA (8), Cancer Care Ontario (9), OSHA (10), QuapoS (11), IARC (12), ou normas nacionais como o Manual de Farmácia Hospitalar (13), a Portaria nº42/92, de 23 de Janeiro: Guia para o Bom Fabrico de Medicamentos (14) e a Portaria nº594/2004, de 2 de Junho: Boas Práticas na Preparação de Manipulados (15).

A regulamentação nacional encontra-se mais direccionada para o bom fabrico de preparações não estéreis (manipulados) ou de preparações estéreis, não realçando as especificações e cuidados relativos à manipulação de citotóxicos. Apenas o Manual de Farmácia Hospitalar (13) faz referência, porém de forma muito vaga.

As normas internacionais mostram-se mais completas incluindo recomendações sobre vários parâmetros importantes numa unidade de preparação de citotóxicos, inclusive muitas fazem referência sobre o perigo de exposição, como elaborar uma gestão e avaliação de risco e medidas a adoptar em termos de acompanhamento em saúde ocupacional.

### *Instalações e Equipamento*

Por forma a adoptar instalações e equipamentos adequados a esta actividade, pode-se seguir diferentes normas existentes:

- Portaria nº42/92 de 23 de Janeiro (14);
- Portaria nº594/2004 de 2 de Junho (15);
- Manual de Farmácia Hospitalar (13);
- Norma ISO 14644-1 de 1999 (16);
- Norma ISO 14644-7 de 2004 (17);
- Eudralex Good Manufacture Practices (18);
- USP chapter <797> Hazardous Drugs as Compounded Sterile

Preparations, 2006 (6).

Sendo assim, a preparação de citotóxicos injectáveis estéreis com técnica asséptica deve ser efectuada num ambiente de Grau A ou ISO Classe 5 ou US FS 100 ou Classe A, de acordo com os critérios das diferentes normas.

Segundo a Portaria nº42/92 de 23 de Janeiro, que aprova o Guia para o Bom Fabrico de Medicamentos (14), a classificação de Salas Limpas baseia-se na US Federal Standard 209 C e classifica-as em classes de A a D. Para a manipulação de citotóxicos a sala deve ser classe A e a antesala classe B e deverá utilizar-se uma Câmara de Fluxo de Ar Vertical de Classe II tipo B2 (também designadas por Biological Safety Cabinets (BSC)) ou de Classe III (Isolador ou Bolha).

A avaliação, controlo e manutenção destas salas, equipamentos e filtros deverá ser realizada e registada periodicamente por técnicos especializados e treinados para o efeito.

Apesar da melhoria dos procedimentos efectuados nas unidades de preparação de citotóxicos, a contaminação do pessoal e das áreas ainda é uma realidade. Mesmo após a limpeza das áreas de trabalho, existem sempre quantidades residuais que permanecem. A título exemplificativo, Manson *et al.* (19) realizou um estudo em duas unidades de preparação de duas farmácias hospitalares, que utilizavam isoladores, nas quais foram encontrados resíduos no chão e nas luvas. Através da análise de urina dos profissionais, foi igualmente encontrado um baixo nível de platina, indicando existir

uma pequena absorção possivelmente de fármacos como a cisplatina ou carboplatina.

Obter uma percentagem a zero de contaminação pode parecer um objectivo pouco realista, porém este deve ser o principal intuito das unidades de trabalho.

A formação e profissionalismo da equipa são determinantes na prevenção da contaminação. Todo o tipo de instalações será insuficiente e todo o tipo de equipamento falhará a sua segurança se o profissional não o utilizar de forma correcta. É portanto indispensável e de extrema importância o treino e a formação contínua de toda a equipa de trabalho.

### *Equipamento de Protecção Individual*

A escolha do equipamento de protecção individual deverá ter em conta alguns aspectos importantes (4, 20):

- estar referenciado para o uso em manipulação de citotóxicos, de acordo com as guidelines adoptadas,
- garantir a esterilidade das preparações,
- oferecer adequada protecção ao operador,
- oferecer conforto no seu uso,
- assegurar existência de tamanhos adequados aos operadores.

O pessoal deverá compreender e estar treinado sobre a forma correcta do seu uso e da necessidade de efectuar trocas periódicas. As condições adequadas de armazenamento são também importantes. Recomenda-se assim: luvas, óculos ou visor para protecção de olhos e face, máscara para protecção respiratória P3 (EN 149/2001), fato ou bata para protecção da roupa e pele, mangas de protecção, calçado de protecção, protector de calçado, e protecção da cabeça ou touca. (4, 20)

## *Gestão de Risco Ocupacional*

Vários profissionais, sejam pessoal clínico ou não clínico, poderão estar expostos a todo o percurso por que o fármaco passa: fabrico, transporte, recepção, distribuição, armazenamento, preparação, administração, não esquecendo igualmente a contaminação durante o tratamento de lixos, limpeza de salas e material contaminado, actuação em casos de derramamento, processamento das excreções dos doentes, limpeza de casas de banho de doentes e profissionais, lavagem da roupa de cama do doente ou de roupas em contacto com doentes ou profissionais, e a manutenção e troca dos filtros das câmaras e salas de preparação. Desta forma, poderemos considerar que enfermeiros, médicos, técnicos de farmácia, farmacêuticos, assistentes operacionais e funcionários de lavandarias, transportadoras, empresas de recolha e tratamento de resíduos e técnicos de manutenção dos filtros estão incluídos nesse grupo.

Considera-se porém que os processos de preparação e administração são os de maior risco, devendo cada instituição localizar os seus profissionais num grupo de risco, mediante o uso de uma tabela de estratificação de risco.

Estratificação de risco (21):

- Grupo I (CTX1): Exposição ocasional por preparação ou administração.
- Grupo II (CTX2): Exposição diária intermitente.
- Grupo III (CTX3): Exposição diária contínua por administração.
- Grupo IV (CTX4): Exposição diária contínua por preparação em CFLV.

Segundo a Directiva 90/394/EEC (22), sempre que seja utilizado um agente cancerígeno, a entidade patronal aplicará todas as seguintes medidas:

- Limitação das quantidades de agentes cancerígenos no local de trabalho;
- Limitação ao mínimo do número de trabalhadores expostos ou susceptíveis de o ser;
- Concepção de processos de trabalho e de medidas técnicas com o objectivo de evitar ou minimizar a libertação de agentes cancerígenos no local de trabalho;
- Evacuação dos agentes cancerígenos na fonte, aspiração local ou

ventilação geral adequadas, compatíveis com a necessidade de protecção da saúde pública e do ambiente;

- Uso de métodos existentes apropriados de medição de agentes cancerígenos, nomeadamente de detecção precoce de exposições anormais devidas a um incidente imprevisível ou a um acidente;
- Aplicação de processos e métodos de trabalhos adequados;
- Medidas de protecção colectivas e/ou, nos casos em que a exposição não possa ser evitada por outros meios, medidas de protecção individual;
- Medidas de higiene, nomeadamente a limpeza periódica dos pavimentos, paredes e outras superfícies;
- Informação dos trabalhadores;
- Delimitação das zonas de risco e uso de adequada sinalização de aviso e de segurança, incluindo sinais de proibição de fumar em áreas onde os trabalhadores estejam ou possam vir a estar expostos a agentes cancerígenos;
- Instalação de dispositivos para casos de emergência susceptíveis de provocar exposições anormalmente elevadas;
- Meios que permitam a armazenagem, o manuseamento e o transporte sem riscos, nomeadamente mediante a utilização de recipientes herméticos e rotulados de forma clara, distinta e visível;
- Meios seguros de recolha, armazenagem e evacuação dos resíduos pelos trabalhadores, incluindo o uso de recipientes herméticos rotulados de forma clara, distinta e visível.

Sugere-se assim que a pessoa responsável por uma unidade de preparação de citotóxicos deverá ter o dever legal de proteger o ambiente e a saúde dos profissionais que trabalham na unidade e de todas as pessoas que poderão ser afectadas por esse trabalho. Recomenda-se portanto a adopção de políticas e procedimentos de segurança e prevenção baseados em *guidelines* ou normas nacionais ou internacionais, sendo importante elaborar Manuais de Procedimentos e Documentos de Registo internos assim como implementar um sistema de gestão de risco e um sistema de garantia da qualidade. Este plano deverá ser realizado, avaliado e acessível a toda a equipa de trabalho, sendo periodicamente revisto e reavaliado. Desta forma, todos os profissionais



deverão estar familiarizados com estas preocupações, cooperando no cumprimento das medidas instituídas e responsabilizando-se pelas suas acções.

Sendo assim, deverá ser realizada uma avaliação do risco que inclui vários parâmetros (7): identificação dos fármacos perigosos manipulados, verificar quais os profissionais que poderão estar expostos de forma directa ou indirecta, analisar como ocorre essa exposição, implementar medidas de prevenção, verificar se as precauções já instituídas estão adequadas, fazendo revisões periódicas, fazer testes de detecção de contaminação de fármacos em vários locais da unidade e relatar acidentes ocorridos. Além disso, todos os profissionais envolvidos deverão receber acompanhamento médico pelo serviço de saúde ocupacional e formação sobre os riscos e precauções a adoptar.

Poder-se-á igualmente organizar o trabalho de forma a reduzir a quantidade de fármacos manipulados e reduzir para o mínimo o número de profissionais expostos e a duração dessa exposição. (23)

O risco associado à exposição ocupacional não está bem determinado. Portanto, sem evidência em contrário, deve ser assumido como estando presente e como sendo proporcional de forma dose-dependente. (2)

Desta forma, o impacto para a saúde depende (1,4):

- do grau de exposição do trabalhador à droga (magnitude de exposição ao longo de todas as suas actividades diárias no local);
- do grau de toxicidade da mesma;
- dos efeitos acumulativos ao longo de várias exposições;
- da sensibilidade individual.

É conhecido que a exposição mesmo a uma concentração muito baixa de determinados fármacos, poderá trazer perigo para quem manipula ou quem trabalha na proximidade. (1,4) A exposição mesmo a doses muito baixas deverá ser evitada ao máximo possível. (7) Isto porque estes fármacos conseguem exercer efeitos biológicos mesmo em níveis muito baixos de absorção.

Factores que afectam a exposição (1):

- Quantidade de fármacos preparados;
- Frequência e duração de manipulação;

- Potencial para ocorrer absorção;
- Uso de equipamento e material adequado;
- Uso de equipamento de protecção individual adequado;
- Existência de práticas de trabalho.

Logo, a probabilidade de um profissional sofrer efeitos adversos aumenta com a quantidade de fármacos e frequência de exposição e com a inexistência de procedimentos estabelecidos.

### *Efeitos Tóxicos*

São vários os efeitos tóxicos referenciados por estudos e pelas *guidelines* que se podem manifestar de forma aguda ou crónica nos profissionais. Como efeitos agudos destaca-se: tosse (24), irritações e erupções na pele, olhos e mucosas, rubor facial (24), possível náusea (1, 3, 23, 24), vômitos (7, 24), tonturas (24), dor abdominal (7, 24) e diarreia (25, 24), dermatite de contacto e feridas ou inflamações nasais. (7)

Relativamente aos efeitos crónicos, existe maior probabilidade de desenvolver leucemia e cancro, estão referenciadas lesões hepáticas (7, 25), tosse crónica (25) e queda de cabelo (7). Segundo a Workface (7), poderão também ocorrer alterações na contagem de células sanguíneas, formação anormal de células e actividade mutagénica.

Num estudo desenvolvido, em 2001, por alunas do 4º ano de farmácia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, através de um questionário realizado a profissionais de saúde demonstrou-se a existência de risco relativo em relação a sintomas agudos e crónicos como irritação ocular, irritação crónica da garganta e queda de cabelo nos profissionais que manipulavam e administravam citotóxicos em comparação com o grupo que nunca tinha tido contacto com estes fármacos. (26)

Como exemplo de efeitos a nível reprodutor, temos aborto espontâneo, perda fetal (7), malformações congénitas (7), infertilidade (1, 3, 23, 24), gravidez ectópica (27) e interrupção do ciclo menstrual (24). A exposição antes de engravidar está associada com disfunções menstruais, que poderão conduzir a infertilidade.

A maioria da informação que poderemos obter sobre os efeitos crónicos é através das doses de tratamento dadas a doentes ou através de estudos realizados com animais, que nos indicam mutagenicidade e carcinogenicidade. Não existem certezas quanto à relevância para os profissionais de saúde. Qualquer exposição ocupacional será

a um nível inferior, porém esta ocorre de um modo repetitivo e durante um longo período de tempo. Pouco se sabe sobre as consequências da exposição repetitiva a quantidades baixas de citotóxicos. (23) É necessário saber se o corpo consegue eliminar a pequena dose de droga a que esteve exposto antes que ela se acumule no corpo.

Porém, actualmente já têm sido publicados alguns estudos relevantes sobre este tema. Segundo a NIOSH (24) foram relatados em farmacêuticos hospitalares e enfermeiros expostos a agentes antineoplásicos efeitos genotóxicos e danos genéticos, nomeadamente aumento na formação de micronúcleos e aumento da troca entre cromátídeos irmãos e aberrações cromossómicas.

Da mesma forma, Sasaki *et al.* (28) consideraram existir um risco aumentado de alterações do ácido desoxirribonucleico (ADN) em enfermeiras japonesas expostas. Em Itália, Cavallo *et al.* (29) encontraram um aumento significativo de aberrações cromossómicas em técnicos de farmácia e em enfermeiros expostos. Verificaram ainda valores significativos de dano genético em células da boca de enfermeiros. De forma idêntica, também em Itália, Testa *et al.* (30), apontam um aumento muito significativo de dano genético (aberração dos cromossomas e deleção dos cromossomas) em enfermeiras, referindo mesmo ser um factor potencialmente indicativo de maior risco para o desenvolvimento de uma neoplasia. Mader *et al.* (31) analisaram amostras sanguíneas de enfermeiras durante um período de nove meses. Detectou-se aumento significativo da alteração dos cromátídeos, passados seis e nove meses em comparação com os níveis iniciais. Porém, este aumento de genotoxicidade foi considerado baixo e reversível.

Kopjar *et al.* (32) analisaram profissionais de saúde expostos, na Croácia, sendo indicados níveis superiores de dano do ADN e citogenético comparativamente com a população em geral. Este artigo faz a recomendação sobre a importância da realização de estudos citogenéticos nestes profissionais, pelo menos nos casos de acidente.

Nas normas NIOSH (24) realçam-se alguns estudos de casos em profissionais: um caso de cancro da bexiga, numa farmacêutica, atribuído à sua exposição habitual a agentes antineoplásicos (aparentemente, desconhecia-se que apresentasse outro risco cancerígeno ocupacional ou ambiental); risco acrescido de leucemia entre médicos e enfermeiros dinamarqueses que manipulavam agentes antineoplásicos.

### *Vias de Exposição*

A exposição pode ocorrer principalmente através de (1, 3, 4, 7, 23):

- inalação de aerossóis ou partículas;
- contacto e absorção na pele;
- ingestão não intencional pelo contacto das mãos com a boca, comida, bebidas ou utensílios de cozinha;
- injeção accidental através de picada e cortes.

Normas orientadoras (1, 4, 21) relatam haver detecção de citotóxicos quer em amostras do ar ambiente, quer de várias superfícies de trabalho, mesmo em locais onde existiam cuidados e procedimentos instituídos. A presença de fármacos ou seus metabolitos na urina de profissionais de farmácia e enfermeiros é igualmente descrito (33, 34). Daí a importância de implementação de normas pelos responsáveis e de um seguimento rígido dessas medidas por parte de quem manipula os fármacos ao longo de todo o seu percurso, minimizando assim o risco de exposição não intencional e perigosa a estes agentes. Sem igualmente esquecer a implementação de formação contínua e treino.

### *Toxicidade no Processo Reprodutivo*

Define-se toxicidade da reprodução como a disfunção do sistema reprodutor feminino ou masculino induzida por agentes químicos, reflectindo efeitos em todo o processo reprodutivo. (35)

Poderá mesmo diferenciar-se toxicidade da reprodução e toxicidade do desenvolvimento/crescimento. A toxicidade da reprodução está associada à fertilidade, incluindo a formação e função das células germinativas (mutagenicidade). Enquanto que a toxicidade do desenvolvimento classifica-se de acordo com o período de exposição aos agentes exógenos, podendo então ser pré (teratogenicidade), peri (disfunções) e pós natal (período de lactação e toxicidade no neonato). O estudo da toxicidade do desenvolvimento incide essencialmente na mulher grávida e no embrião e

feto. É assim necessário distinguir embriotoxicidade e fetotoxicidade. A primeira refere-se ao efeito tóxico no embrião, ou seja durante a concepção até ao fim da organogénese, incluindo neste período a teratogenicidade. A fetotoxicidade acontece mais tarde, no feto por mecanismos diferentes, ocorrendo efeitos sobre o crescimento e a maturação funcional. O período pós natal é também de extrema importância, pois alguns órgãos e sistemas ainda se encontram em maturação após o nascimento. Assim, o sistema imunitário, sistema hormonal ou o cérebro são alguns exemplos de cujo desenvolvimento pode ser susceptível a factores exógenos. (36)

Devido à possibilidade de inúmeros efeitos adversos e de acordo com o período durante o qual esses efeitos poderão ser iniciados, a toxicidade da reprodução e do desenvolvimento é considerada a área da toxicologia mais complexa. (36)

Substâncias ou agentes, que afectam a saúde reprodutiva das mulheres ou homens ou que afectam a capacidade dos casais de ter crianças saudáveis, são denominados, segundo a norma NIOSH (37), de factores de risco reprodutivos (“reproductive hazards”). Radiação, alguns produtos químicos, determinadas drogas, álcool, tabaco e alguns vírus são indicados como agentes capazes de causar problemas na saúde reprodutiva, entre os quais a norma aponta os medicamentos utilizados no tratamento de neoplasias.

Especificamente em relação aos riscos no local de trabalho, a NIOSH (37) refere que ainda estão a ser realizados estudos para definir todos os potenciais agentes perigosos, no entanto aponta já vários problemas reconhecidos como resultado de uma exposição ocupacional: alterações do ciclo menstrual, infertilidade, subfertilidade, defeitos de nascimento, baixo peso e parto prematuro, aborto espontâneo, morte fetal, distúrbios no desenvolvimento e neoplasia na infância. Portanto, deduz-se que os citotóxicos são factores de risco reprodutivo com potencialidade para causarem estes efeitos.

A evidência de toxicidade para o sistema reprodutor feminino e masculino, induzida pela quimioterapia, com a possibilidade de provocar dano genético nas células germinativas é, de facto, relatada em literatura. (38)

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Como método de pesquisa realizou-se primeiramente o levantamento e análise de várias normas orientadoras nacionais e internacionais, por forma a verificar quais as recomendações de segurança e informação existente sobre toxicidade da reprodução e toxicidade do desenvolvimento em casos de exposição ocupacional a citotóxicos.

Seguidamente, elaborou-se uma pesquisa e análise bibliográfica de estudos publicados sobre o efeito tóxico reprodutivo dos citotóxicos quer em doentes tratados, quer em profissionais expostos.

Posteriormente, avançou-se para um estudo e exame em pormenor de vários citotóxicos relativamente à sua farmacocinética, toxicidade reprodutiva e precauções relacionadas com a reprodução e aleitamento. (Anexo 1) Uma vez que, durante a preparação de quimioterapia, os profissionais de farmácia manipulam anticorpos monoclonais juntamente com os fármacos citotóxicos, decidiu-se incluir este grupo de fármacos no estudo realizado.

Para esta investigação, recorreu-se às indicações da Food and Drug Administration (FDA) e às informações dos respectivos Resumo das Características do Medicamento (RCM).

O critério de selecção dos fármacos foi pensado de forma a incluir os mais frequentemente manipulados nas unidades de preparação de quimioterapia e tendo o cuidado de seleccionar representantes de todos os grupos farmacoterapêuticos, estudando assim exemplos de agentes com características de acção e toxicidade distintas. Desta forma, os fármacos escolhidos foram:

- Agentes Alquilantes (Ciclofosfamida e Ifosfamida);
- Agentes relacionados com Alquilantes (Cisplatina e Dacarbazina);
- Compostos de Platina (Oxaliplatina e Carboplatina);
- Antimetabolitos (Fluorouracilo, Citarabina, Gemcitabina, Metotrexato);
- Inibidores de Topoisomerase I (Irinitecano);
- Inibidores de Topoisomerase II (Etopósido);
- Antibióticos Antracíclicos (Doxorrubicina, Doxorrubicina Lipossómica, Epirubicina);

- Alcalóides da Vinca (Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina);
- Taxanos (Docetaxel, Paclitaxel);
- Análogos do Ácido Fólico (Pemetrexedo);
- Outros Antineoplásicos (Bortezomib);
- Anticorpos Monoclonais (Bevacizumab, Cetuximab, Rituximab).

Por fim, seleccionou-se os dados mais relevantes observados na análise destes fármacos, distinguindo a informação recolhida por diferentes aspectos de toxicidades: toxicidade da reprodução e toxicidade do desenvolvimento.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### *Análise das Normas Orientadoras de Manipulação de Citotóxicos*

Perante a análise da informação existente nas normas orientadoras (Quadro 1), verifica-se que de um modo geral é abordado a temática da possível toxicidade reprodutora e toxicidade do desenvolvimento a nível ocupacional. Algumas das normas apresentam estudos que indicam a associação entre a exposição a antineoplásicos e efeitos adversos a nível reprodutivo, alertando assim os profissionais e as entidades empregadoras, referindo mesmo que os profissionais deverão estar informados sobre os riscos existentes e que deverão ser encontradas alternativas de trabalho para mulheres grávidas ou que estejam a amamentar.

Somente algumas normas alertam também para que os profissionais que desejem conceber um filho sejam informados sobre os riscos existentes, sendo mesmo proposto a indicação de tarefas diferentes para estes casos. De notar, que apenas a ISOPP (3), ASHP (4), SHPA (2), WorkCover (39), OH&S (40) e a Directiva 90/394/CEE (22) incluem os profissionais do sexo masculino.

Apenas a HSE (41, 45) e a Directiva Europeia 92/85/EEC (42, 43), estabelecem que para além das mulheres que decidam ter filhos, também as mulheres em idade fértil deverão ser informadas sobre os riscos. O OH&S (40) acrescenta ainda que, nestes casos, o programa da avaliação de risco, instituído num determinado local de trabalho, deverá ter em consideração, na sua avaliação, os efeitos teratogénicos dos citotóxicos. De modo igualmente importante, a HSE (45) chama a atenção para a possibilidade de uma profissional só confirmar a sua gravidez após 4-6 semanas, realçando assim a hipótese de uma profissional grávida estar exposta sem conhecer o risco que corre.

A Directiva Europeia 90/394/EEC (22) alerta ainda sobre a provável alteração na informação genética do esperma e óvulos provocada pelos citotóxicos. Do mesmo modo, o NIOSH (24) salienta a possível toxicidade antes da gravidez, referindo a ocorrência de interrupção do ciclo menstrual em profissionais hospitalares expostos a antineoplásicos.

Segundo o NIOSH (37), uma profissional exposta deverá consultar um médico



para decidir se amamenta ou não o seu filho. Parece no entanto que esta recomendação não se mostra a mais adequada. Tal como se verifica na maioria das normas, toda a mulher a amamentar não deverá estar em contacto com estes fármacos.

O OH&S (40) e a WorkCover (39) especificam que as recomendações de segurança relativas à reprodução são dirigidas aos profissionais que preparam, aos que administram e mesmo aos que manuseiam quaisquer resíduos dos citotóxicos, não esquecendo também os estudantes que poderão estar em contacto.

