

ACT

AUTORIDADE PARA AS
CONDIÇÕES DO TRABALHO

EXPOSIÇÃO PROFISSIONAL A CITOSTÁTICOS: Caracterização da exposição em unidades hospitalares portuguesas

ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA - ESTeSL

Nº4/2009



Catálogo Recomendado

Exposição profissional a citostáticos: caracterização da exposição em Unidades Hospitalares Portuguesas/Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa, coord. João Prista. - Lisboa: ACT, 2015. - 93 p.; 25 cm

Prevenção de Riscos Profissionais/Condições de Trabalho/Avaliação do risco/Avaliação da toxicidade/Riscos biológicos/Riscos químicos/Hospitais/Pessoal da saúde/ Equipamentos de proteção individual/Segurança e saúde no trabalho/ Questionários/Estudos/Portugal

Coordenador da equipa de projeto:
João Prista - ENSP

Equipa:

Alexandra Suspiro - ENSP

Ana Veiga - ESTeSL

Carina Ladeira - ESTeSL

Carla Nunes - ENSP

João Pedro - ESTeSL

Mário Gomes - ESTeSL

Mário Pádua - ESTeSL

Miguel Brito - ESTeSL

Sara Gato - ESTeSL

Susana Viegas - ESTeSL

EDITOR

ACT - Autoridade para as Condições do Trabalho
Lisboa, fevereiro de 2015

As informações contidas nesta publicação são da responsabilidade dos autores e não refletem necessariamente a posição ou a opinião da ACT



Projeto de Investigação

EXPOSIÇÃO PROFISSIONAL A CITOSTÁTICOS

Caracterização da exposição em Unidades Hospitalares Portuguesas

Entidade Promotora

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL-IPL)

Entidades Envolvidas

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL-IPL)

Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP-UNL)

Elementos que participaram

João Prista (ENSP – UNL Coordenador do Projeto)

Alexandra Suspiro (ENSP-UNL)

Ana Veiga (ESTeSL-IPL)

Carina Ladeira (ESTeSL-IPL)

Carla Nunes (ENSP-UNL)

João Pedro (ESTeSL-IPL)

Mário Gomes (ESTeSL-IPL)

Mário Pádua (ESTeSL-IPL)

Miguel Brito (ESTeSL-IPL)

Sara Gato (ESTeSL-IPL)

Susana Viegas (ESTeSL-IPL)

janeiro de 2015

“Esta publicação, com o trabalho que descreve, foi, em parte, financiada pela Autoridade para as Condições do Trabalho (ACT). O seu conteúdo, incluindo quaisquer opiniões e/ou conclusões expressas, é da responsabilidade dos seus autores e não reflete necessariamente a política e a posição da ACT.”

ÍNDICE

Introdução.....	5
1. Objetivos	7
2. Metodologia.....	7
2.1 Descrição cronológica.....	7
2.2 Desenho do estudo.....	8
2.3 Métodos aplicados em cada atividade desenvolvida	9
2.3.1 Análise preliminar das condições de trabalho nestes locais por observação direta	9
2.3.2 Recolha de amostras de superfície e do ar e posterior processamento laboratorial.....	13
2.3.3 Doseamento dos Indicadores Biológicos de Efeito (I.B.E.) designadamente Teste dos Micronúcleos e Comet Assay	15
2.3.3.1 Ensaio dos micronúcleos por bloqueio da citocinese (Cytokinesis Block Micronucleus Assay – CBMN)	15
2.3.3.2 Comet Assay.....	16
2.3.4 Proposta de programa de prevenção dos riscos profissionais dirigido a cada Unidade Hospitalar alvo do estudo	17
2.4 Considerações éticas e legais	17
3. Resultados.....	18
3.1 Contaminação ambiental.....	18
3.1.1 Superfícies.....	18
3.2 Indicadores Biológicos de Efeito.....	22
3.2.1 Ensaio dos Micronúcleos.....	24
3.2.2 Comet Assay.....	25
4. Discussão.....	26
5. Principais Conclusões.....	32
6. Produção científica realizada	33
Referências Bibliográficas	36
Resumo	40
Résumé	41
Abstract	42