Salienta-se também a importância da actuação da Saúde Ocupacional nesta área, sendo mesmo sugerida pela OSHA (10) a implementação de uma política de vigilância de toxicidade reprodutora. Existe mesmo um conjunto de ensaios, a utilizar pela equipa de saúde ocupacional, por forma a realizar uma avaliação do sistema reprodutor de profissionais expostos a factores de risco reprodutivo, que são propostos pelo NIOSH (44).

De realçar que as indicações ao nível das normas portuguesas são muito incompletas, sendo que apenas o Manual de Farmácia Hospitalar (13) cita a contra-indicação desta actividade para mulheres grávidas ou a amamentar.

Porém, em todas as normas directivas analisadas, verificou-se que existe uma falha relativamente à indicação sobre o período de tempo que um profissional deverá estar afastado da exposição ocupacional para poder conceber um filho. Ou seja, há necessidade de esclarecimento quanto ao período de tempo indicado para realizar uma contracepção antes de poder gerar um filho com segurança. Não é também mencionado se haverá diferença para o homem e mulher, relativamente ao tempo de exposição e tempo de afastamento apropriado.

Tal como é indicado pela HSE (23), sabe-se que é difícil determinar um nível seguro de exposição. Além disso, a toxicidade reprodutora e do desenvolvimento é considerada a área mais complexa da toxicologia, estando a investigação nesta área muito limitada, como se referirá posteriormente neste trabalho. Desta forma, compreende-se a lacuna existente, mas que se deverá tentar ultrapassar através da realização de mais estudos e da actualização das *guidelines*. Torna-se indispensável o esclarecimento dos profissionais relativamente aos níveis de segurança, para que estes possam exercer a sua actividade em consciência e garantia da sua saúde reprodutiva.

Um ponto importante de orientação poderá ser a Directiva Europeia 92/85/EEC (43, 44), uma vez que esta estabelece um valor de referência. A Alemanha avança com a

determinação de um limite ainda mais rigoroso.

Parece porém que a determinação deste valor acaba por ser um pouco inespecífica. O ideal seria a indicação de níveis para cada grupo farmacoterapêutico ou mesmo para cada fármaco, além disso não estabelece um limite para o sexo masculino. No entanto, verifica-se que de facto é a norma mais completa, concluindo-se que deveria ser uma norma a adoptar por todas as equipas de trabalho das unidades de oncologia, como medida preventiva da saúde reprodutiva dos profissionais. Contudo, sabe-se que o elevado custo destes testes trava a sua execução por parte dos serviços de saúde ocupacional.

Quadro 1. Informação sobre toxicidade da reprodução e toxicidade do desenvolvimento em normas orientadoras nacionais e internacionais.

|   | NORMAS ORIENTADORAS   |
|---|---|
| Manual de Farmácia Hospitalar   | Não poderão preparar citostáticos, grávidas ou mães a amamentar. (13)   |
| Portaria nº42/92 de 23 de Janeiro. Guia para o Bom Fabrico de Medicamentos.   | Sem qualquer referência. (14)   |
| Portaria nº 594/2004 de 2 de Junho. Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. | Sem qualquer referência. (15)   |
| Internacional Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)<br>National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH Alert)     | Uma revisão de 14 estudos revela uma associação entre a exposição a antineoplásicos e efeitos adversos ao nível reprodutivo. A maioria dos efeitos descritos foi: perda do feto, malformações congénitas, baixo peso à nascença e infertilidade. (1,3)  |
| Internacional Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)  | Profissionais que estejam grávidas, a amamentar ou profissionais que estejam a planear ter filhos, deverão ser autorizados a não trabalhar em exposição a citotóxicos. Deverão ser oferecidas outras alternativas de trabalho no local. Deverão existir normas escritas sobre como proceder nestas situações. (3) |
| National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH - The Effects of Workplace Hazards on Female Reproductive Health)              | Grávidas e mulheres que planeiam engravidar deverão ter uma preocupação especial com a exposição no trabalho a factores de riscos reprodutivos (entre os quais consideram os antineoplásicos). Uma profissional exposta a este tipo de agentes deverá consultar um médico para decidir sobre a amamentação. (37)  |
| National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH- Antineoplastic Agents, Occupational Hazards in Hospitals)                     | Interrupção do ciclo menstrual, perda fetal e malformações congénitas foram relatados em profissionais hospitalares expostos a antineoplásicos. (24)  |

|   |   |
|---|---|
| American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)  | Uma vez que existe associação entre exposição a drogas perigosas e risco ao nível do sistema reprodutor, deverão ser oferecidas outras opções no trabalho para grávidas, mulheres que estejam a amamentar e para os profissionais que decidem ter filhos. (4)   |
| United States Pharmacopeia (USP)  | O profissional que manipula citotóxicos deve confirmar por escrito que tem conhecimento e que compreende os riscos que corre. (6)   |
| Health and Safety Executive - New and expectant mothers at work; A guide for health professionals | Os empregadores devem identificar todos os riscos no local de trabalho que possam pôr em causa a segurança ou a saúde das mães e dos seus filhos, tomando as medidas adequadas para eliminar ou reduzir o risco. Os empregadores devem comunicar a existência desses riscos, não só às mulheres que já engravidaram ou que estão a amamentar, mas também às profissionais em idade fértil. Isto é particularmente importante, pois por vezes algumas mulheres só confirmam a sua gravidez após as primeiras 4-6 semanas. (45)   |
| Health and Safety Executive - New and expectant mothers at work; A guide for employers            | Os fármacos citotóxicos inserem-se na lista de factores de risco para mulheres grávidas e a amamentar. O empregador tem o dever de controlar os riscos existentes no local de trabalho, actuando para que mulheres grávidas e a amamentar não sejam expostas. Durante uma primeira avaliação dos factores de risco, sugere-se que o empregador tenha em consideração também as mulheres em idade fértil. (41)   |
| Occupational Health & Safety Unit (OH&S)  | Num local de trabalho que tenha profissionais ou estudantes que poderão engravidar, o seu programa de avaliação do risco deverá considerar os efeitos teratogénicos dos citotóxicos. Profissionais ou estudantes grávidas, que estejam a amamentar ou os que planeiam conceber um filho e que estejam envolvidos na preparação, administração ou tratamento de resíduos destes fármacos deverão ser informadas sobre os riscos na reprodução e possíveis efeitos no desenvolvimento do feto. Nestes casos, não deverão exercer esta actividade, sendo-lhes dada outras tarefas alternativas. (40) |
| Cancer Care Ontario, EBS  | Outras alternativas de trabalho deverão ser dadas às mulheres grávidas e que estejam a amamentar, devido aos possíveis riscos que têm vindo a ser associados com a exposição aos citotóxicos. Toda a equipa de trabalho deverá ter conhecimento sobre o perigo ao nível reprodutor. (9)   |
| Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA)   | Grávidas, mulheres que estejam a amamentar e profissionais que planeiem ser pais a curto prazo devem ser excluídos do trabalho com citotóxicos. Existem estudos realizados em enfermeiras que relatam aumento de morte fetal e deformações em nascimentos. (2)  |
| Occupational Safety & Health Administration (OSHA)  | Efeitos no sistema reprodutor associados com a exposição ocupacional a citotóxicos têm vindo a ser bem documentados em várias investigações. Casos de aborto espontâneo e malformações congénitas foram relatados em profissionais que manusearam sem precauções e sem controlo das condições das instalações. O médico de saúde ocupacional que acompanha os profissionais deverá ter em consideração estes efeitos e informar cuidadosamente os mesmos sobre os riscos que correm. Deverá existir uma política de vigilância  |

|  |   |
|--|---|
|  | de toxicidade reprodutora. (10)   |
| Occupational Safety and Health Information Series (OSHS)                                     | É recomendado que profissionais grávidas, a amamentar ou que planeiem engravidar e que estejam envolvidas na preparação ou administração de citotóxicos, deverão estar conscientes do risco potencial para o embrião ou feto devido à absorção de fármaco e quando possível deverão realizar outra actividade. (46)   |
| WorkCover  | Profissionais grávidas, a amamentar ou que os que planeiem ter filhos e que estejam envolvidos na preparação, administração ou manuseamento de resíduos de citotóxicos, deverão ser informados do risco para a reprodução e do potencial efeito para o desenvolvimento feto. Nestes casos, estes profissionais deverão realizar outra tarefa alternativa no trabalho. (39)  |
| Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service (QuapoS 2003)                             | Sem qualquer referência. (11)   |
| Worksafe Victoria  | Possíveis efeitos teratogénicos, perda fetal e malformações em filhos de mulheres grávidas. (7)   |
| Clinical Oncological Society of Australia (COSA)   | Sem qualquer referência. (8)  |
| Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. (PIC/S) | Sem qualquer referência. (47)   |
| Commission of the European Communities. Council Directive 92/85/EEC                          | É obrigatório informar as mulheres que estejam a tentar engravidar sobre o perigo dos fármacos citotóxicos, assim como proteger as mulheres com capacidade reprodutiva de níveis sanguíneos superiores a 30 µg/dl.<br>Na Alemanha, o valor estabelecido é 10 µg/dl. (42, 43)  |
| Commission of the European Communities. Council Directive 90/394/EEC (carcinogens at work)   | A longo prazo, os fármacos citotóxicos podem provocar alteração na informação genética do esperma e óvulos. Não há nenhum limite conhecido e a exposição deve ser evitada ou reduzida.<br>Aqueles que tentam conceber um filho e mulheres grávidas ou a amamentar devem ser plenamente informados do perigo reprodutivo.<br>Uma trabalhadora grávida que prepara antineoplásicos deve ser transferida para outra tarefa. (22) |
| The International Agency for Research on Cancer (IARC)                                       | Alguns citotóxicos mostraram ser teratogénicos em estudos com animais. Algumas investigações foram desenvolvidas para estudar a relação entre a exposição ocupacional e resultados a nível reprodutivo, como baixo peso, defeitos à nascença e aborto espontâneo. Todos os resultados positivos e negativos foram registados. (12)  |

## *Efeito Tóxico da Administração de Citotóxicos no Processo Reprodutivo de Doentes do Sexo Feminino*

Stephanie *et al.* (48), referem que para estas doentes, a fertilidade pode ser modificada com qualquer tratamento que diminua o número de folículos primordiais, altere o balanço hormonal, ou que interfira com a funcionalidade dos ovários, trompas de Falópio, útero ou colo do útero. A fertilidade pode ser transitória ou permanentemente afectada pelo tratamento ou então manifestar-se mais tarde com a falha prematura dos ovários. Indicam ainda que menstruação regular não garante a fertilidade normal e portanto esta pode ser comprometida apesar de manutenção ou retoma da menstruação cíclica. Mesmo que uma mulher após o tratamento de quimioterapia seja inicialmente fértil, a duração da sua fertilidade pode ser encurtada pela ocorrência de menopausa prematura.

Identicamente, Meiorow e Nugent (49), analisaram alguns estudos sobre os efeitos da quimioterapia e da radioterapia na reprodução feminina, nos quais foi observada uma significativa proporção de doentes jovens que, apesar de continuarem com ciclos menstruais regulares, após o tratamento, apresentavam risco de menopausa prematura, mesmo decorridos muitos anos. Foi considerado ainda o aumento do risco de infertilidade e de menopausa precoce com o aumento da dose de radiação abdominal e pélvica e aumento da dose de agentes alquilantes. Neste artigo, é também mencionado que uma gravidez que ocorre pouco tempo após um tratamento, aumenta o risco de casos de aborto e malformações.

No caso de mulheres com cancro da mama e que foram tratadas com quimioterapia, Maltaris *et al.* (50) evidenciam a possibilidade de ocorrência de amenorreia irreversível. Alertam também que após um tratamento de quimioterapia ou radioterapia, a doente só deve tentar engravidar no mínimo após 6 a 12 meses. Da mesma opinião são os autores Meiorow e Schiff (51)

No entanto, Maltaris *et al.* (52) indicam que a altura apropriada para uma mulher engravidar após um tratamento de quimioterapia não está esclarecida e depende do prognóstico da doente, idade e situação pessoal, sendo portanto uma questão influenciada por vários factores e de difícil decisão.

Maltaris *et al.* (52) mencionam que a incidência de falência dos ovários e infertilidade permanente é superior em doentes mais velhas que foram tratadas com quimioterapia. Esta situação poderá ser explicada pelo facto de a reserva dos folículos primordiais diminuir ao longo da vida de uma mulher.

Klaassen *et al.* (38) enumera vários medicamentos caracterizados por provocarem disfunção dos ovários. Hodgson e Levi (35) apenas indicam a ciclofosfamida, o bussulfano e o metotrexato como indutores de efeitos adversos no sistema reprodutor feminino. Brito *et al.* (53) realçam igualmente a gonadotoxicidade da ciclofosfamida.

Para Stephanie *et al.* (48) os agentes alquilantes são o grupo com maior risco na reprodução. No entanto, foi considerado que alguns agentes estão associados com pouco ou nenhum risco de infertilidade (metotrexato, fluorouracilo, vincristina, bleomicina, dactinomicina) e referem que existem poucos dados humanos validados relativamente aos taxanos.

Quadro 2. Efeito tóxico da administração de citotóxicos no processo reprodutivo de doentes do sexo feminino.

| DOENTES DO SEXO FEMININO            |  |
|-------------------------------------|--|
| Stephanie <i>et al.</i> , 2006 (48) | Fertilidade transitória ou permanentemente afectada pelo tratamento. Falha prematura dos ovários (menopausa prematura). O maior risco envolve agentes alquilantes: ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosureias, clorambucilo, melfalano, bussulfano, e procarbazona.  |
| Meirow e Nugent, 2001 (49)          | Risco de infertilidade, menopausa precoce, casos de aborto e malformações.   |
| Maltaris <i>et al.</i> , 2009 (50)  | Maioria das mulheres que continuam amenorreicas 1 ano após o fim de tratamento não consegue recuperar a função dos seus ovários. Menos de 11% de mulheres com mais de 40 anos e apenas 12% a 15% de mulheres mais jovens conseguem ter novamente menstruação. Gravidez aconselhada apenas passados alguns anos, no mínimo após 6 a 12 meses devido ao possível efeito tóxico nos oócitos em crescimento. |
| Hodgson <i>et al.</i> , 1997 (35)   | Ciclofosfamida, bussulfano e metotrexato afectam negativamente o sistema reprodutor feminino.  |
| Klaassen <i>et al.</i> , 1995 (38)  | Disfunção dos ovários provocada por: bussulfano, clorambucilo, ciclofosfamida, vincristina, vinblastina, metotrexato, fluorouracilo e adriamicina.   |
| Brito <i>et al.</i> , 2008 (53)     | De todas as formas de toxicidade da ciclofosfamida, a insuficiência gonadal é uma das mais importantes e ambos os sexos podem ser afectados.   |
| Meirow e Schiff, 2005 (51)          | Foi considerado que uma paciente que recupere a falência dos ovários após doses altas de quimioterapia ou radioterapia não deverá ter filhos durante muitos anos. Estas doentes poderão tentar conceber um filho após um intervalo de alguns anos sem doença, nunca inferior a 6-12 meses após o tratamento, devido ao possível efeito tóxico nos oócitos em crescimento.                                |
| Maltaris <i>et al.</i> , 2009 (52)  | As mulheres mais velhas apresentam maior incidência de falência dos ovários e infertilidade permanente, comparativamente com as mais jovens. A altura apropriada para uma mulher engravidar após um tratamento de quimioterapia não está esclarecida e depende do prognóstico da doente, idade e situação pessoal.   |

### *Efeito Tóxico da Administração de Citotóxicos no Processo Reprodutivo de Doentes do Sexo Masculino*

Em relação a doentes do sexo masculino, Stephanie *et al.* (48), mencionam que a principal consequência da quimioterapia ou radioterapia inclui o compromisso da integridade do ADN e a redução na contagem, mobilidade e morfologia do espermatozóide. A fertilidade pode também aqui ser transitória ou permanentemente afectada pelo tratamento.

Schover *et al.* (54), indicam também que ambos os tratamentos conduzem a



mutações nas células do esperma, contudo a reparação do ADN parece conseguir remediar este efeito ao fim de dois anos após o tratamento. Sendo assim, os dados parecem sugerir que um homem apenas deva conceber um filho dois anos após o fim do tratamento.

No entanto, Trasler e Doerksen (55) consideram 6 meses de contracepção como um período já razoável, alertando ainda para a importância da crioconservação do esperma antes do tratamento e para a avaliação genética após o mesmo, devido à possibilidade de ocorrerem aberrações cromossómicas. A indicação do período de 6 meses poderá assim assegurar que a pool de gâmetas já foi renovada.

De realçar que Stephanie *et al.* (48), referem que os problemas de fertilidade ou mesmo a infertilidade permanente após um tratamento oncológico variam e procedem de vários factores. Dependem da presença ou não de radioterapia associada à quimioterapia, do tipo de fármaco, dose, via de administração, da própria doença, idade, sexo e da fertilidade existente antes do tratamento do doente. Os mesmos autores enumeram vários fármacos citotóxicos, atribuindo o tipo de toxicidade exercida sobre o sistema reprodutor masculino.

Segundo outras referências (35, 38), confirma-se que estes medicamentos e em particular os agentes alquilantes (visto actuarem ao nível das células em rápida divisão) actuam nos gónadas, interferindo com a divisão celular e bloqueando a espermatogénese.

Como agentes gonadotóxicos, para o sistema reprodutor masculino, Klaassen *et al.* (38) refere alquilantes, antibióticos, antimetabolitos e alcalóides da vinca, abrangendo assim vários grupos farmacoterapêuticos. Os autores Hodgson e Levi (35) são da mesma opinião em relação à procarbazina, actinomicina D e adriamicina como agentes agressores no sexo masculino.

Stephanie *et al.* (48) são da mesma opinião, considerando que o maior risco envolve os agentes alquilantes. No entanto, como atrás referido, para estes autores, alguns agentes estão associados com pouco ou nenhum risco de infertilidade (metotrexato, fluorouracilo, vincristina, bleomicina e dactinomicina) e para os taxanos referem existir poucos dados humanos.

Relativamente aos anticorpos monoclonais, Stephanie *et al.* (48) refere que para o trastuzumab, bevacizumab e cetuximab não serem conhecidos quaisquer efeitos na produção do esperma.



Quadro 3. Efeito tóxico da administração de citotóxicos no processo reprodutivo de doentes do sexo masculino.

| DOENTES DO SEXO MASCULINO           |  |
|-------------------------------------|--|
|                                     | <p>Compromisso com a integridade do ADN.<br/>Redução na contagem, mobilidade e morfologia do esperma.</p> <p>Azoospermia prolongada: clorambucilo, ciclofosfamida, procarbazina, melfalano, cisplatina.<br/>Azoospermia provável quando o fármaco é associado com outros agentes também esterilizantes: bussulfano, ifosfamida, actinomicina D.<br/>Azoospermia prolongada raramente observada em caso de doses normais indicadas: carboplatina.<br/>Redução temporária da contagem do esperma em doses usadas em regimes convencionais: dacarbazina, epirrubicina, etopósido, fludarabina, fluorouracilo, metotrexato, bleomicina, daunorrubicina, mitoxantrona.<br/>Não se conhecem efeitos na produção do esperma: oxaliplatina, irinotecano, taxanos.</p> <p>O maior risco envolve agentes alquilantes: ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosureias, clorambucilo, melfalano, bussulfano, e procarbazina.</p> |
| Stephanie <i>et al.</i> , 2006 (48) |  |
| Schover <i>et al.</i> , 2002 (54)   | <p>Mutações nas células do esperma com reparação do ADN ao fim de dois anos após o tratamento.</p>   |
| Trasler e Doerksen 1999 (55)        | <p>O conhecimento do aumento de aberrações cromossómicas no esperma de doentes que receberam radioterapia e quimioterapia sugere que sejam tomadas precauções relativamente à reprodução. Os pacientes interessados em ter filhos deverão receber informação sobre os seus dados genéticos. Amostras de esperma deverão ser colhidas antes do tratamento para crioconservação.<br/>A indicação de 6 meses pós tratamento para conceber um filho, parece ser um valor razoável.</p>   |
| Hodgson e Levi, 1997 (35)           | <p>Adriamicina, actinomicina D e procarbazina considerados agentes agressores.</p>   |
| Klaassen <i>et al.</i> , 1995 (38)  | <p>Gonadotóxicos: alquilantes (bussulfano, clorambucilo, ciclofosfamida, procarbazina), antibióticos (adriamicina), antimetabolitos (metotrexato) e alcalóides da vinca (vincristina, vinblastina).<br/>Efeito no sistema reprodutor: fluorouracilo, actinomicina D, bleomicina, mitomicina e cisplatina.<br/>Ciclofosfamida causa hiperplasia/neoplasia nas células de Leydig em ratinhos.<br/>Estrogénios e ciproterona induzem impotência.<br/>A cisplatina provoca disfunção nas células de Sertoli em ratinhos.<br/>A bleomicina induz redução oxidativa ao nível das células germinativas masculinas.</p>  |
| Brito <i>et al.</i> , 2008 (53)     | <p>De todas as formas de toxicidade da ciclofosfamida, a insuficiência gonadal é uma das mais importantes e podendo afectar ambos os sexos.</p>  |

### *Efeito Tóxico da Exposição Ocupacional a Citotóxicos no Processo Reprodutivo de Profissionais*

Semelhantemente aos efeitos secundários ocorridos em doentes tratados com antineoplásicos, têm vindo a ser observados em profissionais de saúde casos de toxicidade reprodutora e toxicidade do desenvolvimento, apesar de estarem expostos a doses muito inferiores às doses administradas nos tratamentos. (56)

Desde estudos antigos até aos mais recentes, são documentadas evidências que comprovam a relação da exposição profissional a citotóxicos com efeitos nefastos no sistema reprodutor. (Quadro 4)

Hemminki *et al.* (57), já em 1985, encontrou uma relação estatística significativa entre enfermeiras de serviços de oncologia expostas e malformações congénitas observadas nas suas gravidezes. Selevan *et al.* (58) comprovou a relação com abortos espontâneos. Resultados semelhantes foram obtidos nos estudos de Stucker *et al.* (59), em 1990, e de Rogers *et al.* (33), em 1997.

Connor e McDiarmid (56) analisaram 14 estudos realizados entre 1966 e 2004, nos Estados Unidos e Europa, e um estudo realizado na China, os quais apontam para a associação entre a exposição e efeitos no sistema reprodutor de profissionais.

No programa da Cancer Care Ontario (9), uma compilação de vários estudos realizados em casos de exposição antes e após o ano de 1985, indica também vários efeitos a nível reprodutor.

De realçar que Shortridge *et al.* (60) alerta para o risco da exposição nas mulheres antes da gravidez.

Quadro 4. Efeito tóxico da exposição ocupacional a citotóxicos no processo reprodutivo dos profissionais de saúde.

| PROFISSIONAIS DE SAÚDE                              |   |
|---|---|
| Hemminki <i>et al.</i> ,<br>1985 (57)               | Malformações congénitas.  |
| Selevan <i>et al.</i> ,<br>1985 (58)                |   |
| Stucker <i>et al.</i> ,<br>1990 (59)                | Abortos espontâneos.  |
| Rogers <i>et al.</i> ,<br>1987 (33)                 |   |
| Connor e<br>McDiarmid,<br>2006 (56)                 | Meta análise de 14 estudos realizados, entre 1966 e 2004, nos Estados Unidos e Europa, descreve uma associação com, malformações e anomalias congénitas, infertilidade, morte fetal, baixo peso do recém-nascido, aumento do número de prematuros e aborto espontâneo.<br>Num estudo realizado na China foi documentado o aumento de prematuros, abortos espontâneos e malformações congénitas. |
| Cancer Care<br>Ontario, 2007 (9)                    | Compilação de vários estudos de casos de exposição antes e após o ano de 1985 refere: aborto espontâneo, malformações congénitas, morte à nascença, gravidez ectópica, problemas de aprendizagem na descendência, fissura palatina e lábio leporino.  |
| Martin, 2005<br>(61)                                | Incapacidades em filhos de enfermeiras que manipularam durante a gravidez.  |
| Shortridge <i>et al.</i> ,<br>1993 (60)             | Exposição antes de engravidar está associada com disfunções menstruais, que poderão conduzir a infertilidade.   |
| Saurel-<br>Cubizolles, <i>et al.</i> ,<br>1993 (27) | Risco de leucemia nos descendentes de profissionais expostos.   |

Através desta análise, algumas questões são levantadas.

Os Profissionais de Farmácia que manipulam citotóxicos terão um maior risco de desenvolver alterações ao nível do seu sistema reprodutor?

Existirá um risco superior de sofrer toxicidade do desenvolvimento?

A resposta afirmativa é transversal aos estudos sobre o tema, onde se pode observar que os efeitos nocivos não são apenas característicos em doentes tratados com quimioterapia, onde o risco de tal se observar é elevado, aparecendo de forma semelhante em profissionais expostos.

Coloca-se ainda a dúvida de saber em que medida a exposição ocupacional poderá constituir igualmente um risco para a descendência dos profissionais. Pode-se também concluir que existem muitos riscos, com várias consequências mencionadas ao

longo do trabalho, como malformações, anomalias congénitas, problemas de aprendizagem, fissura palatina e lábio leporino.

Pensando em consequências a longo prazo, questiona-se se os filhos destes profissionais desenvolverão futuramente mais facilmente uma doença. Mais uma vez, a resposta poderá ser considerada positiva, pois como indica, a título de exemplo, o estudo de Saurel-Cubizolles *et al.* (27), existem casos de alguma relação com o risco de leucemia nos descendentes de profissionais expostos.

Além disso, é sabido que um efeito teratogénico pode ser evidenciado no momento do nascimento ou apenas manifestar-se muito mais tarde, e portanto pode-se colocar a possibilidade de um filho de um profissional exposto a citotóxicos poder desenvolver no seu futuro uma doença causada por essa toxicidade do desenvolvimento.

Pode-se ainda ir mais longe, sugerindo o aviso para o risco de contaminação das famílias destes profissionais. Sem saber, estes poderão levar para casa substâncias nocivas que podem afectar a saúde de familiares adultos e crianças. (37) Cabelo, pele, roupa, calçado, adornos e objectos pessoais são exemplos de meios transmissores de eventuais resíduos. Para evitar este tipo de contaminação em casa, sugere-se alguns procedimentos. A roupa e calçado pessoal deve ser retirada num cacifo em área separada do local de trabalho, utilizando uma farda durante a actividade laboral. A lavagem da farda deverá ser realizada numa lavandaria do local de trabalho, evitando assim levar roupas contaminadas para casa. Caso não seja possível, sugere-se transportar a roupa de trabalho num saco plástico lacrado e fazer a lavagem em separado. Seria mesmo benéfico que o profissional se lavasse com sabão e água antes de ir para casa.

Sem dúvida que o seguimento rígido de todas as práticas de trabalho adequadas ao manuseamento de citotóxicos contribuirá igualmente para evitar a contaminação de familiares.

### *Limitações dos Estudos*

É de notar, porém que a maioria dos estudos realizados abrange apenas o pessoal de enfermagem feminino. Propõe-se direccionar a investigação para os profissionais de farmácia, actualmente responsáveis pela área de preparação da quimioterapia, abrangendo também os operadores do sexo masculino, evoluindo-se assim na área da toxicidade paternal.

Sugere-se também que assistentes operacionais, pessoal de empresas transportadoras, limpeza, lavandarias, tratamento de resíduos, engenheiros e técnicos de manutenção de equipamento, entre outros profissionais potencialmente expostos não sejam omitidos destas pesquisas.

NIOSH (1) apresenta um caso, onde se observa que estes profissionais se inserem igualmente num grupo de risco. Uma assistente operacional, de 41 anos, trabalhando numa unidade de oncologia, desenvolveu uma erupção pruriginosa aproximadamente 30 minutos após esvaziar um recipiente com urina. Segundo o seu relato, a profissional não teve qualquer contacto directo com a urina, usava uma bata de protecção e luvas de nitrilo e seguiu a política hospitalar de eliminação de produtos contaminados com fármacos antineoplásicos. Três semanas depois, voltou a ter uma reacção semelhante cerca de 1 hora após realizar o mesmo procedimento para um outro paciente. Após investigação, verificou-se que os pacientes tinham sido tratados recentemente com vincristina e doxorrubicina. A assistente operacional não apresentou outros sinais ou sintomas, não referiu nenhuma mudança no estilo de vida nem história de alergias ou infecções recentes. Embora não se tenha podido confirmar com exactidão a causa do acontecimento, sabe-se que a vincristina e a doxorrubicina têm sido associadas com reacções alérgicas quando administradas aos pacientes. Os aerossóis dos fármacos presentes na urina podem ter ocasionado uma exposição suficiente para o desenvolvimento de sintomas.

Um grande número de publicações existentes consiste de observações efectuadas através da análise de urina dos profissionais e realmente têm demonstrado haver exposição e absorção, porém também estas apresentam algumas limitações. Sabe-se que nem todos os fármacos ou seus metabolitos se eliminam a nível renal, logo não

aparecerão no resultado. Por outro lado, a análise a uma amostra de urina demonstra a quantidade existente naquele momento, não permitindo saber se a pessoa já esteve ou poderá vir a estar exposta a níveis superiores: o fármaco ou seus metabolitos poderão ser eliminados continuamente em pequenas quantidades. Desta forma, o perigo real de encontrar um resultado positivo na urina poderá ser consideravelmente maior. Os dados demonstram a quantidade de fármaco que está a ser eliminada num preciso momento, não determinando se o profissional apresenta uma percentagem superior no seu organismo, ou seja, os resultados não evidenciam se ocorreu ou não armazenamento de uma certa parte e se esta provocou algum dano.

Parece no entanto, e mesmo segundo o NIOSH (1), que a pesquisa de fármacos na urina dos profissionais é sem dúvida relevante, visto ser conhecido que muitos citotóxicos provocam danos na bexiga e hematúria em doentes.

Vários dos estudos encontrados e analisados na pesquisa realizada no presente trabalho são antigos. O pessoal de enfermagem envolvido nestes estudos, normalmente preparava e administrava simultaneamente a medicação, e muito provavelmente em condições de trabalho e de protecção distintas das actuais. A título exemplificativo, Martin (61) refere mesmo casos de enfermeiras grávidas em actividade. Portanto, a natureza da exposição foi alterada ao longo do tempo. Actualmente, existem novos fármacos, dosagens diferentes e o nível de exposição será igualmente diferente dos casos relatados, porém eles devem ser considerados como evidência de absorção e de risco destes agentes.

Sabe-se que hoje em dia a quimioterapia é mais complexa e diariamente realiza-se um maior número de preparações. Há uma maior diversidade de fármacos, cada vez mais potentes e cada vez se manipula um maior número de doses por dia. Logo, os profissionais poderão sentir-se seguros com a potencial protecção e condições de trabalho que têm actualmente. Deve-se assim considerar que provavelmente ainda podem estar a correr riscos. Portanto, os relatos dos estudos antigos não devem ser totalmente esquecidos.

Infelizmente, é de realçar que muitos destes estudos não são totalmente conclusivos e apresentam muitas restrições. São deficitários quer pelo tratamento da amostra quer pelo tipo de dados recolhidos, não são robustos e dependem também das condições e procedimentos de cada unidade oncológica analisada, sendo difícil

extrapolar para uma outra realidade. O facto de se estudar casos de pessoas que manipularam há alguns anos terá de se ter em conta as condições existentes na altura e portanto estes estudos retrospectivos são de difícil transposição para os dias de hoje.

Se a investigação analisar dados de duas unidades de preparação diferentes, poderá erradamente estar a relacionar dados de profissionais que adoptam procedimentos muito distintos, utilizam equipamento de protecção diferente e que seguem ou não as mesmas normas, o que conduz a divergências ao nível das amostras a comparar. Os resultados poderão ser enviesados/falseados pela idade, índice de massa corporal dos profissionais estudados, pelos seus estilos de vida (álcool, tabaco, contraceptivos, stress) ou, mesmo por exposição a outros factores no local de trabalho (exposição a outros tóxicos a nível ocupacional e stress laboral), sendo desta forma difícil controlar todos estes factores. Segundo, a Cancer Care Ontario (9) é referido mesmo que alguns estudos não têm sensibilidade e especificidade adequada.

Outra questão reside no facto de existir uma grande variedade de citotóxicos manipulados, o que leva a que cada medição de presença de resíduos de fármacos, seja em áreas contaminadas, seja na urina dos profissionais, será sempre apenas uma pequena estimativa de toda a exposição experimentada. Existe assim necessidade de realizar mais estudos prospectivos e adequados que completem esta variável.

Nesta área porém, ainda são poucos, pois são caros e alguns investigadores poderão ter a mesma opinião mencionada na Cancer Care Ontario (9), ou seja que estas investigações poderão colocar os profissionais numa ansiedade desnecessária, sem fornecerem informação realmente importante sobre os possíveis efeitos adversos.

## *Importância da Implementação e Seguimento de Procedimentos Normalizados*

Actualmente, com a implementação de medidas de protecção individual, material e equipamentos mais avançados, com a melhor formação e consciencialização dos profissionais e com a instituição de procedimentos padrão, o risco de exposição diminuiu. Por exemplo, num estudo realizado na Holanda, Fransman *et al.* (34) estudou o impacto da implementação de *guidelines* na exposição laboral, analisando dados entre 1997 e 2000. Foi verificada uma diminuição da percentagem de ciclofosfamida presente na urina de enfermeiras (quatro vezes menos), diminuição da contaminação detectada nas luvas e em superfícies. Ou seja, em apenas três anos é visível a diferença de resultados devidos à alteração e implementação de diferentes procedimentos.

Porém, importa realçar a importância da revisão e avaliação periódica do material e equipamentos utilizados, realizada por profissionais devidamente qualificados. Equipamentos mal calibrados, filtros obstruídos ou outro tipo anomalias poderão resultar na insegurança dos operadores, conduzindo a situações de risco aumentado.

Kevekordes *et al.* (62) aponta o risco destas falhas. Uma avaria numa Biological Safety Cabinets (BSC) resultou numa possível exposição do pessoal de enfermagem a antineoplásicos. Foram colhidas amostras de sangue de enfermeiros, analisando biomarcadores genotóxicos, 2 e 9 meses após a substituição da BSC com defeito. Em 2 meses, comparando com um grupo de controlo, verificou-se um significativo aumento no intercâmbio entre os cromátídeos irmãos e nos micronúcleos. Após nove meses, as concentrações de micronúcleos já se encontravam idênticas aos do grupo controlo dos 2 meses. Os cromátídeos não foram analisados. Os investigadores concluíram assim que a elevação de biomarcadores tinha resultado da avaria da BSC. Consequentemente, verificaram ainda que a substituição por uma nova BSC contribuiu para o efeito reduzido no teste de avaliação dos micronúcleos.



## *Extrapolação de Dados dos Citotóxicos para a Exposição Ocupacional*

Muitos medicamentos utilizados na quimioterapia têm demonstrado toxicidade para o sistema reprodutor feminino e masculino e possibilidade de provocar dano genético nas células germinativas (38), realidade já aqui sugerida por este trabalho.

Perante estas indicações sobre a toxicidade na utilização deste tipo de medicamentos, falta esclarecer se é possível extrapolar os riscos de toxicidade reprodutiva de um fármaco quando administrado para a exposição crónica a pequenas doses a que são sujeitos os profissionais.

Não existem certezas absolutas quanto à relevância da toxicidade para os profissionais de saúde porém, como já foi aqui anteriormente referido e demonstrado, ela ocorre em variadíssimos casos e portanto deve ser considerada e avaliada.

Entre os químicos existe um vasto espectro de doses necessárias para produzir efeitos nefastos, lesões graves ou morte. Os parâmetros de letalidade aguda não reflectem com segurança o pleno espectro de toxicidade associada à exposição ao químico. Por exemplo, alguns químicos com reduzida toxicidade aguda podem ter efeitos carcinogénicos ou teratogénicos em doses que não evidenciam toxicidade aguda. (63) Logo, não poderemos excluir a hipótese de um operador estar em risco de sofrer um efeito a longo prazo, por exposição a um fármaco que poderá até evidenciar baixo risco quando administrado.

Segundo Stephanie *et al.* (48), dada a escassez de dados sobre as taxas de infertilidade masculina e feminina, induzida pelos tratamentos oncológicos, e devido a vários outros factores característicos dos doentes que influenciam a fertilidade, os oncologistas podem ter dificuldades em fornecer orientações precisas aos pacientes sobre os riscos para a sua fertilidade. Desta forma, compreende-se a dificuldade ainda maior que existe por parte da equipa de saúde ocupacional em conseguir fornecer informação aos profissionais de saúde expostos.

Pouco se sabe sobre as dimensões das consequências da exposição repetitiva a quantidades baixas de citotóxicos. Qualquer exposição ocupacional será sempre a um nível inferior relativamente à dose administrada a um doente, porém esta ocorre de um modo repetitivo e durante um longo período de tempo. É necessário saber se o corpo

consegue eliminar a pequena dose de fármaco a que esteve exposto antes que se observe o efeito de acumulação no corpo.

Visto que a exposição, mesmo a uma concentração muito baixa de determinados fármacos, pode trazer perigo para quem manipula ou quem trabalha próximo (1, 4) e que o risco associado à exposição ocupacional não está bem determinado, não havendo evidência em contrário, o risco deve ser assumido como estando presente e como sendo proporcional de forma dose-dependente. (2)

Segundo as recomendações da Worksafe (7), a exposição mesmo a doses muito baixas deverá ser evitada ao máximo possível. Isto porque estes fármacos conseguem exercer efeitos biológicos mesmo em níveis muito baixos de absorção.

### *Análise dos Citotóxicos*

No presente trabalho, decidi proceder a uma análise pormenorizada sobre a toxicidade reprodutora e toxicidade do desenvolvimento mencionada pela FDA (65) e pelos RCM (64) de determinados fármacos. A finalidade é associar esta informação com os dados dos estudos publicados que aqui foram analisados, extrapolando os resultados numa possível ocorrência em profissionais. Parece também relevante a recolha de informação relativamente a aspectos da farmacocinética e outras precauções relacionadas com reprodução e aleitamento. O critério de selecção dos fármacos foi pensado de forma a incluir os mais frequentemente manipulados nas unidades oncológicas e tendo o cuidado de abranger todos os grupos farmacoterapêuticos e também anticorpos monoclonais, estudando assim exemplos de agentes com características de acção e toxicidade distintas.

A reprodução inicia-se com a gametogénese, dando-se a formação das células germinativas haplóides femininas e masculinas. Nesta fase, um agente agressor poderá provocar toxicidade reprodutora, como toxicidade dos gónadas ou dos gâmetas e mutagenicidade com alteração da formação ou função das células germinativas. Posteriormente, segue-se a fecundação, pré-implantação, implantação, gastrulação, organogénese e período fetal, desde a formação do ovo até ao feto. Neste período ocorre toxicidade do desenvolvimento.

Por esta razão, numa primeira fase, fez-se a pesquisa dos fármacos, direccionada tanto para sua toxicidade da reprodução como para a toxicidade do desenvolvimento,

como se pode consultar no Anexo 1. Posteriormente avançou-se para um exame em detalhe dessa informação. Verificou-se que praticamente todos os fármacos seleccionados apresentavam toxicidade no processo reprodutivo. Decidiu-se então sintetizar, separando os fármacos por diferentes tipos de toxicidade. Teve-se o cuidado de também distinguir os fármacos em que apenas existe informação conhecida e confirmada em dados de experimentação animal.

### *Toxicidade da Reprodução*

Quadro 5. Citotóxicos e sua toxicidade da reprodução.

| Efeito                    | Gonadotoxicidade | Mutagenicidade | Genotoxicidade |
|---------------------------|------------------|----------------|----------------|
| <b>Fármaco</b>            |                  |                |                |
| Ciclofosfamida            | H                | H              | H              |
| Ifosfamida                | H                | H              | H              |
| Cisplatina                | H                | H              | H              |
| Dacarbazina               | SD               | A              | SD             |
| Oxaliplatina              | A                | A              | A              |
| Carboplatina              | SD               | A              | SD             |
| Fluorouracilo             | H <sup>(1)</sup> | A              | A              |
| Gemcitabina               | A                | A              | A              |
| Citarabina                | SD               | SD             | SD             |
| Metotrexato               | H                | SD             | SD             |
| Irinotecano               | SD               | SD             | SD             |
| Etopósido                 | A                | A              | H              |
| Doxorrubicina             | H                | SD             | SD             |
| Doxorrubicina lipossómica | A                | H              | SD             |
| Epirubicina               | SD               | SD             | A              |
| Vincristina               | H                | SD             | SD             |
| Vimblastina               | H                | SD             | SD             |
| Vinorelbina               | SD               | SD             | SD             |
| Docetaxel                 | A                | SD             | SD             |
| Paclitaxel                | SD               | SD             | SD             |
| Pemetrexedo               | A <sup>(2)</sup> | SD             | SD             |
| Bortezomib                | A                | SD             | SD             |

H: Observada em Humanos; A: Observada em Animais; SD: Sem Dados

<sup>(1)</sup> Apenas na mulher. <sup>(2)</sup> Apenas em machos adultos.

RCM (64); FDA (65)

A maior parte dos fármacos apresenta risco de genotoxicidade e/ou mutagenicidade. (Quadro 5)

A alteração do material genético de uma célula pode ser passada para a geração seguinte. Desta forma, alerta-se para a possibilidade de ocorrerem alterações significativas na integridade das gónadas e gâmetas de profissionais, com possível transmissão de mutações para os seus descendentes. Assim, reconhece-se o problema da exposição dos profissionais antes mesmo da concepção.

Gonadotoxicidade, supressão dos gónadas, danos na espermatogénese, são também exemplos de efeitos adversos encontrados nos RCM destes fármacos e que deverão ser analisados como possíveis eventos a ocorrerem por exposição ocupacional.

Verifica-se também que alguns fármacos podem induzir amenorreia ou distúrbios menstruais: ifosfamida, metotrexato e vincristina.

De realçar que, o RCM da vincristina refere que relatórios clínicos, tanto de doentes masculinos como femininos, que receberam quimioterapia de combinação com a vincristina, indicaram que pode ocorrer azoospermia e amenorreia em doentes pós-púberes. Em alguns doentes, a recuperação ocorre muitos meses após terminado o tratamento de quimioterapia, mas não em todos. Quando o mesmo tratamento é administrado a doentes pré-púberes é muito menos provável causar azoospermia e amenorreia permanente. Esta situação é particularmente importante para a manutenção da integridade do sistema reprodutor dos profissionais, com destaque para os mais jovens.

A ifosfamida provoca alterações a nível hormonal, também relevante para o sistema feminino.

Quadro 6. Fármacos citotóxicos indutores de infertilidade.

| INFERTILIDADE                | INFERTILIDADE IRREVERSÍVEL   |
|------------------------------|------------------------------|
| Cisplatina                   | Oxaliplatina                 |
| Citarabina                   | Carboplatina                 |
| Gemcitabina (sexo masculino) | Etopósido                    |
| Metotrexato                  | Pemetrexedo (sexo masculino) |
| Vinblastina (animal macho)   |                              |
| Docetaxel (animal)           |                              |
| Doxorrubicina (animal)       |                              |

RCM (64); FDA (65)

A infertilidade é outro dos efeitos alertados pela informação dos RCM (Quadro 6). É importante destacar que alguns citotóxicos provocam infertilidade apenas nos homens, outros induzem mesmo infertilidade irreversível.

De facto, para alguns fármacos, aconselha-se mesmo a crioconservação do esperma dos doentes antes do tratamento: ciclofosfamida, ifosfamida, carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, epirrubicina, pemetrexedo, etopósido e gemcitabina. (64) A ciclofosfamida e a ifosfamida não apresentam a possibilidade de provocar infertilidade confirmada, porém estes fármacos são gonadotóxicos o que vem de encontro à indicação para crioconservação do esperma. Para os doentes que apresentam infertilidade após o tratamento, a crioconservação do esperma fornece-lhes a oportunidade de serem pais. Para os que conseguirem recuperar a sua fertilidade após o tratamento, a crioconservação poderá servir de comparação entre o esperma de antes e do pós tratamento, analisando a ocorrência ou não de dano genético. (55) Esta seria uma boa medida a implementar nos profissionais do sexo masculino como vigilância da integridade da sua saúde reprodutiva.

Visto a vincristina ter a capacidade de induzir amenorreia e azoospermia, indicadores de possível infertilidade, sugere-se que este fármaco seja também considerado com potencial risco de provocar infertilidade nos profissionais. O mesmo atribui-se ao fluorouracilo, uma vez que induz disfunção dos ovários, à doxorubicina, pois é gonadotóxica e induz infertilidade no animal experimental, e à vinblastina, uma vez que existem documentados casos de aspermia e disfunção dos ovários, assim como infertilidade confirmada em animais machos.

Relativamente aos anticorpos monoclonais, apenas o bevacizumab indica ter efeito na fertilidade feminina por inibição da maturação dos folículos do ovário e uma diminuição ou ausência de corpos lúteos, com a correspondente diminuição do peso dos ovários e útero, bem como a diminuição do número de ciclos menstruais. Estes dados são apenas relativos à experimentação animal.

Parte dos efeitos aqui mencionados são reversíveis. Todavia, dada a diferença entre os indivíduos, levanta-se a questão: Até que ponto poderemos afirmar que as alterações induzidas por um citotóxico não excedem a capacidade de reparação do organismo de um profissional exposto? Como poderemos saber se essa capacidade se tornou disfuncional?

### *Toxicidade do Desenvolvimento*

A toxicidade do desenvolvimento abarca os períodos pré, peri e pós natal, incluindo assim os casos de teratogenicidade, embriotoxicidade e fetotoxicidade.

Parece pertinente iniciar com algumas anotações sobre o período imediatamente anterior a esta fase, ou seja, a fecundação. Klassen e Watkins (63) mencionam ter-se demonstrado que a exposição a determinados químicos tóxicos durante um período muito curto (aproximadamente de 6h), imediatamente após a fertilização, resulta em fetos mal formados. Os mecanismos subjacentes a estas observações inesperadas não foram esclarecidos, mas provavelmente dependem de mutações pontuais. Verifica-se portanto que existe possibilidade de uma profissional sofrer toxicidade laboral num óvulo fecundado, obtendo-se um ovo já alterado, com consequências futuras no desenvolvimento. Mais uma vez, discute-se aqui o risco de uma profissional que desconhece a sua gravidez e que poderá continuar em actividade.

Segundo Klassen e Watkins (63) pensa-se que a toxicidade durante a peri-implantação não resulta em efeitos significativos. Todavia, há casos de malformações após exposição a tóxicos, durante esta fase. Devido à rapidez das mitoses na fase de peri-implantação, os compostos que afectam a síntese do ADN ou a sua integridade e os que afectam a formação ou organização dos microtúbulos podem ser particularmente tóxicos se tiverem acesso ao embrião. Os fármacos citotóxicos, pela sua forma de actuação, claramente inserem-se nestes compostos e portanto são também agressores para a fase de peri-implantação.

Klassen e Watkins (63) sugerem que o período de gastrulação (formação das 3 camadas, ectoderme, mesoderme e endoderme) parece ser particularmente sensível à teratogénese. Mencionam também que alguns tóxicos administrados durante a gastrulação produzem malformações do olho, cérebro e face, indicativo de uma lesão na placa neural anterior, região definida pelos movimentos celulares da gastrulação.