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Postos de amostragem selecionados no Hospital A	10
Tabela 2 - Postos de amostragem selecionados no Hospital B.....	11
Tabela 3 - Descritivo das amostras realizadas nas unidades hospitalares estudadas	18
Tabela 4 - Amostras de superfície contaminadas com 5FU	19
Tabela 5 – Amostras de superfície contaminadas com taxol.....	20
Tabela 6 – Amostras de superfície contaminadas com ciclofosfamida	20
Tabela 7 – Amostras de superfície contaminadas com 5FU	21
Tabela 8 – Amostras de superfície contaminadas com Taxol	21
Tabela 9 – Amostras de superfície contaminadas com ciclofosfamida	22
Tabela 10 - Características dos grupos estudados para aplicação do Teste dos MN	23
Tabela 11 - Características dos grupos estudados para aplicação do comet assay.....	24
Tabela 12 - Estatística descritiva das médias de MN em linfócitos nos grupos estudados (média ± erro médio, intervalo e valor p do teste Mann-Whitney)	25
Tabela 13 - Estatística descritiva das médias da % DNA na cauda dos cometas e no “Tail moment” nos linfócitos nos grupos estudados (média ± erro médio, intervalo e valor p do teste Mann-Whitney)	25
Tabela 14 - Descrição sumária da produção científica realizada até ao momento	33

Introdução

Os citotóxicos constituem um grupo farmacoterapêutico que interfere por vários mecanismos de ação com o DNA, levando à destruição celular. Estes agentes terapêuticos são preparados diariamente em Unidades Hospitalares Portuguesas, e utilizados no tratamento de várias doenças, nomeadamente neoplasias.

Dependendo do mecanismo de ação, estes fármacos podem ser agrupados em vários subgrupos: agentes alquilantes, antibióticos, antimetabolitos, geradores de radicais livres e inibidores mitóticos (Despacho nº 21 844/2004). Os agentes alquilantes interagem diretamente com o DNA de células tumorais; os antibióticos interferem com a transcrição de DNA; os antimetabolitos bloqueiam a síntese de DNA e RNA; os geradores de radicais livres produzem radicais livres reactivos que se ligam ao DNA e, finalmente, os inibidores mitóticos actuam no mecanismo mitótico necessário à cariocinese (Sessink & Bos, 1999).

Os fármacos antineoplásicos são cada vez mais utilizados quer na terapêutica de doenças malignas quer com intuítos profiláticos (terapêutica adjuvante) e num espectro crescente de patologia benigna (doenças autoimunes, doenças inflamatórias crónicas do foro gastroenterológico ou reumatológico, entre outras). Têm em comum o facto de poderem lesar o genoma celular (efeito genotóxico). Idealmente, deveriam afetar apenas as células neoplásicas; os fármacos disponíveis, no entanto, embora afetem preferencialmente as células malignas, são relativamente inespecíficos, afetando simultaneamente o genoma das células normais e condicionando assim efeitos adversos para a saúde quer dos doentes tratados quer dos profissionais de saúde a eles expostos (Suspiro e Prista, 2012).

A toxicidade destes medicamentos sobre o organismo dos indivíduos expostos manifesta-se a níveis diversos e com gravidades distintas. Estão bem identificados efeitos irritantes das mucosas, reações alérgicas e alterações ao nível do rim, do fígado e do aparelho cardiovascular. Por outro lado, estes fármacos não são específicos para as células neoplásicas pelo que, com frequência, lesam os tecidos normais, possuindo uma margem terapêutica caracteristicamente estreita. Estão, ainda, relacionados com efeitos adversos como a mutagénese, a teratogénese e a carcinogénese. Os efeitos mutagénicos têm sido observados em mamíferos, quer em ensaios *in vitro*, quer *in vivo*. Os efeitos teratogénicos têm sido reconhecidos em estudos realizados em animais e em mulheres grávidas submetidas a quimioterapia. Alguns estudos epidemiológicos reportam adicionalmente um aumento do número de abortos espontâneos e malformações em enfermeiras, tendo sido sugerida a exposição ocupacional como causa para essas ocorrências (Sessink & Bos, 1999).