A organogénese é um período de elevada susceptibilidade a malformações, pois é quando ocorre a formação de várias estruturas, havendo mudanças rápidas e dramáticas do embrião. Um tóxico pode afectar um ou vários acontecimentos durante este desenvolvimento. Assim, o tipo de sensibilidade de uma estrutura pode mudar, dependendo da natureza do tóxico. (63)

O modo como os compostos são absorvidos durante a gravidez, a quantidade e o modo como chegam ao produto da concepção são determinantes para o agente poder afectar o desenvolvimento. Os compartimentos materno, placentar e embrionário constituem sistemas independentes, embora interactuantes, que sofrem alterações profundas durante todo o curso da gravidez. As alterações na fisiologia materna são também uma realidade necessária ao feto, porém podem ter um impacto significativo na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de xenobióticos. A velocidade das enzimas que metabolizam os fármacos também é alterada. Parece haver uma redução na capacidade hepática de biotransformar um xenobiótico. Esta capacidade da mãe lidar com os compostos químicos é portanto determinante para a gravidade da toxicidade para o embrião. (63)

A placenta desempenha um papel central na exposição do embrião, oferecendo uma barreira de transporte e, mais importante ainda, metabolizando compostos químicos. Todavia, é importante notar que virtualmente qualquer substância presente no plasma materno é transportada nalguma medida pela placenta. Além disso, a toxicidade placentar pode comprometer as suas funções e produzir ou contribuir para efeitos indesejáveis. (63) Em outra literatura encontrou-se a mesma indicação, referindo que a placenta não é tão eficaz na prevenção da passagem de químicos, como se esperava. (38)

A informação aqui descrita abrange a totalidade do percurso desde a concepção até à organogénese (fecundação, pré-implantação, implantação, gastrulação e organogénese), ou seja desde a formação do ovo até ao embrião, aproximadamente na oitava semana de gestação. Tal como seria de esperar, este é um período de grande susceptibilidade e sensibilidade a agentes agressores, nomeadamente a químicos tóxicos. É nesta fase que ocorrem os problemas de teratogenicidade, incluindo a embriotoxicidade, ou seja casos de toxicidade do desenvolvimento.

Quadro 7. Citotóxicos e sua toxicidade do desenvolvimento.

| Efeito                    | Teratogenicidade | Embriotoxicidade |
|---------------------------|------------------|------------------|
| <b>Fármaco</b>            |                  |                  |
| Ciclofosfamida            | H                | A                |
| Ifosfamida                | A                | A                |
| Cisplatina*               | H                | SD               |
| Dacarbazina               | A                | SD               |
| Oxaliplatina              | SD               | A                |
| Carboplatina              | A                | A                |
| Fluorouracilo             | H                | A                |
| Citarabina                | A                | SD               |
| Gemcitabina               | A                | A                |
| Metotrexato               | H                | H                |
| Irinotecano               | A                | A                |
| Etopósido                 | A                | A                |
| Doxorrubicina             | A                | A                |
| Doxorrubicina lipossómica | SD               | SD               |
| Epirrubicina              | SD               | A                |
| Vincristina               | A                | A                |
| Vinblastina               | A                | SD               |
| Vinorelbina               | A                | A                |
| Docetaxel                 | SD               | A                |
| Paclitaxel                | SD               | A                |
| Pemetrexedo               | SD               | A                |
| Bortezomib                | SD               | A                |

H: Observada em Humanos; A: Observada em Animais; SD: Sem Dados

\* Apresenta carcinogenicidade transplacentar no animal.

RCM (64); FDA (65)

Pela análise dos RCM e da informação da FDA, verifica-se que a maioria dos fármacos apresenta toxicidade do desenvolvimento, pelo menos detectada em animal de laboratório. (Quadro 7) É sabido que, durante várias semanas, uma mulher facilmente poderá desconhecer que está grávida. Assim, os dados sugerem que uma profissional poderá, sem seu conhecimento, estar exposta a citotóxicos numa fase importante para o desenvolvimento do seu filho.

As anomalias congénitas e mesmo malformações são referidas no RCM da cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, metotrexato, doxorrubicina lipossómica, vincristina e bevacizumab. Esta situação também deverá ser considerada como passível de suceder em descendentes de profissionais expostos, visto ser provocada por factores



genéticos ou ambientais antes do nascimento.

Visto o período fetal decorrer aproximadamente desde o dia 56-58 até ao nascimento, não foi incluído nos resultados apresentados no Quadro 7. Nesta fase, uma profissional já deve ter conhecimento da sua gravidez e portanto estar afastada do manuseamento de citotóxicos. Assim, apesar de ser uma fase decisiva para o feto, não se insere no âmbito do presente trabalho.

Porém, durante todo o processo deste trabalho, a análise foi da mesma forma realizada, observando-se que praticamente todos os fármacos indicavam efeitos adversos em fetos verificados em experimentação animal. Apenas o metotrexato e o anticorpo monoclonal rituximab apresentavam referência a humanos. Em alguns fármacos, como a vincristina, o RCM referia ainda não haver estudos adequados ou com dados significativos.

Klaassen e Watkins (63) apontam para a importância deste período no desenvolvimento natural de um bebé. A exposição durante o período fetal resulta com grande probabilidade em efeitos sobre o crescimento e a maturação funcional. Existe ainda falta de dados acerca da exposição prolongada durante a fase fetal. Alguns efeitos podem levar anos a tornarem-se visíveis e outros podem resultar da senescência prematura ou na falência de órgãos mais tarde na vida.

### *Gravidez e Aleitamento*

A maioria dos fármacos analisados aparecem como contra-indicados na gravidez (principalmente 1º trimestre) e/ou classificados com a categoria D (evidência de risco fetal em animais, mas a necessidade pode justificar o risco de tratamento). Apenas o metotrexato é da categoria X (nocivo para o feto; o risco ultrapassa o benefício e, portanto, está contra-indicado na gravidez). De facto, consultando em detalhe, verificou-se que todos os fármacos da categoria D apenas tinham embriotoxicidade e/ou fetotoxicidade confirmadas pela experimentação animal. O metotrexato apresenta toxicidade do desenvolvimento e também toxicidade reprodutora confirmada em humanos. (64, 65)

Parece no entanto importante mencionar que a ciclofosfamida, cisplatina, e o fluorouracilo, apesar de terem embriotoxicidade e/ou fetotoxicidade confirmada apenas em animais, sendo da categoria D, indicam ser teratogénicos em humanos, ou seja,

apresentam risco numa fase mais precoce.

O pemetrexedo e o rituximab não estão contra-indicados na gravidez nem são classificados em nenhuma categoria. Parece portanto haver aqui uma falha, visto ambos apresentarem fetotoxicidade (o pemetrexedo em animais e o rituximab em humanos).

De salientar que a doxorubicina lipossómica, apesar de não ter indicada qualquer toxicidade do desenvolvimento, teratogenicidade nem infertilidade, quer em humanos quer em animais, está contra-indicada na gravidez. Apresenta apenas toxicidade das gónadas confirmada em animais, reforçando assim a importância da integridade ao nível da formação e função das células reprodutoras como factor decisivo no desenvolvimento posterior de um filho. Mais uma vez, fortalece-se a questão da exposição antes da fecundação, durante a manipulação laboral de citotóxicos.

Relativamente à amamentação, é contra-indicada em todos os fármacos, contudo em muitos a sua excreção no leite materno ainda é desconhecida ou não há estudos suficientes para a comprovar. A maioria opta por contra-indicar a amamentação, outros referem ter que haver decisão entre a descontinuação do tratamento ou a amamentação, consoante a importância do fármaco para a mãe. Os anticorpos monoclonais abordam o tema de forma distinta, fornecendo mesmo indicação do tempo de espera entre um tratamento e amamentação (bevacizumab 6 meses, cetuximab 2 meses e rituximab 12 meses). Alertam para a possibilidade de passagem de IgG materna para o leite.

Sem dúvida que, no caso das profissionais de saúde, recomenda-se que não estejam sujeitas a exposição durante a amamentação dos seus filhos, o que está de acordo com o descrito pela maioria das normas analisadas inicialmente.

### *Extrapolação dos Dados Animais para os Humanos*

Durante a consulta e reflexão sobre as informações e recomendações dos fármacos, constatou-se que alguns como a epirrubina, o docetaxel, a dacarbazina ou o bortezomib, indicam ter toxicidade no processo reprodutivo apenas confirmada em experimentação animal. Da mesma forma, Stephanie *et al.* (48) referem existir pouca informação em relação aos taxanos, grupo onde se insere o docetaxel. Poderemos extrapolar os resultados obtidos em estudos animais? Continua a ser incerto o uso exclusivo de resultados obtidos pela experimentação animal para extrapolar em conclusões sobre nos humanos. De facto, existem variações importantes entre a espécie

animal e a humana, nomeadamente ao nível da biotransformação.

Existe alguma facilidade em conseguir extrapolar estudos controlados de fármacos em animais, determinando regimes terapêuticos exactos para humanos. Porém, subsiste maior dificuldade em simular, num modelo animal, uma exposição química ambiental de um humano. Uma exposição ocupacional é sempre inexacta e os níveis ambientais ainda mais difíceis são de determinar. Uma exposição envolve normalmente uma mistura de químicos e os profissionais poderão não estar cientes de todos os produtos com os quais existe contacto. Desta forma, o efeito individual de um determinado agente químico é difícil de avaliar, sendo a relação causa-efeito praticamente impossível de estabelecer. (38)

Porém, parece pertinente ponderar os dados animais, por forma a serem tomadas precauções na exposição humana. Aliás, a título exemplificativo, mesmo sem evidência de toxicidade no sistema reprodutor humano, os RCM (64) da epirrubicina, do docetaxel, da dacarbazina e do bortezomib aconselham que deverá existir um período de contracepção eficaz, após tratamento com estes fármacos. (Quadro 8) No caso da epirrubicina, o RCM aconselha mesmo a crioconservação do esperma.

Além disso, Klaassen *et al.* (38) diz que apesar de considerar inexacto a extrapolação de dados obtidos laboratorialmente com animais, verifica-se que vários agentes químicos demonstram efectivamente efeitos nefastos na capacidade reprodutiva humana. Dentro desses químicos referidos pelos autores, estão incluídos agentes quimioterápicos. De modo igualmente importante, este mesmo artigo, sugere que a fertilidade dos homens é ainda mais vulnerável a toxinas ambientais ou ocupacionais do que a de outros mamíferos. O NIOSH (5) refere ainda que, uma vez que todos os fármacos classificados como perigosos (“hazardous drugs”) foram concebidos como agentes terapêuticos para os seres humanos, os seus perfis de toxicidade humana devem ser considerados superiores a qualquer resultado obtido através de sistemas *in vitro* ou modelos animais.

*Período de afastamento e contraceção após exposição ocupacional a citotóxicos*

Entre os profissionais que manipulam e/ou administram citotóxicos existem incertezas sobre a seguinte questão: Durante quanto tempo um profissional deverá estar afastado da exposição para poder conceber um filho com segurança?

Dos estudos em doentes tratados com quimioterapia, Schover *et al.* (54) são os autores que apresentam dados que parecem indicar um período mais alargado (2anos) de contraceção para o homem antes de gerar um filho. Trasler e Doerksen (55) consideram um período de 6 meses de contraceção para o homem após tratamento. Maltaris *et al.* (50) e Meirow e Schiff (51) indicam para as mulheres uma contraceção de 6 a 12meses. De realçar que, no caso de doentes tratados com citotóxicos, para além da toxicidade induzida pelo tratamento, é necessário considerar outros factores como as implicações nefastas da própria doença oncológica.

Segundo as recomendações dos RCM e da FDA, para a maior parte dos citotóxicos aconselha-se o período 6 meses de contraceção, em mulheres e homens, sendo também este o período de tempo mais alargado. (Quadro 8) Em relação aos anticorpos monoclonais, apenas o rituximab indica 12 meses de contraceção e o bevacizumab 6 meses, ambos para as mulheres. (64)

Contudo, para se poder extrapolar para o caso dos profissionais expostos, a ser possível, estes dados são ainda baseados em pouca informação. É necessário realizar-se investigação mais detalhada e pormenorizada.

Quadro 8. Indicação de tempo de contraceção após tratamento com citotóxicos.

| TEMPO DE CONTRACEÇÃO APÓS TRATAMENTO |   |  |
|--------------------------------------|---|--|
| Tempo                                | Mulher  | Homem  |
| 2 meses                              | Metotrexato (segundo a FDA)   | Metotrexato (segundo a FDA)  |
| 3 meses                              | Ciclofosfamida, irinotecano, vincristina, bortezomib, docetaxel   | Ciclofosfamida, irinotecano, vincristina, bortezomib, docetaxel  |
| 4 meses                              | Oxaliplatina  |  |
| 6 meses                              | Ifosfamida, cisplatina, metotrexato (segundo o RCM), etopósido, doxorubicina, doxorubicina lipossómica, epirubicina | Ifosfamida, cisplatina, dacarbazina, oxaliplatina, gemcitabina, metotrexato (segundo o RCM), etopósido, doxorubicina, doxorubicina lipossómica, epirubicina, carboplatina, pemetrexedo |
| Sem referência                       | Dacarbazina, gemcitabina, carboplatina, paclitaxel, vimblastina, vinorelbina, citarabina, fluorouracilo             | Paclitaxel, vimblastina, vinorelbina, citarabina, fluorouracilo  |

RCM (64); FDA (65)

Burdorf *et al.* (66) num artigo, sobre o efeito de factores de risco ocupacional no sistema reprodutor, levantam também esta questão. Segundo os autores, está bem estabelecido que a exposição materna poucos meses antes da concepção afecta a fertilidade e que efeitos teratogénicos podem surgir por exposição durante a fase de organogénese, durante as primeiras 3 a 8 semanas de gravidez. Na mesma linha de raciocínio, referem que a exposição paterna nos últimos meses antes de uma análise ao sémén é importante, dada a extensão de ciclo da espermatogénese de aproximadamente 72 dias. No entanto, para a maioria dos factores de risco ocupacionais, as janelas de tempo apropriado não estão bem estabelecidas, o que dificulta a tomada de acção de medidas preventivas.

### *Diferenças entre o Homem e a Mulher*

Levanta-se também o problema de verificar se existem diferenças na intensidade dos efeitos tóxicos, entre a mulher e o homem.

Analisando a farmacocinética dos fármacos estudados, observa-se existir diferença para o homem, em relação à eliminação da ciclofosfamida, podendo persistir no plasma até 72 horas. Por outro lado, a gemcitabina tem uma depuração mais baixa nas mulheres, sendo também influenciada com o aumento da idade.

Em relação à margem de tempo para conceber um filho, não foram encontradas grandes diferenças, tal como já comentado.

Klacissen *et al.* (38) indicam que a maioria dos agentes químicos consegue atingir vários compartimentos ou secreções do sistema reprodutor feminino. Alguns xenobióticos e mesmo alguns fármacos são detectados em secreções uterinas, no leite de lactantes e no fluido seminal. Parecem também não existirem barreiras especializadas que impeçam a acção de químicos ou fármacos sobre os ovários. Pelo contrário, estes autores referem que os gónadas masculinos apresentam uma barreira biológica que os protege. Esta barreira situa-se entre o lúmen capilar intersticial e o lúmen do tubo seminífero, impedindo ou dificultando a livre passagem entre o sangue e o fluido do tubo seminífero.

Uma mulher nasce com todos os óvulos que terá até ao final da sua vida. Portanto, se estes são danificados ou destruídos, ela não será capaz de substituí-los.

Estes últimos dados levam-nos a deduzir que o sistema reprodutor feminino se encontra mais vulnerável e com maior risco de exposição. Talvez este seja um dos motivos para que a maioria dos estudos realizados abranja apenas profissionais do sexo feminino. Porém, a importância do papel paternal na gravidez e no nascimento de uma criança saudável não deverá ser descurada.

De facto, Klacissen *et al.* (63) referem que uma grande característica específica da saúde reprodutiva é que esta poderá ser afectada pela exposição materna ou paterna a um factor de risco reprodutivo. Ao analisar o sucesso de gravidezes ou por exemplo a ocorrência de efeitos adversos no nascimento de uma criança, os estudos são por norma focalizados na exposição feminina. Todavia, há que ter em conta que existem evidências de efeitos (abortos espontâneos, malformações, atraso no crescimento e alterações de comportamento) provocados pela exposição paternal a agentes ambientais.

Assim, não se pode também excluir a exposição ocupacional paterna, pois revela-se um contributo decisivo. Deverá mesmo ter-se atenção e vigilância em casos de sobreposição nas actividades de trabalho entre parceiros, ocorrendo deste modo exposição em ambos os membros de um casal.

### *Análise da Farmacocinética dos Citotóxicos*

Quadro 9. Fármacos citotóxicos que são eliminação de forma mais lenta e/ou que são acumulados no organismo.

| Citotóxicos   | Eliminação e Acumulação   |
|---------------|---|
| Ifosfamida    | Eliminação renal em 72h<br>Acumulação nos tecidos                                     |
| Dacarbazina   | Acumulação nos tecidos  |
| Cisplatina    | Eliminação total em 53dias<br>Retenção na urina durante 5dias                         |
| Oxaliplatina  | Eliminação renal em 48h   |
| Metotrexato   | Retenção nos rins durante várias semanas e<br>no fígado durante meses                 |
| Etopósido     | Eliminação renal (44%) até 72h  |
| Doxorrubicina | Eliminação renal em 5dias (5%) e na bÍlis em 7dias (40-50%)<br>Acumulação nos tecidos |
| Epirubicina   | Acumulação nos tecidos  |
| Vincristina   | Após 3dias ainda é detectado nas fezes cerca de 2/3                                   |
| Vinorelbina   | Retenção nos pulmões e forte ligação a plaquetas                                      |
| Docetaxel     | Excreção fecal em 48h   |

RCM (64)

Verifica-se, de facto, que praticamente todos os fármacos são excretados pela via renal. No entanto, alguns deles ficam retidos no rim ou acumulados na bexiga durante muito tempo: cisplatina e metotrexato. É de realçar também os que são eliminados de forma muito lenta: ifosfamida, oxaliplatina, etopósido e doxorrubicina. (Quadro 9)

O NIOSH (1) comunica ser importante a realização de exames urinários aos profissionais, visto muitos citotóxicos provocarem hematúria e danos na bexiga dos doentes tratados. Também a mesma norma internacional, numa outra comunicação, relata um caso de cancro na bexiga, numa farmacêutica, no qual foi colocada a possibilidade de ter sido causado por exposição ocupacional a citotóxicos. (24)

A vincristina e o docetaxel não apresentam excreção urinária, porém a sua eliminação também deverá ser tida em consideração pois é feita de modo lento. De realçar que, a doxorrubicina demora cerca de 5 dias a ser eliminada pela via renal (5%) e é excretada na bÍlis em 7dias (40-50%), demorando assim muito tempo.

Através da relação entre todos estes dados, parece assim pertinente considerar que estes fármacos indicados são factores de maior risco ocupacional, podendo assim

consecutivamente serem também potenciais causadores de efeitos nefastos no sistema reprodutor dos profissionais.

Torna-se também importante analisar quais os fármacos que se acumulam em tecidos ou órgãos. Isto porque pensando numa exposição a longo prazo, como é o caso dos profissionais, deverá ser considerada a possibilidade de acumulação residual.

Segundo Burdorf *et al.* (66) a longo prazo, a exposição ocupacional a qualquer factor de risco reprodutivo deverá ser motivo de preocupação, principalmente quando ocorrem mudanças irreversíveis, por exemplo modificações do ADN, ou ainda quando estes agentes são biopersistentes e acumulam-se na gordura corporal.

Valanis *et al.* (25) realizaram um estudo sobre os sintomas agudos sentidos pelos profissionais de saúde que lidavam com citotóxicos, onde foi verificado que, para as mulheres, o índice de massa corporal estava relacionado com o aparecimento de mais sintomas e não se encontrou qualquer associação com o índice corporal dos homens. Isto evidencia a ideia de que a acumulação das drogas no tecido adiposo poderá ser um factor de maior toxicidade, tendo que se dar importância ao facto de muitos destes medicamentos serem lipossolúveis, resultando num risco superior para as mulheres devido à sua maior massa gorda corporal.

Assim, sugere-se que o factor da possível acumulação no organismo dos profissionais deverá ser considerado para os seguintes fármacos: ifosfamida, dacarbazina, metotrexato, doxorrubicina, epirrubicina e vinorelbina. (Quadro 9)

De realçar que a doxorrubicina indica ter uma ligação forte aos tecidos, que a vinorelbina liga-se fortemente às células sanguíneas, em especial às plaquetas, e que o metotrexato fica retido nos rins durante várias semanas e no fígado durante meses. A vinorelbina apresenta ainda uma retenção significativa nos pulmões, o que poderá ser realmente significativo, visto a inalação de aerossóis ser a via de exposição mais frequente e provável durante a manipulação de citotóxicos. A gemcitabina é um dos casos em que apenas o seu metabolito é distribuído nos tecidos. Porém, sabe-se que alguns metabolitos também são tóxicos

Um fármaco que não deverá ser esquecido, quer pelos profissionais, quer por quem possa estudar a possível toxicidade ocupacional destes, é a cisplatina. Esta só é eliminada totalmente 53 dias após administração, o que preocupa no sentido de poder eventualmente também ficar retida no organismo de profissionais durante tempo suficiente para exercer efeitos negativos, nomeadamente no sistema reprodutor.



Em relação aos anticorpos monoclonais, o RCM do rituximab informa que é possível detectar fármaco no soro de doentes 3-6 meses após o final do último tratamento.

Apontam-se assim um conjunto de fármacos que poderão ser considerados agentes de grande risco e portanto potenciais indutores de efeitos negativos no sistema reprodutor dos profissionais.

### *Exposição Ocupacional a Citotóxicos*

Relativamente ao problema do efeito da exposição prolongada a agentes citotóxicos, questiona-se a existência de um limiar de exposição ou tempos limite estabelecidos.

Segundo Klaassen e Watkins (63) a exposição a um tóxico poderá ser considerada:

- Exposição aguda: exposição por tempo inferior a 24 horas;
- Exposição subaguda: exposição repetida durante 1 mês ou menos;
- Exposição subcrónica: exposição por 1 a 3 meses;
- Exposição crónica: exposição por mais de 3 meses.

Os profissionais de farmácia apenas são expostos durante o seu turno de trabalho, sendo assim inferior a 24 horas por dia. Porém, esta exposição prolonga-se, muitas vezes, ao longo de vários meses ou mesmo anos de trabalho.

Os autores referem ainda que um factor importante na caracterização temporal da exposição é a frequência de administração. Um químico que produz efeitos graves com uma dose única pode não ter efeito se o total da dose for dado de forma intervalada. Contudo, é possível que lesões residuais celulares ou teciduais ocorram com cada uma das doses, mesmo que o químico em si não se acumule. O que é importante neste caso é o intervalo entre as doses ser suficiente para a completa regeneração do tecido lesado. (63)

Desta forma, compreende-se a importância da rotação dos profissionais expostos, mesmo não sendo considerada como hipótese a acumulação de fármacos nos seus organismos durante a exposição ocupacional. É essencial considerar o tempo para ocorrer reparação molecular, celular ou dos tecidos. Segundo a Directiva 90/394/EEC (22), a entidade patronal deverá determinar, as medidas necessárias para reduzir o mais

possível a duração da exposição dos trabalhadores e para assegurar a sua protecção durante a realização dessas actividades.

Segundo o RCM (64), gemcitabina não se acumula no organismo, quando administrada 1 vez por semana. O bortezomib tem também a particularidade de ser eliminado mais rapidamente após a primeira dose comparativamente a doses subsequentes. (64) Brito *et al.* (53) referem que a falência ovariana ocorrida pelo tratamento com ciclofosfamida pode ocorrer com menos frequência quando é possível indicar o uso de doses menores e por períodos mais curtos, especialmente nas mulheres mais jovens. Assim, os dados indicam que de facto a questão da frequência de manipulações e do tempo prolongado de exposição são importantes factores para a prevenção de eventual toxicidade ocupacional.