Ainda no contexto ocupacional, várias publicações referem uma frequência aumentada de diversos indicadores biológicos de genotoxicidade como sejam aberrações cromossómicas (Burgaz et al. 2002; Musak et al., 2006; Testa et al., 2007; Kopjar et al., 2009; Mcdiarmid et al., 2010), troca de cromátides irmãs (Thiringer et al., 1991; Tompa et al., 2006; Kopjar et al., 2009; Pilger et al., 2000; Jakab et al., 2011), micronúcleos (Pilger et al., 2000;

Hessel et al., 2001; Cavallo et al., 2007) lesão do ADN detetada por *comet assay* (Kopjar et al., 2001; Ursini et al., 2006; Sasaki et al., 2008; Izdes et al., 2009; Vilarini et al., 2010) e mutações (Deng et al., 2005, 2006) geralmente avaliadas em linfócitos do sangue periférico (Suspiro e Prista, 2012).

De acordo com a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), cerca de 20 fármacos citostáticos estão classificados como cancerígenos ou potencialmente cancerígenos (Grupos 1 e 2A) (Hedmer, Tinnerberg, Axmon & Jönsson, 2008). Estas conclusões baseiam-se em estudos epidemiológicos que reportam a existência de tumores secundários em pacientes com cancro tratados com citotóxicos, bem como tumores primários em pacientes não oncológicos tratados com este tipo de substâncias por outras razões (Sessink & Bos, 1999).

Apesar da utilização, atualmente quase generalizada, de câmaras de fluxo laminar vertical, demonstrou-se que existe contaminação das superfícies exteriores da câmara e de zonas relativamente distantes, resultante quer da dispersão aérea do agente quer de transferência por mãos e objetos contaminados (Nygren, 2006). Foi detetada contaminação de paredes, pavimentos, bancadas e dos mais diversos equipamentos e objetos de trabalho. Cavallo e colaboradores em 2005, por exemplo, detetaram contaminação no exterior das bombas infusoras, nos braços das cadeiras usadas para administrar os citostáticos e nas tampas dos contentores de resíduos. Brouwers e colaboradores (2007), num estudo conduzido em 7 farmácias hospitalares holandesas, detetaram contaminação em 94% das amostras provenientes de diversas superfícies, nomeadamente no exterior das câmaras de fluxo laminar, pavimentos, trincos das portas, manípulos dos sistemas de transferência de citostáticos e prateleiras das zonas de armazenamento (Suspiro e Prista, 2012).

No que concerne à exposição por via aérea, esta tem sido pouco estudada, mas julga-se poder ser uma realidade e contribuir para a dose absorvida (Larson et al., 2003).

Considerando estes factos, os operadores envolvidos na manipulação destes fármacos, nomeadamente os farmacêuticos, técnicos de farmácia e enfermeiros, podem estar expostos de forma significativa a este factor de risco (Sessink & Bos, 1999).

Embora ainda insuficiente, a investigação recentemente desenvolvida tem-se centrado não só na necessidade de desenvolver conhecimento sobre os efeitos para a saúde mas, também, na criação de programas de prevenção e vigilância da saúde.

Neste contexto importa aprofundar o saber em 3 vertentes essenciais: a caracterização das exposições, os critérios de avaliação das repercussões sobre o organismo e os processos de organização dos programas preventivos.

O estudo que se apresenta visou, assim, desenvolver conhecimento nas 3 vertentes assinaladas, designadamente, a exposição, a monitorização biológica e a programação da prevenção. Julgámos relevante o

seu desenvolvimento face a dois grandes aspectos, designadamente a atualidade do estudo científico e a inexistência de estudos sobre esta realidade em hospitais portugueses.