Klaassen e Watkins (63) mencionam que os efeitos tóxicos por qualquer via de exposição podem também ser influenciados pela concentração do agente no seu veículo, o volume total e as propriedades do veículo ao qual o sistema biológico é exposto e a frequência com que ocorre essa exposição.

Um agente químico apenas produz efeitos adversos ou tóxicos num sistema biológico se este agente ou os seus produtos de degradação metabólica alcançarem os locais apropriados do organismo numa concentração e por um tempo suficientes para produzirem manifestações tóxicas. Para caracterizar plenamente o perigo potencial de um agente químico específico é necessário saber não só qual o tipo de efeito que ele produz e a dose necessária para induzir esse efeito, mas também informação quanto ao agente, a exposição e a predisposição do indivíduo. (63)

Portanto, em relação aos indivíduos expostos no trabalho aos citotóxicos, não é suficiente avaliarmos apenas o mecanismo de acção e efeito destes agentes. Existe o problema em saber se estes fármacos ou os seus metabolitos serão realmente absorvidos em concentrações capazes de produzir efeitos. Compreende-se igualmente a necessidade de avaliar o tempo de exposição ocupacional e considerar a individualidade dos operadores. As dissemelhanças hereditárias num único gene podem ser responsáveis pelas reacções idiossincrásicas aos agentes químicos, ou seja o polimorfismo genético em genes fisiologicamente importantes pode gerar diferentes respostas dos operadores a estes fármacos.

Klaassen e Watkins (63) indicam que numa exposição pré-natal, dependendo do agente agressor, os fenómenos adversos podem representar um contínuo de crescente

toxicidade. Com doses menores produz-se atraso no crescimento, com doses superiores induz-se malformações e letalidade. Esta realidade parece assim apontar para a importância de existir um limite relativamente às doses de fármacos manipuladas por cada profissional.

Segundo os mesmos autores (63), outro elemento chave da relação dose-resposta é a forma da curva em níveis de exposição reduzidos. Dado o alto potencial recuperador do embrião dos mamíferos, os mecanismos homeostáticos celulares e as defesas metabólicas da mãe, a toxicidade para o desenvolvimento tem sido geralmente considerada como sendo um fenómeno com um limiar. A assumpção de limiar significa que há uma dose materna abaixo da qual não é possível provocar uma resposta indesejável. Embora se conheçam relativamente poucos mecanismos seguramente ligados à toxicidade para o desenvolvimento, é claro que os mecanismos de reparação celular e embrionários e a cinética dose-dependente contribuem ambos para a plausibilidade de um limiar mecanístico. A falta de um limiar implica que a exposição a qualquer quantidade de um composto tóxico, mesmo uma molécula, tem o potencial para causar toxicidade no desenvolvimento, isto porque é importante não esquecer que uma mutação pontual num gene crítico pode teoricamente ser induzida por apenas uma única molécula, conduzindo a um produto deletério pelo gene e, conseqüentemente, a um desenvolvimento anormal.

Existindo falta de informação sobre níveis aceitáveis de exposição, as medidas de controlo devem então ser implementadas para reduzir a exposição a níveis tão baixos quanto possível. As pesquisas demonstram que as boas práticas de trabalho e medidas de controlo aplicadas reduzem significativamente a exposição e conseqüentemente os efeitos adversos. No entanto, se este cumprimento é inadequado, o risco de exposição torna-se mais provável e desta forma a saúde e segurança dos profissionais não pode ser garantida.

Tal como já anteriormente citado, um ponto importante de orientação poderá ser a Directiva Europeia 92/85/EEC, uma vez que esta estabelece um valor de referência. (42, 43) (Quadro 1).

Segundo o parecer do ISOPP (3), a equipa que trabalha na sala de preparação deve ser suficiente, permitindo cobrir os períodos de maior trabalho e tendo em conta a complexidade dos produtos manuseados. O número de profissionais também deve ser suficiente para permitir a realização de intervalos. É recomendado que não sejam

ultrapassadas mais do que duas horas de trabalho na sala de preparação ou isolador sem fazer uma pausa. Este número de profissionais suficiente e as pausas devem ser providenciados para que se mantenha a concentração. É necessária a rotação destes profissionais para reduzir a fadiga. Devem também ser registados a duração dos turnos de trabalho, o número de manipulações e de drogas manuseadas.

Analisando estas recomendações, verifica-se que apenas existe a preocupação em realizar pausas, devido à grande responsabilidade inerente à preparação de um tratamento de quimioterapia. De facto, perante as características já abordadas destes fármacos, não poderá ser admitida a ocorrência de qualquer erro de preparação.

Seria vantajoso que a questão do tempo de trabalho fosse abordada por todas as normas directivas com o objectivo não só da garantia da qualidade da preparação mas também de prevenção de toxicidade para o profissional em causa. Para todas as unidades de preparação de quimioterapia, seria mesmo uma mais valia a implementação de tempos limite de exposição por dia e/ou por semana. Seria igualmente útil a estipulação de número máximo de dias de trabalho por mês, número máximo de meses por ano e ainda a definição de períodos de pausa após um determinado número de anos de exposição. Esta é mais uma falha importante das normas nacionais e internacionais que deverá ser colmatada.

No âmbito deste assunto, apresentam-se alguns estudos.

Rombaldi *et al.* (67), numa publicação de 2009, monitorizaram 20 farmacêuticos e enfermeiros que manipulavam citotóxicos num hospital do Brasil. O estudo analisou estes profissionais durante uma semana de trabalho, verificando aumentos significativos de genotoxicidade e stress oxidativo em comparação com o grupo controlo. Foi encontrada também uma correlação entre o aumento destes danos e o dia de trabalho, havendo um aumento entre as análises realizadas na segunda-feira de manhã e as realizadas na sexta-feira à tarde

Goloni-Bertollo *et al.* (68) verificaram que enfermeiras e assistentes apresentavam frequência aumentada de anomalias e de trocas entre cromátídeos irmãos em cromossomas de linfócitos periféricos. Não foi encontrada uma relação significativa entre estes fenómenos e o equipamento de protecção ou o tempo de exposição, contudo, a frequência de anomalias cromossómicas foi considerada menor quando as profissionais expostas manuseavam menos frequentemente os antineoplásicos mais tóxicos.

No estudo de Valanis *et al.* (25), foi verificado que o número de doses manuseadas e a dimensão da protecção existente estão significativamente associadas com o número de sintomas relatados pelos profissionais de saúde expostos.

Segundo o parecer da ASHP (4), o risco para um profissional de saúde é uma combinação entre a inerente toxicidade da droga e a dimensão da exposição do profissional à droga na sua actividade diária de trabalho.

Portanto, os estudos sugerem ser importante a análise do tempo e frequência de manipulação destes fármacos, assim como realizar uma caracterização do risco existente numa unidade de preparação de quimioterapia.

Nos estudos de avaliação do risco, efectua-se a caracterização da potencialidade/probabilidade de ocorrerem efeitos adversos devidos à exposição. Para tal, são realizados cinco passos: identificação do agente perigoso/tóxico (quais os citotóxicos manipulados e fazer uma avaliação qualitativa da toxicidade da droga), avaliação da curva dose-resposta, avaliação da exposição (avaliação da frequência e escala de contacto do trabalhador com a droga, informação sobre acidentes relatados), caracterização do risco e comunicação do risco. (4, 23) Um estudo com estas características é proposto mais à frente neste trabalho.

No entanto, os estudos de caracterização do risco apresentam algumas limitações.

Segundo o parecer da norma ISOPP (3), para fazer uma classificação do risco, é essencial quantificar a exposição a um determinado agente. Parece ser relativamente fácil quantificar quando se trata do uso medicinal de um medicamento, mas é quase impossível de realizar no caso de exposição ambiental ao mesmo. Sabe-se que o valor previsível de exposição será sempre menor, mas a maioria das vezes é impossível mesmo estabelecer uma relação dose-resposta (o critério mais importante para definir o efeito de uma substância).

Portanto, dos estudos já realizados o que se extrai são maioritariamente suspeitas ou hipóteses formuladas, que em termos científicos necessitariam sempre de ser verificadas/validadas. Seria necessária a realização de inúmeros estudos para se obter uma evidência de relação causal, o que implica muito tempo e custos. (3)

No entanto, deverão ser da mesma forma implementadas medidas preventivas para reduzir ou mesmo proibir a exposição a um agente potencialmente tóxico, mesmo antes de haver clareza científica sobre a acção tóxica do mesmo. (3)

### *Avaliação médica no acompanhamento em saúde ocupacional*

Como parte de um programa de segurança e de saúde para minimizar a exposição do trabalhador, deve ser implementado um programa de vigilância médica. Vigilância médica envolve a recolha e interpretação dos dados para detectar alterações do estado de saúde do grupo de trabalho potencialmente exposto a substâncias perigosas. Os elementos de um programa de vigilância médica são usados para estabelecer uma linha de base da saúde dos trabalhadores e, em seguida, monitorar a sua saúde futura no que se refere à potencial exposição a agentes perigosos. Os empregadores devem assegurar que a vigilância é realizada periodicamente, incluindo os trabalhadores que lidam directamente com os fármacos perigosos, como enfermeiros, farmacêuticos e técnicos de farmácia, e outros trabalhadores que possam entrar directamente em contacto com os resíduos dos pacientes, 48 horas após a administração. (69)

Sugere-se assim que assistentes operacionais, pessoal de empresas transportadoras, limpeza, lavandarias, tratamento de resíduos, engenheiros e técnicos de manutenção de equipamento, entre outros profissionais potencialmente expostos sejam alvo de vigilância por parte da saúde ocupacional. Como já mencionado, pode-se recorrer a uma tabela de estratificação de risco, inserindo os profissionais em diferentes grupos.

Segundo o NIOSH (1, 69), os elementos de um programa de vigilância médica para fármacos perigosos devem incluir no mínimo:

- Consulta com entrevista sobre a saúde reprodutiva e geral realizada no momento do início de actividade e depois periodicamente.
- Testes laboratoriais, incluindo hemograma completo e análise urinária, no momento do início de actividade e depois periodicamente. Testes adicionais, tais como função hepática e teste das transaminases, podem ser considerados. Um hemograma completo com contagem de reticulócitos pode ser útil como um indicador da reserva da medula óssea.
- Exame físico, no momento do início de actividade e sempre que for

encontrado algum valor anormal nas análises.

- Seguimento e consulta de profissionais que tenham revelado alterações na sua saúde ou tiveram uma exposição significativa (acidente, derramamento, entre outros).
- As consultas e os resultados laboratoriais periódicos devem ser examinados de modo a detectar sinais de mudanças na saúde devido à exposição ocupacional. Se forem encontradas alterações na saúde, o empregador deverá tomar as seguintes medidas:
  - ✓ avaliar as medidas de protecção actuais:
    - avaliação e controlo do material e equipamento (câmaras de fluxo laminar ou isoladores, ventilação das salas, material clínico) comparando com os valores estabelecidos nas normas;
    - análise de contaminação em amostras ambientais;
    - avaliar a eficácia do equipamento de protecção individual e o uso correcto por parte dos profissionais;
  - ✓ desenvolver um plano de acção que evite a futura exposição do trabalhador.
  - ✓ notificar de forma confidencial qualquer efeito adverso detectado.
  - ✓ oferecer a possibilidade de outra alternativa de trabalho ou tarefa temporária.
  - ✓ continuar com uma vigilância médica permanente de todos os trabalhadores em risco, determinando se o novo plano se mostra eficaz.

O NIOSH (1) sugere ainda que o médico deverá utilizar a história clínica do profissional como medida de avaliação da intensidade da exposição. Na consulta, deverá questionar os profissionais sobre eventuais sintomas, focando nos principais órgãos conhecidos como alvo dos citotóxicos. Recomenda também que se um profissional não usufruiu de vigilância médica no seu local de trabalho, deva informar o seu médico pessoal sobre a sua exposição ocupacional.

Esta norma (1) alerta também para a importância do exame urinário aos profissionais, visto muitos citotóxicos provocarem danos na bexiga dos doentes e hematúria.

Pela análise da informação oferecida pelos fármacos observou-se que praticamente todos são excretados pela via renal, alguns de forma completa e outros de modo parcial. Como já referido, o NIOSH (24) relata mesmo um caso de cancro na bexiga, numa farmacêutica, com probabilidade de ter sido causado por exposição ocupacional a citotóxicos.

Portanto, sugere-se que seja feita uma vigilância apertada do funcionamento do sistema urinário dos profissionais. Seria igualmente útil a realização periódica de testes de pesquisa de fármacos na urina dos profissionais, começando pelos que ficam retidos no rim ou acumulados na bexiga durante mais tempo. Tal como já seleccionados anteriormente, apresenta-se como exemplo: cisplatina, metotrexato, ifosfamida, oxaliplatina e doxorrubicina.

Segundo Klaassen e Watkins (63), podem desenvolver-se simples testes sanguíneos para saber se um indivíduo é ou não hipersensível a uma droga ou poluente específico. Embora o significado para a Saúde Pública deste tipo de informações possa ser enorme, a revelação deste tipo de informação levanta questões éticas e legais muito importantes, que devem ser debatidas antes do uso generalizado de tais testes. Assim, da mesma forma levantam-se dúvidas se algum dia será realizada esta avaliação aos profissionais, com o intuito de saber se estes poderão de forma segura manipular citotóxicos.

A exposição ocupacional a agentes tóxicos resulta na maioria dos casos da respiração de ar contaminado ou de contacto directo e prolongado da pele com a substância. Poder-se-ia assim sugerir a realização periódica de uma pesquisa de resíduos nos filtros das máscaras P3 e nas zonas da pele desprotegidas (cara e pescoço, quando não são usados fatos de protecção completos). Parece também pertinente considerar a absorção ocular como um problema passível e portanto a estudar e vigiar.

Segundo a Directiva 90/394/EEC (22) os relatórios médicos assim como os registos dos níveis de exposição a que os trabalhadores estiverem sujeitos, deverão ser conservados durante pelo menos 40 anos após a cessação da exposição.

Trasler e Doerksen (55) realçam a importância de estudos epidemiológicos para o acompanhamento de descendentes de homens tratados com quimioterapia. Referem mesmo que, na América do Norte, a Childhood Cancer Survivor Study desenvolve um



estudo para observar se existe evidência de casos de doenças genéticas e outros efeitos em descendentes de doentes tratados com quimioterapia.

Para realizar uma avaliação do sistema reprodutor, relativamente a profissionais expostos a factores de risco reprodutivo, a NIOSH (44) nomeia um conjunto de ensaios mais específicos.

Quanto ao sistema reprodutor masculino, a equipa de avaliação de saúde reprodutiva deverá avaliar:

- função neuroendócrina – avaliação do estado endócrino reprodutivo no sangue ou urina;
- espermatogénese e fecundabilidade – utilização de métodos de análise ao sémen, incluindo análise computadorizada do esperma;
- danos genéticos de espermatozóides – citometria de fluxo da estrutura de cromatídeos do esperma e análise de esperma COMET;
- função sexual – utilizando ensaios de disfunção sexual.

Noutra referência bibliográfica (38), indica-se como estudos não invasivos: contagem do esperma, medição dos níveis sanguíneos de gonadotrofinas, avaliação das hormonas, sucesso prévio em engravidar a parceira. A biopsia testicular usada para avaliar a espermatogénese acaba por ser invasiva, só sendo usada em casos especiais.

Para o estudo da saúde reprodutiva feminina, o NIOSH (44) indica a avaliação de:

- função neuroendócrina – avaliação de hormonas na urina ou sangue;
- ovulação – confirmando a ovulação e o seu calendário, usando medidas endócrinas como referência.
- alteração de ciclos menstruais – caracterização dos parâmetros e da disfunção do ciclo menstrual, usando rácios endócrinos;
- defeitos da fase luteal – avaliação da duração e da qualidade da função luteal.

### *Limitação dos estudos sobre o sistema reprodutor*

Existe muita dificuldade em efectuar estudos sobre a toxicidade exercida sobre o sistema reprodutor humano. De facto, esta situação foi sentida ao longo da pesquisa e elaboração de todo este trabalho.

Segundo Klaassen (38) a infertilidade é um problema crescente das sociedades industrializadas e muito influenciado por factores ambientais. Menos de metade das gravidezes na espécie humana resultam no nascimento de uma criança completamente normal e saudável. A maioria das razões são ainda mal conhecidas.

Além disso, a comparação com dados avaliados em animais é difícil, a título de exemplo já se referiu que a fertilidade dos homens é ainda mais vulnerável a toxinas ambientais ou ocupacionais do que a de outros mamíferos. Comparações quantitativas realizadas sugerem que a espécie humana tende a ser mais sensível aos tóxicos do desenvolvimento do que a espécie de estudo mais sensível. (38)

Um tóxico poderá actuar directamente no sistema reprodutor ou então ter efeitos negativos de modo indirecto, actuando no sistema endócrino, o que é particularmente importante nas mulheres (sistema endócrino mais complexo e dinâmico do que nos homens). Por exemplo, um químico que actue no sistema nervoso central alterando a secreção de hormonas no hipotálamo ou gonadotrofinas poderá inibir a ovulação. Assim, a avaliação da função reprodutora numa mulher é mais difícil.

A avaliação do sistema feminino é também mais complexa, pois envolve muitos processos que são potenciais alvos à acção e interferência dos agentes tóxicos: oogénese, ovulação, transporte de gâmetas e zigoto, fertilização, implantação. (36, 38) Além disso, após a ocorrência de fertilização, embora toda a toxicidade sobre o desenvolvimento resulte de uma agressão ao produto da concepção ao nível celular, a agressão pode ocorrer por um efeito directo sobre o embrião ou o feto, indirectamente pela toxicidade do agente para a mãe e a placenta, ou por uma combinação de efeitos directos e indirectos. Torna-se assim visível ser necessário a vigilância de qualquer alteração fisiológica da mulher, devido à possibilidade de toxicidade indirecta. (63)

Muitos factores podem afectar a saúde reprodutiva feminina e a sua capacidade de conceber crianças saudáveis. A saúde do feto pode ressentir-se se a progenitora não se alimentar correctamente, fumar ou beber álcool durante a gravidez. No entanto,

conhece-se muito pouco sobre a causa da maioria dos problemas de saúde reprodutiva, como infertilidade, aborto espontâneo e malformações congénitas. Sabe-se que alguns riscos existentes no local de trabalho podem afectar a saúde reprodutiva feminina, a sua capacidade de engravidar ou a saúde do seu feto.

Nem sempre um factor de risco reprodutivo existente afecta todas as mulheres expostas ou produz alterações na gravidez. Os efeitos nefastos produzidos numa mulher ou no seu filho dependem da quantidade do ou dos agentes, quando e durante quanto tempo ocorre a exposição e como foram expostos. (37)

De facto, um factor de risco reprodutivo pode causar um ou mais efeitos na saúde, dependendo de quando a mulher está exposta. Por exemplo, a exposição a substâncias nocivas durante os primeiros 3 meses de gravidez pode causar um defeito de nascença ou um aborto espontâneo. Durante os últimos 6 meses de gravidez, a exposição a factores de perigos reprodutivo poderá retardar o crescimento do feto, afectar o desenvolvimento do seu cérebro ou causar partos prematuros. (37)

É necessário assim ter em conta todos os factores fisiológicos, psicológicos e sociológicos que possam afectar a avaliação do sistema reprodutor. É igualmente complicado assumir por exemplo que um aborto foi provocado por exposição ambiental a um tóxico, principalmente nos humanos, pois nem sempre a implantação de um óvulo termina em nascimento e os abortos espontâneos são relativamente frequentes. As suas causas são pouco conhecidas e poderão estar simplesmente relacionadas com factores intrínsecos e espontâneos. (36, 38)

Algumas características de toxicidade só são detectadas após múltiplas exposições ao tóxico, isto no caso dos homens. A maioria dos testes são invasivos, não sendo aceites pelos humanos, advindo o nosso conhecimento apenas de estudos em modelos animais. (35, 38) A análise de uma simples amostra de sémen, fácil de obter, poderá ser considerada uma invasão de privacidade. (36) No homem, a sensibilidade de vários parâmetros usados para a avaliar o sistema reprodutor varia consideravelmente. Há muitas limitações e desvantagens nos procedimentos utilizados. (38) Por exemplo, muitas vezes, para analisar a toxicidade no sistema masculino é necessário também fazer um estudo ao que acontece com a sua companheira. (36)

Neste sentido, compreende-se que estas limitações contribuem para a dificuldade dos estudos poderem demonstrar com exactidão uma correlação directa entre a exposição ocupacional humana a qualquer químico e as alterações no sistema

reprodutor. A epidemiologia da reprodução é assim um desafio para os epidemiologistas.

### *Proposta para estudo futuro*

Apesar de sair do âmbito do presente trabalho, parece pertinente ressaltar a relevância da realização de um estudo focado no assunto aqui tratado, por forma a estabelecer a caracterização quantitativa do risco químico.

Segundo a Norma Directiva 90/394/EEC (22), em qualquer actividade susceptível de envolver um risco de exposição a agentes cancerígenos, devem ser determinados a natureza, o grau e o tempo de exposição dos trabalhadores, a fim de poderem ser avaliados os riscos para a segurança e a saúde dos trabalhadores e determinadas as medidas a tomar. Esta avaliação deve ser regularmente renovada e sempre que se verifique qualquer alteração das condições susceptíveis de afectar a exposição dos trabalhadores aos agentes cancerígenos. A entidade patronal deve fornecer às autoridades responsáveis, a pedido destas, os elementos que serviram para essa avaliação.

Segundo a ASHP (4), o risco para um profissional de saúde é uma combinação entre a inerente toxicidade da droga e a dimensão da exposição do profissional a esta, na sua actividade diária de trabalho. Desta forma, propõe-se um estudo do risco composto por quatro passos a realizar numa unidade de preparação de citotóxicos:

- identificação do agente perigoso/tóxico:
  - selecção de alguns citotóxicos e até mesmo de alguns anticorpos monoclonais manipulados, tendo em conta os diferentes grupos farmacêuticos;
  - avaliação qualitativa da toxicidade dos mesmos, através da análise das indicações existentes nos RCM ou FDA, relativamente a farmacocinética, toxicidade reprodutiva e precauções relacionadas com a reprodução e aleitamento.
- avaliação da dose-resposta: levantamento das doses tóxicas para cada fármaco, através da informação disponível no RCM ou FDA.
- avaliação da exposição:
  - amostra de profissionais;

- superfície corporal dos profissionais ou peso;
  - idade fértil dos profissionais;
  - número de dias/semanas de manipulação;
  - dose manipulada de cada fármaco numa semana;
  - acidentes ocorridos.
- caracterização do risco: associar as dosagens com o tempo de exposição, analisando se se poderá comparar ou considerar como uma exposição aguda ao fármaco, tentando assim definir limites de dosagem e de tempo de exposição.

A realização de um estudo com estas características foi uma das ideias iniciais pensada para o decorrer do presente trabalho, tendo mesmo sido feita esta organização para o projecto a efectuar. Infelizmente, não foi possível avançar com a sua realização, principalmente porque foram encontradas algumas limitações e entraves, descritas seguidamente. Decidiu-se assim que o estudo se tornava bastante incompleto e de difícil execução.

Para o estabelecimento de uma relação dose-resposta, existem alguns aspectos a ter em conta.

A caracterização de uma resposta do organismo como um todo às diversas doses de um químico é complicada, pelo facto de a maioria das substâncias tóxicas ter múltiplos locais ou mecanismos de toxicidade, cada um deles com a sua relação dose-resposta e subsequentes efeitos adversos.

A identificação de um limiar de resposta depende do efeito que é sentido, da sensibilidade dos métodos de medição e do número de indivíduos que é estudado. Além disso, a variabilidade da resposta interindividual e as alterações qualitativas no padrão de resposta com a dose tornam difícil estabelecer o verdadeiro limiar de “ausência de efeito” para qualquer químico. (63)

Para além destas constatações, ao estabelecer apropriadamente uma relação dose resposta é necessário considerar uma série de pressupostos (63):

1. *A resposta resulta do químico administrado.* - Os profissionais de farmácia encontram-se em exposição a diversos fármacos. Desta forma, caso ocorra uma suspeita de toxicidade por exposição ocupacional, será sempre difícil saber com segurança qual o fármaco ou os fármacos causadores de tal efeito.
2. *A magnitude da resposta está de facto relacionada com a dose.* - É difícil

determinar com precisão a dose à qual o profissional foi sujeito, isto porque apesar de ser contabilizável a dose de cada fármaco que o profissional prepara, através de um registo diário de produção e exposição, e apesar de existirem métodos de pesquisa de determinação de resíduos nos locais de trabalho, não é possível saber qual a dose exacta que poderá ter sido absorvida e exercido efeito no profissional.

3. *Existe um método de medida quantificável e um meio preciso de expressar a toxicidade.*

Pelo exposto, se percebe os limitados avanços nesta área.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exposição ocupacional aos medicamentos citotóxicos tem vindo a ser reconhecida como um potencial perigo para a saúde. Foram nos últimos tempos publicadas *guidelines* e recomendações de segurança em muitos países de modo a melhorar os procedimentos, instituir normas standardizadas e diminuir a exposição aos mais baixos níveis possíveis. Contudo, a contaminação continua a acorrer.

As primeiras preocupações sobre a exposição profissional a antineoplásicos surgiram na década de 1970. Embora estes fármacos continuem actualmente a ser o principal foco de alerta, todos os outros, inseridos na lista de “hazardous drugs”, não deverão ser esquecidos pois são igualmente potentes (pequenas quantidades produzem um efeito fisiológico) e podem causar efeitos irreversíveis. O uso deste tipo de fármacos é cada vez mais uma realidade, aumentando a probabilidade de exposição do profissional.

O facto de existirem alguns citotóxicos que são utilizados em casos não oncológicos, como por exemplo o metotrexato na artrite reumatóide, o fluorouracilo na psoríase e a ciclofosfamida na esclerose múltipla e no lúpus, expande também a possibilidade de ocorrer exposição com citotóxicos em profissionais de outras áreas que não os serviços de oncologia ou os serviços farmacêuticos. Levanta-se assim a necessidade de alertar os profissionais para os riscos que correm, pois poderão estar a manipular estes medicamentos fora das unidades oncológicas, ou seja em áreas que não apresentam as condições ideais de segurança.

Conclui-se assim existir a necessidade de implementar um plano de segurança relativamente ao manuseamento de citotóxicos e mesmo de todas as outras “hazardous drugs” em todo o hospital, abrangendo o fármaco em todo o percurso e profissionais envolvidos.

Face à existência de relação sugerida entre a exposição ocupacional e disfunções reprodutoras quer para profissionais de farmácia femininos quer para masculinos, com também eventual repercussão na sua descendência, sugere-se que sejam implementadas alterações e actualização da informação disponibilizada nas normas internacionais e principalmente nas nacionais, de forma a prevenir situações de risco para os profissionais de farmácia e seus descendentes. De facto, foi verificado no presente

estudo que existem falhas importantes, tendo-se assim concluído ser urgente que as normas orientadoras sejam enriquecidas com informação relativa à toxicidade no processo reprodutivo. A maior preocupação reside na necessidade de esclarecimento quanto ao período de tempo indicado para realizar uma contracepção antes de poder gerar um filho com segurança, assim como à definição de um limite seguro de exposição.

Tentando justificar a informação bastante incompleta das normas orientadoras aqui pesquisadas, aponta-se possíveis razões. A toxicologia da reprodução e do desenvolvimento é uma área de pesquisa relativamente recente, pois o seu auge apenas decorreu nos anos 60 após o caso da talidomida. A imposição de químicos ou fármacos no sistema reprodutor interfere com inúmeros processos biológicos, tendo assim vários alvos de acção. Desta forma, é difícil medir, para o sistema reprodutor, a toxicidade e perigo potencial de exposição humana a um químico devido à complexidade deste sistema biológico, à falta de confiança dos testes laboratoriais e à qualidade dos dados humanos. Por outro lado ainda, sabe-se que a realização de determinados testes é cara assim como a implementação de estudos, os quais por vezes revelam-se muito prolongados e sem resultados significativamente ou estatisticamente conclusivos. Levantam-se também questões éticas e legais a ser debatidas antes do uso generalizado de tais testes ou estudos. Estas justificações são compreensíveis. Espera-se que as equipas que compilam e aprovam as normas não sejam da mesma opinião mencionada pela Cancer Care Ontario (9) e que já foi comentada neste trabalho, ou seja, que estas investigações poderão colocar os profissionais numa ansiedade desnecessária, sem fornecerem informação realmente importante sobre os possíveis efeitos adversos.

Da análise de estudos realizados em doentes tratados com quimioterapia, observou-se na realidade e existência de toxicidade da reprodução decorrente do tratamento. Quanto aos estudos em profissionais de saúde, sugere-se também haver relação existente entre a exposição laboral e estes efeitos, podendo estes afectar quer o profissional, quer os seus descendentes. Todavia, alguns resultados não são tão conclusivos ou são antigos. Como se observou também, a maioria destes estudos realizados abrange apenas o pessoal de enfermagem feminino. É necessário agora passar esta preocupação para a toxicidade ao nível do sistema reprodutor masculino, pois a toxicidade paternal é igualmente determinante. Além disso, deverá ser dada relevância



aos profissionais de farmácia, visto caminhar-se para a preparação realizada nos serviços farmacêuticos, não negligenciando outros trabalhadores envolvidos (assistentes operacionais, pessoal de transportadoras, limpeza, lavandarias, tratamento de resíduos, engenheiros e técnicos de manutenção de equipamento, entre outros).

A pesquisa das características dos fármacos, revelou existir clarividência de grave toxicidade no processo reprodutivo. É assim proposto, no presente trabalho, que seja considerada a questão de atribuir este mesmo risco para os profissionais de farmácia que preparam esta medicação.

Apointa-se igualmente que a questão do tempo de trabalho seja uma preocupação para estudos futuros. Este tema deverá também ser focado em todas as normas directivas com o objectivo não só da garantia da qualidade da preparação, mas também de prevenção de toxicidade do profissional em causa. Esta foi mais uma falha das normas, detectada neste estudo, sugerindo-se que as normas nacionais e internacionais revejam e alterem.

Com o presente trabalho, revelou-se igualmente a extrema necessidade e importância do papel da equipa médica de saúde ocupacional que acompanha o grupo de trabalho exposto. Sugere-se que esta equipa deverá sempre considerar o risco a nível reprodutor, estando assim atento principalmente aos profissionais em idade fértil. Indica-se ainda que deverão ser explicados cuidadosamente os riscos aos operadores quer femininos, quer masculinos. Aos profissionais de saúde ocupacional incube a tarefa de enfrentar a difícil questão relacionada com a necessidade de serem implementadas medidas preventivas que garantam a não ocorrência de efeitos na saúde reprodutiva. Propõe-se assim a pesquisa dos níveis sanguíneo e urinário de fármacos, assim como a realização periódica de exames ao funcionamento do sistema reprodutor dos profissionais.

Um dos grandes entraves para a evolução no conhecimento e pesquisa da toxicidade em profissionais que manipulam quimioterapia é a existência da dificuldade em encontrar o factor específico de risco ou de maior risco, uma vez que estes operadores encontram-se diariamente expostos a compostos químicos diversos (fármacos diferentes, álcool), não esquecendo que também estão sujeitos a uma mistura de outros factores de risco como stress e pressão laboral (factor psicológico), ruído, variações de temperatura, variações de pressão e factores de risco ergonómico. Pensa-se

assim ser também proveitoso a inclusão de todos estes outros factores nos relatórios de saúde ocupacional.

Os efeitos carcinogénicos dos químicos têm usualmente um longo período de latência, muitas vezes de 20 a 30 anos após a exposição inicial, antes que os tumores sejam observados no homem. Os efeitos carcinogénicos e teratogénicos de químicos, uma vez que ocorram, são usualmente considerados efeitos tóxicos irreversíveis. (63)

Uma vez que a oncologia é uma área relativamente recente, compreende-se ainda a actual inexistência de estudos com evidência válida que consigam afirmar a associação significativa entre o aparecimento deste tipo de efeitos e a exposição ocupacional. Seria de grande interesse o estudo e acompanhamento médico de antigos profissionais expostos assim como encaminhar a vigilância para os familiares dos profissionais.

A maior parte dos possíveis efeitos adversos são possivelmente apenas detectados após vários anos de exposição e portanto ainda não existem estudos suficientes e com resultados que nos possam dar respostas definitivas.

É necessário alertar para o acompanhamento e vigilância mais detalhado e rigoroso da saúde dos profissionais, por forma a poder-se incentivar a realização de pesquisa nesta área, evoluindo para um melhor conhecimento e segurança de quem diariamente trabalha com estes fármacos. Sugere-se também que, mesmo que o profissional tenha abandonado esta actividade, seja acompanhado ao longo de vários anos.

Com o objectivo de prevenir esta exposição parece então ser um requisito essencial, a implementação autorizada de sistemas de monitorização de rotina que detectem quer a contaminação nas áreas de trabalho quer a contaminação biológica dos profissionais. É porém necessário que se trabalhe mais neste âmbito, por forma a adquirir métodos de análise que sejam de qualidade, válidos e de confiança.

Parece também pertinente a sugestão de implementação de um subsídio de risco para os profissionais, dada toda esta realidade.

Entendendo-se que a epidemiologia da reprodução é o estudo das possíveis associações estatísticas entre exposições específicas do pai ou da mulher grávida e o seu produto da concepção e o resultado da gravidez, é imprescindível que esta ciência seja

incentivada e apoiada para que se possa encontrar respostas plausíveis, com a brevidade possível. A investigação, prevenção, vigilância, informação e fornecimento de segurança deverão ser metas a atingir nesta área.

Como conclusão final, sugere-se um conjunto de informações/recomendações que poderão constar num capítulo dedicado à toxicidade no processo reprodutivo nas normas orientadoras de manipulação de citotóxicos:

- Toda a mulher grávida ou a amamentar não deverá exercer a sua actividade profissional em qualquer área do circuito dos medicamentos citotóxicos.
- Uma mulher não deverá sair da unidade de preparação de citotóxicos apenas quando conhece a sua gravidez. Recomenda-se que deva sair antes, pois os períodos de fecundação, pré-implantação e implantação são determinantes.
- Visto haver a possibilidade de uma mulher ter a confirmação da sua gravidez somente várias semanas após a fecundação, existe o risco de esta continuar em actividade estando grávida. Desta forma, corre o risco de sofrer toxicidade, em fases mais avançadas da gravidez e também muito sensíveis, como a gastrulação e a organogénese, com consequentes efeitos indesejáveis, prejudicando o embrião.
- Caso esta última situação se verifique, recomenda-se que a gravidez assim como o período pós-natal sejam posteriormente vigiados e acompanhados.
- Todo o profissional deverá ser informado sobre os riscos de toxicidade reprodutiva.
- Para os profissionais mais jovens e principalmente para as mulheres em idade fértil, deverão ser incluídos nos exames da Saúde Ocupacional consultas regulares de avaliação da função dos seus sistemas reprodutores.
- As mulheres com capacidade reprodutiva deverão ser protegidas de níveis sanguíneos superiores a 30 µg/dl de fármaco, de acordo com o mencionado na Directiva Europeia 92/85/EEC. Poderá mesmo ser implementado um limite ainda mais rigoroso (10 µg/dl) tal como o

utilizado na Alemanha. (42, 43)

- A Saúde Ocupacional deverá encaminhar os profissionais que desejem ter um filho para consultas prévias da especialidade (urologia, ginecologia e obstetrícia) e implementar um programa de avaliação da capacidade reprodutiva.
- Se um profissional desejar ter um filho deverá sair da actividade e manter a contracepção durante um período de 6 meses até começar a tentar conceber a gravidez. Este período de afastamento da exposição e de contracepção é aconselhado tanto para homens como para mulheres. Neste sentido, assegura-se que seja dado tempo ao organismo para poder recuperar da toxicidade no seu sistema reprodutor (mutagenicidade, genotoxicidade ou mesmo gonadotoxicidade) que tenha eventualmente sofrido e para eliminar possíveis resíduos de fármacos ou seus metabolitos acumulados no seu organismo.

Apesar de se tratar de matéria delicada é importante que seja abordada e debatida, procurando não ignorar o problema, mas tentando sempre minorar o impacto negativo sobre a saúde dos profissionais.

Mesmo que este trabalho não nos revele conclusões definitivas, é importante que se crie discussão, que se evolua nesta temática através de mais estudos realizados com os próprios profissionais, cujo contacto com os citotóxicos é uma realidade na sua actividade laboral.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Health Care Settings. Department of Health and Human Services. Cincinnati, 2004.
2. Society of Hospital Pharmacists of Australia. Committee of Specialty Practice in Oncology. Standards of Practice for the Safe Handling of Cytotoxic Drug in Pharmacy Departments. *J Pharm Pract Res* 2005; 35(1):44-52.
3. Internacional Society of Oncology Pharmacy Practitioners. Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13:1-81.
4. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006; 63:1172-93.
5. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. Cincinnati, 2010.
6. The United States Pharmacopeial Convention. Capítulo 797, Pharmaceutical Compounding- Sterile Preparations; 2006.
7. Worksafe Victoria. Handling cytotoxic drugs in the workplace: Managing health & safety risks associated with handling cytotoxic drugs in the healthcare industry. 2003.
8. Clinical Oncological Society of Australia.
9. Program in Evidence-based Care, Cancer Care Ontario. Safe Handling of Parenteral Cytotoxics: Recommendations. EBS Report: Safe Handling Cytotoxics. 2007.
10. Occupational Safety and Health Administration. 2006.
11. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service. 2003.
12. International Agency for Research on Cancer. *Some antiviral and antineoplastic drugs and other pharmaceutical agents: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.* Vol.16, 2000.

13. Ministério da Saúde. Manual de Farmácia Hospitalar; Concelho Executivo de Farmácia Hospitalar; Março 2005.
14. INFARMED. Portaria nº42/92 de 23 de Janeiro. Revogado pelo Decreto-Lei n.º 92/2005, de 7 de Junho. *Guia para o Bom Fabrico de Medicamentos*. 23 Junho 1992.
15. INFARMED. Portaria nº 594/2004 de 2 de Junho. *Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar*. 2 Junho 2004.
16. Norma ISSO 14644-1:1999. Cleanrooms and associated controlled environments. Part 1: Classification of air cleanliness. 1999.
17. Norma ISO 14644-7:2004. Cleanrooms and associated controlled environments. Part 7: Separative devices (clear air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments). 2004.
18. Eudralex Good Manufacture Practices Annex 1, vol. 4, Manufacture of sterile medicine products 2003.
19. Manson, H. J.; Blair, S.; Sams, C., et al. Exposure to Antineoplastic Drugs in Two UK Hospital Pharmacy Units. *Ann. Occup. Hyg.* 2005; 49(7):603–610.
20. Directiva Europeia 89/686/EEC.
21. Serviço de Saúde Ocupacional do Hospital de S. João, EPE. Programa de Prevenção e Controlo de Riscos de Exposição a Citotóxicos. Hospital de São João EPE; Marco de 2007.
22. Commission of the European Communities. Council Directive 90/394/EEC. *Carcinogens at work*. Official Journal L. Finlândia, 28 Junho 1990.
23. Health and Safety Executive. Safe handling of cytotoxic drugs. 1999.
24. National Institute for Occupational Safety and Health. Antineoplastic Agents, Occupational Hazards in Hospitals. Cincinnati, 2004.
25. Valanis, B.; Vollmer, W; Labuhn, K; Glass, A. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharmacists*. 1993; 50:455-462.
26. Teixeira, A.M.; Simões, A.R.; Tabaquinho, S. Preparação de medicamentos citotóxicos: riscos profissionais e condições de trabalho. Escola Superior de Tecnologia de Saúde de Lisboa; 2001.
27. Saurel-Cubizolles, M.J.; Job-Spira, N.; Estryn-Behar, M. Ectopic pregnancy and

- occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet*. 1993; 341:1169-1171.
28. Sasaki, M.; Dakeishi, M.; Hoshi, S.; Ishii, N.; Murata, K. Assessment of DNA damage in Japanese nurses handling antineoplastic drugs by the comet assay. *J Occup Health*. 2008; 50:7-12.
  29. Cavallo, D.; Ursini, C. L.; Perniconi, B., et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. Department of Occupational Medicine, ISPESL-National Institute for Occupational Safety and Prevention, Italy, 2005.
  30. Testa, A.; Giachelia, M.; Palma, S.; Appolloni, M., et al. Occupational exposure to antineoplastic agents induces a high level of chromosome damage. Lack of an effect of GST polymorphisms. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2007; 223(1):46-55.
  31. Mader, R. M.; Kokalj, A.; Kratochvil, E.; Pilger, A.; Rudiger, H. W. Longitudinal biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *Journal of Clinical Nursing* 2009; 18(2):263-269.
  32. Kopjar, N.; Garaj-Vrhovac, V.; Kašuba, V.; Rozgaj, R.; Ramić, S.; Pavlica, V.; Želježić, D. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: A multi-biomarker approach. Institute for Medical Research and Occupational, Croatia, 2008.
  33. Rogers, B. e Emmett, E.A. Handling antineoplastic agents: Urine mutagenicity in nurses. *IMAGE Journal of Nursing Scholarship*. 1987; 19:108-113.
  34. Fransman, W.; Peelen, S.; Hilhorst, S.; Roeleveld, N.; Heederik, D.; Kromhout, H. A Pooled Analysis to Study Trends in Exposure to Antineoplastic Drugs Among Nurses. *Ann. Occup. Hyg.* 2007; 51(3):231-239.
  35. Hodgson, Ernest, e Patricia E. Levi. *A Textbook of Modern Toxicology*. 2º ed. Carolina do Norte: Appleton Large, 1997.
  36. Marquardt, H.; Schäfer, S. G.; McClellan, R.; Welsch, F. *Toxicology*. USA: Academic Press, 1999.
  37. National Institute for Occupational Safety and Health. *The Effects of Workplace Hazards on Female Reproductive Health*. Cincinnati, 1999.
  38. Klaassen, Curtis D., ed. *Casarett and Doull's Toxicology - The Basic Science of Poisons*. 1ª ed. s. l. Mc Graw-Hill, 1995.

39. WorkCover. Cytotoxic Drug and Related Waste: Risk Management. New South Wales Government. 2008.
40. Occupational Health & Safety Unit. Guideline for cytotoxic compounds and related waste. The University of Queensland. Australia, 2009.
41. Health and Safety Executive - New and expectant mothers at work; A guide for employers. 2002.
42. Commission of the European Communities. Council Directive 92/85/EEC *Concerning the implementation of measures to encourage improvements in the safety and health of pregnant workers, women workers who have recently given birth and women who are breastfeeding*. Official Journal L. Luxemburgo, 19 Outubro 1992.
43. Commission of the European Communities. COM (2000)-466. *Communication from the commission on the guidelines on the assessment of the chemical, physical, and biological agents and industrial processes considered hazardous for the safety and health of pregnant workers and workers who have recently given birth or are breastfeeding. (Council Directive 92/85/EEC)*. Official Journal L. Bruxelas, 20 Novembro 2000.
44. National Institute for Occupational Safety and Health. Reproductive Health: Developing partnerships in the study of reproductive hazards in the workplace. Cincinnati, 2002.
45. Health and Safety Executive. New and Expectant Mothers at Work: A guide for health professionals. 1999.
46. Occupational Safety and Health Information Series. Guidelines for the Safe Handling of Cytotoxic Drugs and Related Waste. Department of Labour Wellington. Nova Zelândia, 1997.
47. Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S Guide to good practices for the preparation of medical products in healthcare establishments. PIC/S Secretariat. 1 Outubro 2008.
48. Stephanie J. L. et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2006; 24:2917-2931.
49. Meirrow, D.; Nugent, D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Human Reproduction Update* 2001; 7(6): 535-543.
50. Maltaris, T.; Maathias, B.; Dittrich, R. Fertility Preservation for Young Female



- Cancer Patientsin. *Vivo* 2009; 23:123-130.
51. Meiorow, D.; Schiff, E. Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data. *J. Natl Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34:21-25.
  52. Maltaris, T.; Weigel, M.; Dittrich, R. Cancer and Fertility in Females: Effect of Cancer Treatment on Female Fertility. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2009; 4(1):79-89.
  53. Brito, O.; Guimarães, M.; Lanna, C. Ciclofosfamida e Função Ovariana. *Rev Bras Reumatol.* 2008; 48(1):39-45.
  54. Schover, L.R.; Brey, K.; Lichtin, A.; Lipshultz, L.I. e Jeha, S. Oncologist's attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *Clin Oncol* 2002; 20:1890-1897.
  55. Trasler, J.; Doerksen, T. Teratogen Update: Paternal Exposures - Reproductive Risks. *Teratology.* 1999;60:161-172.
  56. Connor, T.; McDiarmid, M. A. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:354-365.
  57. Hemminki, K.; Kyyronen, P.; and Lindholm, M.L. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J. Epidem. Comm.* 1985; 39:141-7.
  58. Selevan, S.G.; Lindholm, M.L.; Hornung, R.W. and Hemminki, K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *New England J. Med.* 1985; 313:1173-8.
  59. Stucker, I.; Caillard, J.F.; Collin, R. et al. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand. J. Work Environ. Health* 1990; 16:102-7.
  60. Shortridge, M. Risk of occupational chemotherapy handling. *Vivo* 1993; 6:90-110.
  61. Martin, S. Chemotherapy handling and effects among nurses and their offspring. Trabalho apresentado em: the Oncology Nursing Society 30th Annual Congress; Orlando; 2005.
  62. Kevekordes, S.; Gebel, T.W.; Hellwig, M.; Dames, W.; Dunkelberg, H.; Human

- effect monitoring in cases of occupational exposure to antineoplastic drugs: a method comparison. *Occup Environ Med.* 1998; 55:145–149.
63. Klaassen, C. D. e Watkins, J. B. *Toxicologia de Casarett e Doull's – A Ciência Básica dos Tóxicos*. 5ª ed. Lisboa: McGraw-Hill, 2001.
64. Resumo das Características do Medicamento. [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)
65. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. CDER Human Drugs.
66. Burdorf, A.; Figa`-Talamanca, I.; Jensen, T.K.; Thulstrup, A.M. Effects of occupational exposure on the reproductive system: core evidence and practical implications. *Occupational Medicine.* 2006; 56:516–520.
67. Rombaldi, F.; Cassini, C.; Salvador, M.; Saffi, J.; Erdtmann, B. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis* 2009; 24(2):143-148.
68. Goloni-Bertollo, E. M.; Manzato, A. J.; Varella-Garcia, M. Monitorização biológica por método citogenético em indivíduos expostos profissionalmente a agentes antineoplásicos. *Rer. bras. cancerol.* 1991; 37:7-17.
69. National Institute for Occupational Safety and Health. Medical Surveillance for Health Care Workers Exposed to Hazardous Drugs. Cincinnati, 2007.