1. Objetivos

O estudo que se propôs pretendeu contribuir para a caracterização da exposição a citotóxicos num contexto profissional específico (salas limpas da Farmácia Hospitalar e Hospitais de Dia), identificando os fatores que a condicionam e os eventuais efeitos para a saúde dos trabalhadores decorrentes dessa exposição. Neste contexto, definiram-se como objetivos específicos:

- Caracterizar o contexto em que decorre a manipulação de citotóxicos, identificando a aplicação de Boas Práticas bem como os diversos pontos críticos que podem contribuir para a exposição a estes agentes;
- Descrever a exposição ambiental aos diferentes citotóxicos, através da identificação e doseamento destes fármacos nas áreas de preparação e administração;
- Contribuir para o conhecimento sobre os efeitos imediatos e a longo prazo decorrentes da exposição a estes agentes químicos, designadamente no que respeita às suspeitas de genotoxicidade;
- Definir uma metodologia de avaliação do risco adequada a este contexto ocupacional;
- Delinear um programa de prevenção dos riscos profissionais que preveja a sensibilização e formação dos profissionais e entidades empregadoras

2. Metodologia

O estudo desenvolvido consistiu sumariamente na caracterização da exposição a citostáticos em contexto profissional específico, nomeadamente em Unidades de Farmácia Hospitalar e Unidades de Enfermagem (Hospital de Dia).

2.1 Descrição cronológica

O estudo foi planeado considerando três fases distintas:

Fase 1 – decorrida no ano de 2010

- Pesquisa bibliográfica para definição dos recursos materiais a adquirir;
- Início do processo de aquisição dos recursos materiais necessários ao desenvolvimento do projeto.

Fase 2 – decorrida em 2011 e no 1º semestre de 2012

- Seleção das Unidades Hospitalares a participarem no estudo;
- Convite formulado a 4 Unidades Hospitalares distintas localizadas na Zona da Grande Lisboa;
- Realização de reuniões com os responsáveis dos serviços das Unidades Hospitalares;
- Identificação preliminar das variáveis que influenciam as condições de trabalho nos Serviços Hospitalares a considerar (preparação e administração de medicamentos citotóxicos), através da consulta de bibliografia;
- Análise preliminar das condições de trabalho nestes locais por observação direta;
- Redação de termo de consentimento informado;
- Desenvolvimento e aplicação de questionários;
- Definição dos Grupos de Exposição e dos fármacos a estudar;
- Desenvolvimento de 2 ações de sensibilização e informação aos trabalhadores dos serviços das Unidades Hospitalares que aceitaram participar no estudo.

Fase 3 – decorrida no 2º semestre de 2012 e 2013

- Desenvolvimento de ações de sensibilização e informação aos trabalhadores dos serviços das Unidades Hospitalares que aceitaram participar no estudo;
- Teste e validação dos métodos analíticos necessários;
- Recolha de amostras ambientais e biológicas nas Unidades Hospitalares e nos seus diferentes serviços;
- Recolha de amostras biológicas para a constituição da amostra controlo;
- Aplicação de questionários aos participantes do estudo;
- Procedimentos laboratoriais do material biológico (linfócitos) para aplicação do ensaio dos micronúcleos por bloqueio da citocinese;
- Procedimentos laboratoriais para criopreservação de linfócitos para aplicação do comet assay;
- *Screening* de lâminas citológicas e respetivo registo de resultados;
- Elaboração de base de dados.

2.2 Desenho do estudo

O estudo incidiu em cerca de 46 trabalhadores de 2 Unidades Hospitalares e nos respetivos Serviços: Zona de Preparação de Citotóxicos da Farmácia Hospitalar e Hospitais de Dia onde se procede à administração dos medicamentos previamente preparados. Foi criado ainda um grupo controlo constituído por 111 indivíduos sem exposição a citostáticos.

Apenas 2 Unidades Hospitalares responderam atempadamente de modo positivo ao convite formulado (modelo em anexo 1). O facto de terem sido em menor número ao que tinha sido previsto as Unidades Hospitalares estudadas levou a que aumentássemos o número de campanhas de amostragem em cada Unidade Hospitalar. Deste modo, em cada Unidade Hospitalar envolvida no estudo realizaram-se 2 campanhas de amostragem em dias distintos.

As superfícies e o ar dos serviços referidos foram estudados de modo a avaliar a contaminação. Como indicadores de contaminação utilizaram-se 3 drogas citotóxicas que foram pesquisadas em cada amostra, designadamente: Paclitaxel™ (Taxol), 5-fluor-uracilo (5FU) e ciclofosfamida (CP). A escolha destas drogas deveu-se ao facto de as mesmas representarem uma utilização muito frequente nos preparados de quimioterapia atuais, informação obtida por consulta das unidades hospitalares envolvidas no estudo. Igualmente, apresentou-se como um aspeto crucial o facto da publicação científica atual permitir a comparação e discussão dos resultados a obter por se tratarem de drogas estudadas e documentadas em outros projetos de investigação similares desenvolvidos em outros países.

De forma sumária as atividades desenvolvidas para alcançar os objetivos foram as seguintes:

1. Análise preliminar das condições de trabalho nestes locais por observação direta;
2. Recolha de amostras de superfície e do ar e posterior processamento laboratorial.
3. Doseamento dos Indicadores Biológicos de Efeito (I.B.E.) designadamente Teste dos Micronúcleos e *Comet Assay*.
4. Proposta de programa de prevenção dos riscos profissionais dirigido a cada Unidade Hospitalar alvo do estudo.

2.3 Métodos aplicados em cada atividade desenvolvida

2.3.1 Análise preliminar das condições de trabalho nestes locais por observação direta

Realizaram-se várias visitas aos serviços e locais de trabalho de modo a possibilitar o conhecimento detalhado das atividades desenvolvidas e as situações de trabalho em que estas decorrem. Assim, nesta fase do estudo procurou-se obter informações que permitissem determinar as variáveis que poderiam influenciar a exposição e, desta forma, definir a melhor estratégia de amostragem ambiental, a fim de estudar adequadamente a contaminação do meio ocupacional por fármacos citostáticos em cada uma das situações de trabalho

específicas. Estudaram-se as situações e ambientes de trabalho nas zonas de preparação de citostáticos de 2 unidades hospitalares tendo sido utilizados os seguintes instrumentos de recolha de dados:

- Questionário de autopreenchimento da (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) (anexo 2)
- Entrevistas individuais semi-estruturadas com os elementos responsáveis pela organização do trabalho e com os técnicos responsáveis pela preparação de citostáticos
- Observação direta da atividade de trabalho ao longo de todo o circuito desde a receção de citostáticos até à sua administração, com registo dos dados numa grelha normalizada construída para o efeito (anexo 3).

Como resultado do trabalho desenvolvido nesta fase foi possível concluir que nas 2 unidades hospitalares estudadas existiam circuitos diferentes para a circulação dos fármacos citostáticos, bem como práticas de trabalho diferentes. Como tal, os pontos de amostragem definidos para cada uma das unidades foi diferente entre si e diferentes do inicialmente previsto com base apenas em dados teóricos e nos resultados de outros estudos.

Adicionalmente, importa referir que alguns dos pontos de amostragem foram determinados apenas após observação direta da atividade de trabalho, demonstrando que esta é uma ferramenta indispensável em qualquer estudo que pretenda avaliar corretamente a exposição ambiental a agentes químicos em contexto ocupacional.

Deste modo, a informação obtida permitiu a definição dos pontos de amostragem a adotar para a recolha das amostras de superfície por “*wipe sampling*” (Tabela 1 e 2) e para a recolha de amostras de ar por amostragem ativa (bombas de amostragem com caudal de ar).