## ANEXOS

### *ANEXO I. INFORMAÇÃO RECOLHIDA SOBRE FÁRMACOS*

Apresenta-se um conjunto de quadros elaborados no decorrer da pesquisa para o presente trabalho e que serviram de suporte para o desenvolvimento do mesmo. A informação recolhida refere-se a fármacos citotóxicos e anticorpos monoclonais. Foi elaborado com base nos seus RCM (30) e na FDA (31). As categorias referidas como factor de risco, segundo a FDA, apresentam o seguinte significado:

- ✓ Categoria A: Sem risco fetal; seguro para utilizar na grávida.
- ✓ Categoria B: Ausência de risco fetal, demonstrada em experimentação animal ou em estudos humanos.
- ✓ Categoria C: Risco fetal desconhecido, por falta de estudos alargados.
- ✓ Categoria D: Evidência de risco fetal em animais, mas a necessidade pode justificar o risco de tratamento.
- ✓ Categoria X: Nocivo para o feto; O risco ultrapassa o benefício e, portanto, está contra-indicado na gravidez.
- ✓ Índice M: Classificação com base em informação do fabricante/titular da Autorização de Introdução no Mercado.

#### Quadro A1. Ciclofosfamida.

| AGENTES ALQUILANTES – CICLOFOSFAMIDA |   |
|--------------------------------------|---|
| FARMACOCINÉTICA                      | Semi-vida sérica de 7 horas. Nos homens níveis detectáveis podem persistir no plasma até 72 horas. Excreção essencialmente renal.   |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA               | Gonadotóxico. Disfunção dos ovários. Pode acusar anomalias no genótipo do homem e da mulher. Malformações congénitas. Gravidez contra-indicada principalmente primeiro trimestre (fazer aborto) e aleitamento (passa para o leite). Risco superior no 1º trimestre de gravidez. Categoria D. Em estudos animais: hiperplasia/neoplasia nas células de Leydig; mutagénica, carcinogénica, teratogénica e embriotóxica. |
| PRECAUÇÕES                           | Contraceção durante pelo menos <b>3meses</b> após administração em homens e mulheres. Crioconservação do esperma.   |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Baxter; Endoxan ®

Quadro A2. Ifosfamida.

| AGENTES ALQUILANTES – IFOSFAMIDA |  |
|----------------------------------|--|
| <b>FARMACOCINÉTICA</b>           | Distribui-se entre tecidos e órgãos. Semi-vida plasmática 4-7h. Ligação às proteínas plasmáticas em 20%. Eliminação renal aproximadamente em 72h.  |
| <b>TOXICIDADE REPRODUTIVA</b>    | Potencial mutagénico e efeito genotóxico. Gravidez e aleitamento contra-indicados. Excreção no leite não é conhecida. Danos na <b>espermatogénese</b> raramente irreversível (azoospermia, oligospermia). Pouco frequente: amenorreia e distúrbios nas hormonais sexuais femininas. Em estudos animais: efeito genotóxico, teratogénico, embriotóxico e lesões no feto. Categoria D. |
| <b>PRECAUÇÕES</b>                | Contraceção nas <b>mulheres</b> durante e pelo menos <b>6meses</b> após tratamento. <b>Homens</b> a serem tratados com ifosfamida devem ser informados sobre a preservação de esperma antes do início do tratamento e não devem conceber uma criança durante o tratamento nem durante os <b>6meses</b> seguintes ao fim do tratamento.   |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Baxter; Holoxan ®

Quadro A3. Cisplatina.

| RELACIONADOS COM ALQUILANTES – CISPLATINA |  |
|---|--|
| <b>FARMACOCINÉTICA</b>                    | Tempo de semi-vida terminal 32-53 minutos. Ligação às proteínas plasmáticas 90%. Eliminação total de platina em 53 dias. Acumulada na urina nos primeiros cinco dias após tratamento.  |
| <b>TOXICIDADE REPRODUTIVA</b>             | <b>Mutagénica. Infertilidade</b> temporária ou permanente. Possível supressão dos gónadas. Provável indução de anomalias congénitas. Em animais: toxicidade reprodutora e carcinogenicidade transplacentar; disfunção nas células de Sertoli. Excretada no leite. Categoria D. |
| <b>PRECAUÇÕES</b>                         | Contraceção até pelo menos <b>6meses</b> após tratamento. Crioconservação do esperma. Consulta pré-natal.  |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Teva; Cisplatina Teva

Quadro A4. Dacarbazina.

| RELACIONADOS COM ALQUILANTES – DACARBAZINA |   |
|--|---|
| FARMACOCINÉTICA                            | Provável ligação a tecidos corporais como o fígado. Cerca de 46% é excretada na urina após 6 horas.                         |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA                     | Contra-indicada em gravidez e aleitamento. Em animais: mutagénica, carcinogénica e teratogénica. Categoria D <sub>M</sub> . |
| PRECAUÇÕES                                 | Contraceção no <b>homem</b> pelo menos <b>6 meses</b> após tratamento.  |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Mayne Pharma; Fauldetic®

Quadro A5. Oxaliplatina.

| COMPOSTOS DE PLATINA – OXALIPLATINA |  |
|-------------------------------------|--|
| FARMACOCINÉTICA                     | A ligação irreversível aos glóbulos vermelhos e ao plasma, resulta em semi-vidas nestas matrizes semelhantes à renovação natural dos glóbulos vermelhos e da albumina sérica. Excretada maioritariamente pela urina após 48h.                |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA              | Gravidez e aleitamento contra-indicados. Pode causar <b>infertilidade irreversível</b> . Excreção no leite não está estudada. Em animais: toxicidade reprodutiva, actividade mutagénica e clastogénica, toxicidade embriofetal. Categoria D. |
| PRECAUÇÕES                          | Após tratamento, contraceção durante <b>4 meses</b> para as mulheres e <b>6 meses</b> para os homens (efeitos genotóxicos). Crioconservação de esperma.  |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Sanofi-Aventis; Eloxatin ®

Quadro A6. Carboplatina.

| COMPOSTOS DE PLATINA – CARBOPLATINA |   |
|-------------------------------------|---|
| FARMACOCINÉTICA                     | Semi-vida de eliminação da platina plasmática total : 5 dias. 87% da platina fica ligada às proteínas no prazo de 24h após administração. 12 a 16 horas após administração, cerca de 70% da dose total de platina é excretada na urina. |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA              | <b>Mutagénica</b> , embriotóxica e teratogénica em animais. Contra-indicado na gravidez e aleitamento. Possível <b>infertilidade irreversível</b> . Categoria D.  |
| PRECAUÇÕES                          | <b>Homens</b> sexualmente maduros devem ser aconselhados a não serem pais durante e até <b>6 meses</b> após tratamento. Recomenda-se medidas de contraceção ou abstinência durante tratamento. Crioconservação do esperma.              |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Aguettant; Carboplatina Aguettant

Quadro A7. Fluorouracilo.

| ANTIMETABOLITOS – FLUOROURACILO |  |
|---------------------------------|--|
| FARMACOCINÉTICA                 | Semi-vida de eliminação plasmática é de cerca de 16 minutos. Aproximadamente 15% excretado na urina em 6h (dos quais 90% na primeira hora).  |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA          | Contra-indicado na gravidez, principalmente no 1º trimestre. Teratogénico. <b>Disfunção dos ovários</b> . Aleitamento contra-indicado. Efeito no crescimento e carcinogénese. Em animais: passagem pela placenta, aborto e toxicidade reprodutora. No rato induziu aberrações cromossómicas e alterações na organização cromossómica da espermatogonia. Categoria D. |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Hospira; Cinkef-U ®

Quadro A8. Citarabina.

| ANTIMETABOLITOS – CITARABINA |  |
|------------------------------|--|
| FARMACOCINÉTICA              | 70 -80% excretada na urina em 24h.   |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA       | Contra-indicada na gravidez, principalmente no 1º e 2º trimestre, e aleitamento. Alterações na <b>fertilidade</b> . Existe relatos de anomalias à nascença em filhos de mulheres tratadas durante gravidez. Em animais: teratogénica, malformações congénitas. Categoria D <sub>M</sub> .<br>Desconhece-se possível excreção no leite. |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Hospira; Citaloxan ®

Quadro A9. Gemcitabina.

| ANTIMETABOLITOS – GEMCITABINA |   |
|-------------------------------|---|
| FARMACOCINÉTICA               | Não se acumula quando administrada 1 vez por semana. Ligação insignificante às proteínas plasmáticas. Semi-vida de eliminação completa em 5 a 11h. Depuração mais baixa nas mulheres e com aumento de idade. Após uma semana 92-98% da dose é recuperada. 99% excretada na urina. Metabolito: com extensa distribuição nos tecidos. |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA        | Contra-indicação de gravidez e aleitamento. Possível <b>infertilidade</b> nos <b>homens</b> . Em animais: hipoespermatogénese reversível, toxicidade reprodutora e do desenvolvimento. Categoria D.   |
| PRECAUÇÕES                    | Contraceção no <b>homem</b> durante e pelo menos <b>6 meses</b> após tratamento. Crioconservação do esperma.  |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Fresenius Kabi; Gemcit ®

Quadro A10. Metotrexato

| ANTIMETABOLITOS – METOTREXATO |  |
|-------------------------------|--|
| FARMACOCINÉTICA               | Cerca de 50% ligado às proteínas plasmáticas. <b>Fica retido nos rins durante várias semanas e no fígado durante meses.</b> Excreção essencialmente renal.   |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA        | Contra-indicado na gravidez (1º, 2º, 3º trimestres) e aleitamento. Teratogénico (anomalias craniofaciais e digitais). Aborto, morte fetal, anomalias congénitas. <b>Gonadotóxico</b> . Disfunção dos ovários. Oogénese ou espermatogénese defeituosa, oligospermia transitória, disfunção menstrual. Fertilidade reduzida, mas pode ser reversível. Atravessa a barreira placentária. Excretado no leite. Categoria X. |
| PRECAUÇÕES                    | Após administração em homens ou mulheres, indica-se contraceção eficaz durante e pelo menos <b>3 meses</b> , segundo FDA, e <b>6 meses</b> , segundo o RCM.  |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Mayne Pharma; Faldexato ®

Quadro A11. Irinotecano.

| INIBIDORES DA TOPOISOMERASE I – IRINOTECANO |   |
|---|---|
| FARMACOCINÉTICA                             | <i>In vitro</i> , a ligação às proteínas plasmáticas é aproximadamente de 65% para o irinotecano e de 95% para o SN-38 (metabolito). Excreção pelas fezes e urina. 50% é excretado na forma inalterada. |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA                      | Contra-indicada em gravidez e aleitamento. Em animais: efeitos embriotóxicos, fetotóxicos e teratogénicos. Detectou-se 14C-irinotecano no leite de ratos. Categoria D.                                  |
| PRECAUÇÕES                                  | Contraceção durante e pelo menos <b>3 meses</b> após tratamento.  |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Pfizer; Campto ®

Quadro A12. Etopósido.

| INIBIDORES DA TOPOISOMERASE II - ETOPÓSIDO |  |
|--|--|
| FARMACOCINÉTICA                            | 74-94% ligação às proteínas plasmáticas. Distribui-se por vários órgãos mas não há acumulação. Semi-vida de eliminação terminal de 6-12h. Aproximadamente 44% de eliminação na urina até às 72h.   |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA                     | Possibilidade de ocorrer efeitos <b>genotóxicos</b> e <b>infertilidade</b> definitiva. Em animais: mutagénico, genotóxico, teratogénico, embriotóxico, dano fetal, atravessa a placenta. Desconhece-se se é excretado no leite. Categoria D. |
| PRECAUÇÕES                                 | Contraceção durante e pelo menos <b>6 meses</b> após suspensão do tratamento (genotóxico). Crioconservação de esperma.   |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Teva; Etopósido Teva

Quadro A13. Doxorrubicina.

| ANTIBIÓTICOS ANTRACÍCLICOS – DOXORRUBICINA |   |
|--|---|
| FARMACOCINÉTICA                            | 70% de ligação às proteínas plasmáticas. Ligação forte aos tecidos. Excreção: 5% na urina em 5 dias e 40-50% na bÍlis em 7 dias.  |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA                     | Contra-indicada em gravidez e aleitamento. <b>Gonadotóxica</b> . Em animais: afecta a fertilidade, é teratogénica, embriotóxica, fetotóxica e mutagénica. Excreção no leite. Categoria D. |
| PRECAUÇÕES                                 | Contraceção durante pelo menos <b>6 meses</b> após tratamento nos homens e mulheres.  |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: cell pharm GmbH; DoxoO-cell ®



Quadro A14. Doxorrubicina Lipossómica.

| ANTIBIÓTICOS ANTRACÍCLICOS – DOXORRUBICINA LIPOSSÓMICA |  |
|--|--|
| FARMACOCINÉTICA  | Com transportador lipossómico, a concentração plasmática de doxorrubicina é superior. A semi-vida é em média de 74h.   |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA                                 | Contra-indicada na gravidez e aleitamento. Desconhece-se se é excretada no leite. Possível indução de anomalias <b>congénitas</b> . Mutagénico e carcinogénico. Em animais: atrofia ovárica e testicular, redução do peso testicular, hipospermia, degenerescência difusa dos túbulos seminíferos e diminuição da espermatogénese. |
| PRECAUÇÕES   | Contraceção pelo menos <b>6meses</b> após suspensão do tratamento.   |

RCM (64); Laboratório: SP Europe; Caelyx ®

QuadroA15. Epirrubicina.

| ANTIBIÓTICOS ANTRACÍCLICOS - EPIRRUBICINA |   |
|---|---|
| FARMACOCINÉTICA                           | Acumula-se rapidamente na maioria dos tecidos. A fase de eliminação terminal é lenta (18-45h).            |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA                    | Contra-indicada na gravidez e aleitamento. Efeitos genotóxicos, embriotóxicos e carcinogénicos no animal. |
| PRECAUÇÕES                                | Contraceção nas <b>mulheres</b> durante e pelo menos <b>6meses</b> após tratamento. Categoria D.          |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: cell pharm GmbH; Epi-cell ®

Quadro A16. Vincristina.

| ALCALÓIDES DA VINCA – VINCRISTINA |  |
|-----------------------------------|--|
| FARMACOCINÉTICA                   | Rápida distribuição nos tecidos orgânicos e ligação às células sanguíneas. Semi-vida terminal de 164min. 33% é encontrado nas fezes em 24h e cerca de 2/3 ao fim de 3dias. 50% do fármaco é recuperado sob a forma de metabolito na bÍlis.   |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA            | Risco superior no 1ºtrimestre. <b>Gonadotóxico</b> . Disfunção dos ovários. Possível azospermia e amenorreia em doentes pós-púberes, com recuperação apenas em alguns casos e após muitos meses. Possibilidade de malformações <b>congénitas</b> . Em animais: teratogenicidade embriofetaldade. Excreção no leite não está estudada. Categoria D. |
| PRECAUÇÕES                        | Contracepção durante pelo menos <b>3meses</b> após administração em homens e mulheres. Decisão sobre descontinuar a amamentação ou o fármaco, tendo em conta a importância do fármaco para a mãe.  |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Mayne Pharma; Faulcris ®

Quadro A17. Vinblastina.

| ALCALÓIDES DA VINCA – VINBLASTINA |   |
|-----------------------------------|---|
| FARMACOCINÉTICA                   | Extensa ligação às proteínas séricas. Excreção renal e biliar sob a forma inalterada e de metabolitos.  |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA            | Contra-indicado na gravidez. A excreção no leite não é completamente conhecida, deve-se descontinuar o tratamento ou parar com a amamentação. <b>Gonadotóxico</b> . Existem relatos de aspermia. Disfunção dos ovários. Em animais: anormalidades fetais, diminuição da fertilidade em ratos machos, efeitos teratogénicos por paragem da metafase e/ou alterações degenerativas das células germinativas. Categoria D. |
| PRECAUÇÕES                        | Quando administrada, as mulheres em idade fértil, não grávidas, devem ser informadas que não devem engravidar   |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Mayne Pharma; Solblastin ®

Quadro A18. Vinorelbina.

| ALCALÓIDES DA VINCA – VINORELBINA |   |
|-----------------------------------|---|
| FARMACOCINÉTICA                   | Semi-vida terminal longa 38 +/-10h. Retenção significativa nos pulmões. Ligação forte às células sanguíneas, especialmente plaquetas. Excreção essencialmente biliar. |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA            | Contra-indicada na gravidez e aleitamento. Desconhece-se se passa para o leite. Em animais: embriotoxicidade e fetotoxicidade letais e teratogenicidade. Categoria D. |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Pierre Fabre; Navelbine ®

Quadro A19. Docetaxel.

| TAXANOS – DOCETAXEL    |   |
|------------------------|---|
| FARMACOCINÉTICA        | 95% de ligação às proteínas plasmáticas. Cerca de 80% de excreção fecal em 48h.   |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA | Contra-indicado em gravidez e aleitamento. Em animais: embriotoxicidade, fetotoxicidade e redução de fertilidade. Os efeitos indesejáveis observados a nível dos testículos dos roedores nos estudos de toxicidade, sugerem que o docetaxel pode reduzir a fertilidade masculina. É lipofílico, mas desconhece-se se é excretado no leite. Categoria D. |
| PRECAUÇÕES             | Contraceção pelo menos durante <b>3 meses</b> após tratamento.  |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: Aventis; Taxotere ®

Quadro A20. Paclitaxel.

| TAXANOS – PACLITAXEL   |   |
|------------------------|---|
| FARMACOCINÉTICA        | Ligação às proteínas plasmáticas na ordem de 89-98%. Semi-vida média terminal entre 3 e 53h. Não há acumulação do fármaco. A eliminação não está completamente esclarecida. |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA | Contra-indicado em gravidez e aleitamento. Em animais: embriotóxico e fetotóxico. Desconhece-se se é excretado no leite. Categoria D.                                       |

RCM (64); FDA (65); Laboratório: APS; Paclitaxel APS

Quadro A21. Pemetrexedo.

| <b>ANÁLOGO DO ÁCIDO FÓLICO - PEMETREXEDO</b> |  |
|--|--|
| FARMACOCINÉTICA                              | Grande ligação às proteínas plasmáticas. 70-90% de eliminação renal na forma inalterada em 24h.  |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA                       | Possível alteração irreversível da <b>fertilidade</b> masculina. Desconhece-se se é excretado no leite. Em animais: diminuição da viabilidade e peso fetal, ossificação incompleta e fenda palatina nos fetos; redução da fertilidade dos machos com atrofia testicular; clastogénico. |
| PRECAUÇÕES                                   | Abstinência ou contraceção feminina durante o tratamento e nos <b>homens</b> até <b>6 meses</b> após o fim do tratamento (efeitos genéticos). Crioconservação de esperma.  |

RCM (64); Laboratório: Lilly; Alimta ®

Quadro A22. Bortezomib.

| <b>BORTEZOMIB</b>      |  |
|------------------------|--|
| FARMACOCINÉTICA        | Distribui-se nos tecidos periféricos. A ligação proteica média <i>in vitro</i> é de 82,9% no plasma humano e não é dependente da concentração.<br>A média da semivida de eliminação após doses múltiplas varia de <b>40-193 horas</b> . É eliminado mais rapidamente após a primeira dose comparativamente a <b>doses subsequentes</b> . |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA | Não existem estudos suficientes sobre os seus efeitos e portanto não deverá ser utilizado durante a gravidez e aleitamento.<br>Estudos em animais: letalidade embrionária e fetal; efeitos degenerativos nos testículos e nos ovários.   |
| PRECAUÇÕES             | Homens e mulheres em idade fértil têm de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento e nos <b>3meses</b> após tratamento.  |

RCM (64); Laboratório: Janssen-Cilag; Velcade ®

Quadro A23. Bevacizumab.

| ANTICORPO MONOCLONAL – BEVACIZUMAB |  |
|------------------------------------|--|
| FARMACOCINÉTICA                    | Semi-vida terminal longa de cerca de 20 dias.  |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA             | Contra-indicado na gravidez. Possível inibição da angiogénese no feto, provocando anomalias <b>congénitas</b> . Em animais: toxicidade reprodutiva; teratogenicidade; embriotoxicidade; efeito na fertilidade feminina por inibição da maturação dos folículos do ovário e uma diminuição/ausência de corpos lúteos, com a correspondente diminuição do peso dos ovários e útero, bem como da diminuição no número de ciclos menstruais. |
| PRECAUÇÕES                         | Contraceção nas <b>mulheres</b> durante e até <b>6 meses</b> após tratamento. <b>Não amamentar</b> durante pelo menos <b>6 meses</b> após tratamento. (IgG materna atravessa a placenta e é excretada no leite).   |

RCM (64); Laboratório: Roche; Avastin ®

Quadro A24. Cetuximab.

| ANTICORPO MONOCLONAL – CETUXIMAB |  |
|----------------------------------|--|
| FARMACOCINÉTICA                  | Semi-vida de eliminação prolongada: 70 a 100 h.  |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA           | Contra-indicado na gravidez e aleitamento. Atravessa a placenta. Desconhece-se se é excretado no leite. Em animais: abortos. |
| PRECAUÇÕES                       | <b>Não amamentar</b> durante a <b>2 meses</b> após o fim do tratamento.  |

RCM (64); Laboratório: Merck; Erbitux ®

Quadro A25. Rituximab.

| ANTICORPO MONOCLONAL – RITUXIMAB |   |
|----------------------------------|---|
| FARMACOCINÉTICA                  | Semi-vida de eliminação terminal 20 a 22 dias. Foi detectado fármaco no soro de doentes <b>3-6 meses</b> após o final do último tratamento.   |
| TOXICIDADE REPRODUTIVA           | Existe notificação de depleção transitória de células B e linfocitopenia em crianças nascidas de mães expostas ao rituximab durante a gravidez.                                       |
| PRECAUÇÕES                       | <b>Contraceção feminina</b> durante e até <b>12 meses</b> após tratamento (longo tempo de retenção), assim como <b>não amamentar</b> em igual período (passagem de IgG para o leite). |

RCM (64); Laboratório: Roche; MabThera ®

ANEXO 2. ARTIGO SUBMETIDO NA REVISTA PANAMERICANA DE SALUD PÚBLICA

TOXICIDADE REPRODUTIVA DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A  
CITOTÓXICOS: ANÁLISE DAS NORMAS ORIENTADORAS

**Ana Madeira** <sup>(1)</sup>, **Agostinho Cruz** <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Hospital de S. João E.P.E. Porto.

[anacmadeira83@gmail.com](mailto:anacmadeira83@gmail.com)

Rua Formosa, 36, 2º Andar 4000-245 Santo Ildefonso, Porto

<sup>(2)</sup> Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, Instituto Politécnico do Porto.

**RESUMO**

A exposição ocupacional a citotóxicos tem vindo a ser reconhecida como um potencial perigo para a saúde, nomeadamente com efeitos negativos para o sistema reprodutor feminino e masculino. O presente estudo surge da necessidade de um maior esclarecimento relativamente à toxicidade reprodutiva para os profissionais de farmácia. Elaborou-se assim uma análise exaustiva das normas portuguesas e internacionais de manipulação de citotóxicos. Como resultado, verificou-se que ainda subsiste uma lacuna sobre esta matéria, apesar da existência de relação sugerida entre a exposição ocupacional e disfunções reprodutoras. Sugere-se assim que esta falha deverá ser ultrapassada através da realização de mais estudos e da necessidade de actualização e revisão das normas orientadoras de forma a prevenir situações de risco para os profissionais de farmácia e seus descendentes. Torna-se indispensável o esclarecimento dos profissionais relativamente aos níveis de segurança, para que estes possam exercer a sua actividade com consciência e garantia da sua saúde reprodutiva.

### **Palavras-Chave**

Citotóxicos; Exposição Ocupacional; Guidelines; Toxicidade da Reprodução; Toxicidade do Desenvolvimento.

### **INTRODUÇÃO**

É de conhecimento intuitivo que os sistemas de saúde têm como missão a prevenção e o tratamento da doença, no entanto eles próprios constituem um alto risco para os profissionais. Os profissionais de saúde que preparam, administram ou trabalham em áreas onde são manuseados fármacos perigosos (*hazardous drugs*) encontram-se então expostos a agentes perigosos no seu local de trabalho, correndo o risco de sofrerem efeitos negativos de forma aguda ou crónica.

Estima-se que nos Estados Unidos, 5,5 milhões de profissionais de saúde estão expostos a estes fármacos perigosos ou seus resíduos, (1) uma vez que a exposição abrange todo o circuito desses medicamentos, envolvendo assim vários profissionais. Desta forma, deduz-se que a realidade portuguesa apresente de modo semelhante uma grande proporção profissionais expostos, pois em todas as unidades hospitalares é frequente o manuseio deste tipo de fármacos.

O risco para a saúde depende da intensidade da exposição do profissional a estes químicos e da toxicidade das mesmas. É assim essencial minimizar a exposição. Porém, o grau de absorção que ocorre no decurso da actividade é difícil de medir e pode variar consoante o tipo de fármaco. Como resultado, a informação científica corrente ainda não permite estabelecer níveis seguros de exposição definidos. Contudo, existem diversas linhas de evidência que suportam a toxicidade potencial destes químicos quando manuseados de forma não apropriada. Os profissionais de saúde poderão ser

protegidos através da ajuda de controlos de engenharia, controlo administrativo e ainda através de equipamento apropriado.

A toxicidade dos fármacos antineoplásicos é já conhecida há décadas, tendo vindo a ser verificada a sua carcinogenicidade, mutagenicidade e genotoxicidade. Os primeiros estudos que os associam aos efeitos nefastos nos profissionais que administravam estes fármacos, foram apenas relatados a partir de 1979. (1) Desde essa altura, realizam-se várias medições químicas e biológicas em estudos publicados, o que conduziu ao avanço na melhoria das práticas de manuseamento, com a implementação de procedimentos normalizados. Estas normas de segurança diminuíram efectivamente a exposição dos profissionais de saúde, porém ela ainda existe. Além disso, o uso deste tipo de fármacos é cada vez mais uma realidade e portanto deve continuar a existir a missão de monitorização e avaliação destas práticas. É necessário alertar para a realização de mais estudos, revisão e melhoria das normas e o constante treino, informação e consciencialização transmitida aos profissionais.

Desta forma, justifica-se o aprofundamento deste tema, com sério interesse para todo o profissional envolvido no circuito destes agentes. Este estudo pretende assim contribuir para a avaliação do risco, prevenção e controlo da exposição em equipas de enfermagem, médicos, veterinários e pessoal envolvido na eliminação de resíduos, mas focando principalmente em profissionais de farmácia, pois representa actualmente o grupo profissional com maior risco.

No entanto, optou-se por direccionar o trabalho para a área da toxicidade da reprodução e toxicidade do desenvolvimento. Inúmeros medicamentos utilizados na quimioterapia têm demonstrado efeitos negativos para o sistema reprodutor feminino e masculino, observando-se, tal como nos doentes tratados, casos de toxicidade ocupacional em profissionais de saúde. A evidência de toxicidade para o sistema



reprodutor feminino e masculino, induzida pela quimioterapia, com a possibilidade de provocar dano genético nas células germinativas é, de facto, relatada em literatura. (2)

Porém, entre os profissionais ainda subsistem dúvidas sobre esta matéria, havendo uma preocupação principalmente ao nível das pessoas em idade fértil. Assim, a ideia nasce desta inquietação e da falta de informação que os profissionais de farmácia sentem, tendo a finalidade de tentar encontrar algumas respostas ou orientações sobre esta temática.

Surge então como grande objectivo proposto para este trabalho, dar um contributo para o conhecimento e para a sensibilização das implicações no processo reprodutivo de profissionais de farmácia, particularmente ao nível da toxicidade reprodutora e toxicidade do desenvolvimento, a partir do conhecimento do estado da arte.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Como método de pesquisa realizou-se o levantamento e análise de várias normas orientadoras portuguesas e internacionais, por forma a verificar quais as recomendações de segurança e informação existente sobre toxicidade da reprodução e toxicidade do desenvolvimento em casos de exposição ocupacional a citotóxicos.

## **RESULTADOS**

Os resultados encontram-se apresentados no Quadro 1.

## DISCUSSÃO

Dado que a exposição ocupacional aos medicamentos citotóxicos tem vindo a ser reconhecida como um potencial perigo para a saúde, foram nos últimos tempos publicadas *guidelines* e recomendações de segurança em muitos países de modo a melhorar os procedimentos, instituir normas estandardizadas e diminuir a exposição aos mais baixos níveis possíveis. Contudo, a contaminação continua a ocorrer.

Perante a análise da informação existente nas normas orientadoras (Quadro 1), verifica-se que de um modo geral é abordado a temática da possível toxicidade reprodutora e toxicidade do desenvolvimento a nível ocupacional. Algumas das normas apresentam estudos que indicam a associação entre a exposição a antineoplásicos e efeitos adversos a nível reprodutivo, alertando assim os profissionais e as entidades empregadoras, referindo mesmo que os profissionais deverão estar informados sobre os riscos existentes e que deverão ser encontradas alternativas de trabalho para mulheres grávidas ou que estejam a amamentar.

Somente algumas normas alertam também para que os profissionais que desejem conceber um filho sejam informados sobre os riscos existentes, sendo mesmo proposto a indicação de tarefas diferentes para estes casos. De notar, que apenas a ISOPP (3), ASHP (4), SHPA (), WorkCover (6), OH&S (7) e a Directiva 90/394/CEE (8) incluem os profissionais do sexo masculino.

Apenas a HSE (9, 10) e a Directiva Europeia 92/85/EEC (11, 12) estabelecem que para além das mulheres que decidam ter filhos, também as mulheres em idade fértil deverão ser informadas sobre os riscos. O OH&S (7) acrescenta ainda que, nestes casos, o programa da avaliação de risco, instituído num determinado local de trabalho, deverá ter em consideração, na sua avaliação, os efeitos teratogénicos dos citotóxicos. De modo

igualmente importante, a HSE (9) chama a atenção para a possibilidade de uma profissional só confirmar a sua gravidez após 4-6 semanas, realçando assim a hipótese de uma profissional grávida poder estar exposta sem conhecer o risco que corre.

A Directiva Europeia 90/394/EEC (8) alerta ainda sobre a provável alteração na informação genética do esperma e óvulos provocada pelos citotóxicos. Do mesmo modo, o NIOSH (13) salienta a possível toxicidade antes da gravidez, referindo a ocorrência de interrupção do ciclo menstrual em profissionais hospitalares expostos a antineoplásicos.

Segundo o NIOSH (14) uma profissional exposta deverá consultar um médico para decidir se amamenta ou não o seu filho. Parece no entanto que esta recomendação não se mostra a mais adequada. Tal como se verifica na maioria das normas, toda a mulher a amamentar não deverá estar em contacto com estes fármacos.

O OH&S (7) e a WorkCover (6) especificam que as recomendações de segurança relativas à reprodução são dirigidas aos profissionais que preparam, aos que administram e mesmo aos que manuseiam quaisquer resíduos dos citotóxicos, não esquecendo também os estudantes que poderão estar em contacto.

Salienta-se também a importância da actuação da Saúde Ocupacional nesta área, sendo mesmo sugerida pela OSHA (15) a implementação de uma política de vigilância de toxicidade reprodutora. Existe mesmo um conjunto de ensaios, a utilizar pela equipa de saúde ocupacional, por forma a realizar uma avaliação do sistema reprodutor de profissionais expostos a factores de risco reprodutivo, que são propostos pelo NIOSH (16).

De realçar que as indicações ao nível das normas portuguesas são muito incompletas, sendo que apenas o Manual de Farmácia Hospitalar (17) cita a contra-indicação desta actividade para mulheres grávidas ou a amamentar.

Porém, em todas as normas directivas analisadas, verificou-se que existe uma falha relativamente à indicação sobre o período de tempo que um profissional deverá estar afastado da exposição ocupacional para poder conceber um filho. Ou seja, há necessidade de esclarecimento quanto ao período de tempo indicado para realizar uma contracepção antes de poder gerar um filho com segurança. Não é também mencionado se haverá diferença para o homem e mulher, relativamente ao tempo de exposição e tempo de afastamento apropriado.

Tal como é indicado pela HSE (18), sabe-se que é difícil determinar um nível seguro de exposição. Além disso, a toxicidade reprodutora e do desenvolvimento é considerada a área mais complexa da toxicologia, estando a investigação nesta área muito limitada, como se referirá posteriormente neste trabalho. Desta forma, compreende-se a lacuna existente, mas que se deverá tentar ultrapassar através da realização de mais estudos e da actualização das *guidelines*. Torna-se indispensável o esclarecimento dos profissionais relativamente aos níveis de segurança, para que estes possam exercer a sua actividade em consciência e garantia da sua saúde reprodutiva.

Um ponto importante de orientação poderá ser a Directiva Europeia 92/85/EEC (11, 12), uma vez que esta estabelece um valor de referência. Parece porém que a determinação deste valor acaba por ser um pouco inespecífica. O ideal seria a indicação de níveis para cada grupo farmacoterapêutico ou mesmo para cada fármaco, além disso não estabelece um limite para o sexo masculino. No entanto, verifica-se que de facto é a norma mais completa, concluindo-se que deveria ser uma norma a adoptar por todas as equipas de trabalho das unidades de oncologia, como medida preventiva da saúde reprodutiva dos profissionais. Contudo, sabe-se que o elevado custo destes testes trava a sua execução por parte dos serviços de saúde ocupacional.

Face à existência de relação sugerida entre a exposição ocupacional e disfunções

reprodutoras quer para profissionais de farmácia femininos quer para masculinos, com também eventual repercussão na sua descendência, sugere-se que sejam implementadas alterações e actualização da informação disponibilizada nas normas internacionais e principalmente nas nacionais, de forma a prevenir situações de risco para os profissionais de farmácia e seus descendentes. De facto, foi verificado no presente estudo que existem falhas importantes, tendo-se assim concluído ser urgente que as normas orientadoras sejam enriquecidas com informação relativa à toxicidade no processo reprodutivo. A maior preocupação reside na necessidade de esclarecimento quanto ao período de tempo indicado para realizar uma contracepção antes de poder gerar um filho com segurança, assim como à definição de um limite seguro de exposição.

Tentando justificar a informação bastante incompleta das normas orientadoras aqui pesquisadas, aponta-se possíveis razões. A toxicologia da reprodução e do desenvolvimento é uma área de pesquisa relativamente recente, pois o seu auge apenas decorreu nos anos 60 após o caso da talidomida. A imposição de químicos ou fármacos no sistema reprodutor interfere com inúmeros processos biológicos, tendo assim vários alvos de acção. Desta forma, é difícil medir, para o sistema reprodutor, a toxicidade e perigo potencial de exposição humana a um químico devido à complexidade deste sistema biológico, à falta de confiança dos testes laboratoriais e à qualidade dos dados humanos. Por outro lado ainda, sabe-se que a realização de determinados testes é cara assim como a implementação de estudos, os quais por vezes revelam-se muito prolongados e sem resultados significativamente ou estatisticamente conclusivos. Levantam-se também questões éticas e legais a ser debatidas antes do uso generalizado de tais testes ou estudos. Estas justificações são compreensíveis. Espera-se que as equipas que compilam e aprovam as normas não sejam da mesma opinião mencionada

pela Cancer Care Ontario (19) e que já foi comentada neste trabalho, ou seja, que estas investigações poderão colocar os profissionais numa ansiedade desnecessária, sem fornecerem informação realmente importante sobre os possíveis efeitos adversos.

Embora estes fármacos continuem actualmente a ser o principal foco de alerta, todos os outros, inseridos na lista de “hazardous drugs” (1, 20), não deverão ser esquecidos pois são igualmente agressivos (pequenas quantidades produzem um efeito fisiológico) e podem causar efeitos irreversíveis. O uso deste tipo de fármacos é cada vez mais uma realidade, aumentando a probabilidade de exposição do profissional.

Entendendo-se que a epidemiologia da reprodução é o estudo das possíveis associações estatísticas entre exposições específicas do pai ou da mulher grávida e o seu produto da concepção e o resultado da gravidez, é imprescindível que esta ciência seja incentivada e apoiada para que se possa encontrar respostas plausíveis, com a brevidade possível. A investigação, prevenção, vigilância, informação e fornecimento de segurança deverão ser metas a atingir nesta área.

Apesar de se tratar de matéria delicada é importante que seja abordada e debatida, procurando não ignorar o problema, mas tentando sempre minorar o impacto negativo sobre a saúde dos profissionais.

Mesmo que este trabalho não nos revele conclusões definitivas, é importante que se crie discussão, que se evolua nesta temática através de mais estudos realizados com os próprios profissionais, cujo contacto com os citotóxicos é uma realidade na sua actividade laboral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Health Care Settings. Department of Health and Human Services. Cincinnati, 2004.
2. National Institute for Occupational Safety and Health. Antineoplastic Agents, Occupational Hazards in Hospitals. Cincinnati, 2004.
3. Internacional Society of Oncology Pharmacy Practitioners. Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13:1-81.
4. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006; 63:1172-93.
5. Society of Hospital Pharmacists of Australia. Committee of Specialty Practice in Oncology. Standards of Practice for the Safe Handling of Cytotoxic Drug in Pharmacy Departments. *J Pharm Pract Res* 2005; 35(1):44-52.
6. WorkCover. Cytotoxic Drug and Related Waste: Risk Management. New South Wales Government. 2008.
7. Occupational Health & Safety Unit. Guideline for cytotoxic compounds and related waste. The University of Queensland. Australia, 2009.
8. Commission of the European Communities. Council Directive 90/394/EEC. *Carcinogens at work.* Official Journal L. Finlândia, 28 Junho 1990.
9. Health and Safety Executive. New and Expectant Mothers at Work: A guide for health professionals. 1999.
10. Health and Safety Executive - New and expectant mothers at work; A guide for employers. 2002.

11. Commission of the European Communities. Council Directive 92/85/EEC  
*Concerning the implementation of measures to encourage improvements in the safety and health of pregnant workers, women workers who have recently given birth and women who are breastfeeding.* Official Journal L. Luxemburgo, 19 Outubro 1992.
12. Commission of the European Communities. COM (2000)-466. *Communication from the commission on the guidelines on the assessment of the chemical, physical, and biological agents and industrial processes considered hazardous for the safety and health of pregnant workers and workers who have recently given birth or are breastfeeding.* (Council Directive 92/85/EEC). Official Journal L. Bruxelas, 20 Novembro 2000.
13. National Institute for Occupational Safety and Health. Antineoplastic Agents, Occupational Hazards in Hospitals. Cincinnati, 2004.
14. National Institute for Occupational Safety and Health. The Effects of Workplace Hazards on Female Reproductive Health. Cincinnati, 1999.
15. [Occupational Safety and Health Administration](#). 2006.
16. National Institute for Occupational Safety and Health. Reproductive Health: Developing partnerships in the study of reproductive hazards in the workplace. Cincinnati, 2002.
17. Ministério da Saúde. Manual de Farmácia Hospitalar; Conselho Executivo de Farmácia Hospitalar; Março 2005.
18. Health and Safety Executive. Safe handling of cytotoxic drugs. 1999.
19. Program in Evidence-based Care, Cancer Care Ontario. Safe Handling of Parenteral Cytotoxics: Recommendations. EBS Report: Safe Handling Cytotoxics. 2007.



20. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. Cincinnati, 2010.
21. INFARMED. Portaria nº42/92 de 23 de Janeiro. Revogado pelo Decreto-Lei n.º 92/2005, de 7 de Junho. *Guia para o Bom Fabrico de Medicamentos*. 23 Junho 1992.
22. INFARMED. Portaria nº 594/2004 de 2 de Junho. *Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar*. 2 Junho 2004.
23. The United States Pharmacopeial Convention. Capítulo 797, Pharmaceutical Compounding- Sterile Preparations; 2006.
24. Occupational Safety and Health Information Series. Guidelines for the Safe Handling of Cytotoxic Drugs and Related Waste. Department of Labour Wellington. Nova Zelândia, 1997.
25. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service. 2003.
26. Worksafe Victoria. Handling cytotoxic drugs in the workplace: Managing health & safety risks associated with handling cytotoxic drugs in the healthcare industry. 2003.
27. Clinical Oncological Society of Australia.
28. International Agency for Research on Cancer. *Some antiviral and antineoplastic drugs and other pharmaceutical agents: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol.16, 2000.

Quadro 1. Informação sobre toxicidade da reprodução e toxicidade do desenvolvimento em normas orientadoras nacionais e internacionais.

| NORMAS ORIENTADORAS   |   |
|---|---|
| Manual de Farmácia Hospitalar   | Não poderão preparar citostáticos, grávidas ou mães a amamentar. (17)   |
| Portaria nº42/92 de 23 de Janeiro. Guia para o Bom Fabrico de Medicamentos.   | Sem qualquer referência. (21)   |
| Portaria nº 594/2004 de 2 de Junho. Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. | Sem qualquer referência. (22)   |
| International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)<br>National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH Alert)     | Uma revisão de 14 estudos revela uma associação entre a exposição a antineoplásicos e efeitos adversos ao nível reprodutivo. A maioria dos efeitos descritos foi: perda do feto, malformações congénitas, baixo peso à nascença e infertilidade. (1, 3)   |
| International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)  | Profissionais que estejam grávidas, a amamentar ou profissionais que estejam a planear ter filhos, deverão ser autorizados a não trabalhar em exposição a citotóxicos. Deverão ser oferecidas outras alternativas de trabalho no local. Deverão existir normas escritas sobre como proceder nestas situações. (3) |
| National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH - The Effects of Workplace Hazards on Female Reproductive Health)              | Grávidas e mulheres que planeiam engravidar deverão ter uma preocupação especial com a exposição no trabalho a factores de riscos reprodutivos (entre os quais consideram os antineoplásicos). Uma profissional exposta a este tipo de agentes deverá consultar um médico para decidir sobre a amamentação. (14)  |
| National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH- Antineoplastic Agents, Occupational Hazards in Hospitals)                     | Interrupção do ciclo menstrual, perda fetal e malformações congénitas foram relatados em profissionais hospitalares expostos a antineoplásicos. (13)  |
| American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)  | Uma vez que existe associação entre exposição a drogas perigosas e risco ao nível do sistema reprodutor, deverão ser oferecidas outras opções no trabalho para grávidas, mulheres que estejam a amamentar e para os profissionais que decidem ter filhos. (4)   |
| United States Pharmacopeia (USP)  | O profissional que manipula citotóxicos deve confirmar por escrito que tem conhecimento e que compreende os riscos que corre. (23)  |
| Health and Safety Executive -   | Os empregadores devem identificar todos os riscos no local  |

|  |   |
|--|---|
| <p>New and expectant mothers at work; A guide for health professionals</p>   | <p>de trabalho que possam pôr em causa a segurança ou a saúde das mães e dos seus filhos, tomando as medidas adequadas para eliminar ou reduzir o risco. Os empregadores devem comunicar a existência desses riscos, não só às mulheres que já engravidaram ou que estão a amamentar, mas também às profissionais em idade fértil. Isto é particularmente importante, pois por vezes algumas mulheres só confirmam a sua gravidez após as primeiras 4-6 semanas. (9)</p>  |
| <p>Health and Safety<br/>                 Executive - New and expectant mothers at work; A guide for employers</p> | <p>Os fármacos citotóxicos inserem-se na lista de factores de risco para mulheres grávidas e a amamentar. O empregador tem o dever de controlar os riscos existentes no local de trabalho, actuando para que mulheres grávidas e a amamentar não sejam expostas. Durante uma primeira avaliação dos factores de risco, sugere-se que o empregador tenha em consideração também as mulheres em idade fértil. (10)</p>  |
| <p>Occupational Health &amp; Safety Unit (OH&amp;S)</p>  | <p>Num local de trabalho que tenha profissionais ou estudantes que poderão engravidar, o seu programa de avaliação do risco deverá considerar os efeitos teratogénicos dos citotóxicos. Profissionais ou estudantes grávidas, que estejam a amamentar ou os que planeiam conceber um filho e que estejam envolvidos na preparação, administração ou tratamento de resíduos destes fármacos deverão ser informadas sobre os riscos na reprodução e possíveis efeitos no desenvolvimento do feto. Nestes casos, não deverão exercer esta actividade, sendo-lhes dada outras tarefas alternativas. (7)</p> |
| <p>Cancer Care Ontario, EBS</p>  | <p>Outras alternativas de trabalho deverão ser dadas às mulheres grávidas e que estejam a amamentar, devido aos possíveis riscos que têm vindo a ser associados com a exposição aos citotóxicos. Toda a equipa de trabalho deverá ter conhecimento sobre o perigo ao nível reprodutor. (19)</p>   |
| <p>Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA)</p>   | <p>Grávidas, mulheres que estejam a amamentar e profissionais que planeiem ser pais a curto prazo devem ser excluídos do trabalho com citotóxicos. Existem estudos realizados em enfermeiras que relatam aumento de morte fetal e deformações em nascimentos. (5)</p>   |
| <p>Occupational Safety &amp; Health Administration (OSHA)</p>  | <p>Efeitos no sistema reprodutor associados com a exposição ocupacional a citotóxicos têm vindo a ser bem documentados em várias investigações. Casos de aborto espontâneo e malformações congénitas foram relatados em profissionais que manusearam sem precauções e sem controlo das condições das instalações. O médico de saúde ocupacional que acompanha os profissionais deverá ter em consideração estes efeitos e informar cuidadosamente os mesmos sobre os riscos que correm. Deverá existir uma política de vigilância de toxicidade reprodutora. (15)</p>                                   |
| <p>Occupational Safety and Health Information Series (OSHS)</p>  | <p>É recomendado que profissionais grávidas, a amamentar ou que planeiem engravidar e que estejam envolvidas na preparação ou administração de citotóxicos, deverão estar conscientes do risco potencial para o embrião ou feto devido à absorção de fármaco e quando possível deverão realizar</p>   |

|  |   |
|--|---|
|  | outra actividade. (24)  |
| WorkCover  | Profissionais grávidas, a amamentar ou que os que planeiem ter filhos e que estejam envolvidos na preparação, administração ou manuseamento de resíduos de citotóxicos, deverão ser informados do risco para a reprodução e do potencial efeito para o desenvolvimento feto. Nestes casos, estes profissionais deverão realizar outra tarefa alternativa no trabalho. (6)   |
| Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service (QuapoS 2003)                             | Sem qualquer referência. (25)   |
| Worksafe Victoria  | Possíveis efeitos teratogénicos, perda fetal e malformações em filhos de mulheres grávidas. (26)  |
| Clinical Oncological Society of Australia (COSA)   | Sem qualquer referência. (27)   |
| Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. (PIC/S) | Sem qualquer referência. (6)  |
| Commission of the European Communities. Council Directive 92/85/EEC                          | É obrigatório informar as mulheres que estejam a tentar engravidar sobre o perigo dos fármacos citotóxicos, assim como proteger as mulheres com capacidade reprodutiva de níveis sanguíneos superiores a 30 µg/dl.<br><br>Na Alemanha, o valor estabelecido é 10 µg/dl. (11, 12)  |
| Commission of the European Communities. Council Directive 90/394/EEC (carcinogens at work)   | A longo prazo, os fármacos citotóxicos podem provocar alteração na informação genética do esperma e óvulos.<br><br>Não há nenhum limite conhecido e a exposição deve ser evitada ou reduzida.<br><br>Aqueles que tentam conceber um filho e mulheres grávidas ou a amamentar devem ser plenamente informados do perigo reprodutivo.<br><br>Uma trabalhadora grávida que prepara antineoplásicos deve ser transferida para outra tarefa. (8) |
| The International Agency for Research on Cancer (IARC)                                       | Alguns citotóxicos mostraram ser teratogénicos em estudos com animais. Algumas investigações foram desenvolvidas para estudar a relação entre a exposição ocupacional e resultados a nível reprodutivo, como baixo peso, defeitos à nascença e aborto espontâneo. Todos os resultados positivos e negativos foram registados. (28)  |