Tabela 1 - Postos de amostragem selecionados no Hospital A

Serviços	Superfície*
Preparação de Citostáticos	Antecamara dentro e pega do transfer
Preparação de Citostáticos	Camara de Fluxo Laminar Vertical - tabuleiro
Preparação de Citostáticos	Sala limpa maçaneta do transfer que dá para administração
Preparação de Citostáticos	Antecamara bancada de apoio
Preparação de Citostáticos	Antecamara carro inox
Preparação de Citostáticos	Chave armario de armazenamento de citotoxicos
Preparação de Citostáticos	Sala limpa bancada de apoio

Preparação de Citostáticos	Tabuleiro inox que leva os citotoxicos para administração
Preparação de Citostáticos	Antecamara pega do transfer
Preparação de Citostáticos	Armário de armazenamento de citotóxicos do gabinete da farmácia (prateleiras)
Administração de Citostáticos	Transfer
Administração de Citostáticos	Mesa de apoio
Administração de Citostáticos	Pega do transfer
Administração de Citostáticos	Mesa do registo
Administração de Citostáticos	Bomba infusora

*Em cada superfície realizaram-se várias amostras pelo método "wipe sampling"

No Hospital A foram identificados 15 pontos de amostragem que correspondiam a superfícies distintas e que estariam envolvidas no percurso que as drogas citostáticas realizavam nos 2 serviços (preparação e administração).

Tabela 2 - Postos de amostragem selecionados no Hospital B

Serviços	Superfície*
Preparação de Citostáticos	Administração luvas do lado dentro (apos recolha material no transfer)
Preparação de Citostáticos	Balança do guichet
Preparação de Citostáticos	Cadeira da Câmara de Fluxo Laminar Vertical
Preparação de Citostáticos	Tabuleiros inox
Preparação de Citostáticos	Puxador do guichet
Preparação de Citostáticos	Mesa de inox
Preparação de Citostáticos	Antecamara carro de apoio
Preparação de Citostáticos	Antecamara bancada
Preparação de Citostáticos	Cadeiras de preparação sala limpa
Preparação de Citostáticos	Armário prateleiras de armazenamento de citotóxicos
Preparação de Citostáticos	Corrimão da porta da sala de preparação (porta de acesso)
Preparação de Citostáticos	Mala de transporte dos citotoxicos
Preparação de Citostáticos	Calculadora da sala de apoio

Preparação de Citostáticos	Transfers de entrada e saída
Preparação de Citostáticos	Bancada da sala de apoio direto
Preparação de Citostáticos	Corrimão do armário refrigerado de armazenamento de citotoxícos
Preparação de Citostáticos	Sala de preparação - bancada de apoio
Preparação de Citostáticos	Sala de preparação de citotóxicos agitador
Preparação de Citostáticos	Corrimão da cadeira da sala de apoio direto
Preparação de Citostáticos	Teclado do computador da sala de apoio direto
Preparação de Citostáticos	Tabuleiros de inox onde se colocam os tratamentos
Preparação de Citostáticos	Câmara limpa mesa de apoio
Preparação de Citostáticos	Sala de preparação - carro inox
Preparação de Citostáticos	Puxador do armário de armazenamento de citostáticos
Preparação de Citostáticos	Bancada de trabalho
Preparação de Citostáticos	Câmara de Fluxo Laminar - Apoio braços
Preparação de Citostáticos	CFL - Apoio braços
Preparação de Citostáticos	Sala de validação. Maçanetas transfer
Preparação de Citostáticos	Sala de validação. bancada de trabalho
Preparação de Citostáticos	Sala de validação. Telefone
Preparação de Citostáticos	Sala de validação. Armário de armazenamento de citostáticos
Preparação de Citostáticos	Sala de validação. Secretária c/ computador
Preparação de Citostáticos	Bancada de mármore
Preparação de Citostáticos	Câmara limpa mesa de apoio
Administração de Citostáticos	Doseadora e suporte sala de tratamentos
Administração de Citostáticos	Bancada de apoio de terapêutica
Administração de Citostáticos	Cama - sala de tratamentos
Administração de Citostáticos	Administração luvas do lado dentro (após recolha material no transfer)
Administração de Citostáticos	Bomba infusora
Administração de Citostáticos	Cadeira de administração
Administração de Citostáticos	Zona de preparação de terapeutica - bancada de apoio
Administração de Citostáticos	Mesa de apoio informático
Administração de Citostáticos	Bomba doseadora. zona das boxes
Administração de Citostáticos	Carro de apoio da zona das boxes

Administração de Citostáticos	Carro de apoio da zona das boxes
Administração de Citostáticos	Suporte da bomba doseadora
Administração de Citostáticos	Bancada de apoio
Administração de Citostáticos	Mesa de apoio
Administração de Citostáticos	Mesa de preparação de terapêutica
Administração de Citostáticos	Banco mesa de registo
Administração de Citostáticos	Cadeira apos tratamento
Administração de Citostáticos	Cama - sala de tratamentos
Administração de Citostáticos	Mesa de registo
Administração de Citostáticos	Carro de apoio
Administração de Citostáticos	Carro de apoio plástico
Administração de Citostáticos	Embalagem exterior dos citostáticos (conforme chega da preparação)
Administração de Citostáticos	Interior de luvas após utilização
Administração de Citostáticos	Carro inox

*Em cada superfície realizaram-se várias amostras pelo método “*wipe sampling*”

No Hospital B foram identificados 58 pontos de amostragem que correspondiam a superfícies distintas e que estariam também envolvidas no percurso que as drogas citostáticas realizavam desde a sua preparação até à administração.

Ainda antes do início da avaliação ambiental analisou-se a situação de trabalho com o objetivo de decompor a atividade em acontecimentos distintos e sucessivos, permitindo a observação de detalhes e a identificação dos grupos de exposição. Assim, após observação direta da dinâmica de trabalho foram criados três grupos de exposição, correspondendo aos seguintes: Farmacêuticos, Técnicos de Farmácia e Enfermeiros.

2.3.2 Recolha de amostras de superfície e do ar e posterior processamento laboratorial

A recolha de amostras foi realizada em dois momentos distintos para cada Unidade Hospitalar, optando-se por dias distintos na semana e referidos pelos profissionais como dias representativos da atividade desenvolvida nos respetivos serviços.

Para proceder à recolha de amostras de superfície e após a identificação dos pontos críticos em matéria de contaminação, utilizou-se o método designado por “*wipe sampling*” (Nygren, 2006). Este método é considerado

standard e o mais adequado para monitorizar locais de trabalho com possível contaminação por citotóxicos (Hedmer et al., 2005; Schierl et al., 2009; Kiffmeyer et al., 2013).

O método consiste no seguinte: Utilização compressas de gaze de 10x10cm, embebidas em acetato de etilo para extrair os compostos existentes nas superfícies identificadas. As compressas foram posteriormente guardadas em caixas de Petri de vidro e armazenadas a -75°C até processamento.

No que concerne ao processamento destas amostras importa referir os seguintes passos: As gazes individuais foram colocadas em tubos Falcon™ de 50mL e imersos em 15mL duma solução de acetonitrilo: metanol: água (13: 19: 68, v:v:v). Extração sólido-líquido foi efetuada a temperatura ambiente (TA), durante 20min, num homogeneizador rotativo de rolos a cerca de 200rpm (Biomixer; Modelo KJ-YL-KJMR-II). Para minimizar efeitos da matriz, foram também extraídas gazes limpas e gazes contaminadas com padrões dos três citotóxicos em estudo.

Como não foi possível concentrar os extratos por evaporação de solvente devido a labilidade dos analitos (confirmado cromatograficamente), procedeu-se à filtração dos extratos brutos através de seringa com filtro de 0,2µm de diâmetro de poro. Os filtrados (500µL) foram depositados em vial de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (em Inglês: *High Performance Liquid Chromatography* – HPLC) e selados com tampa e septo por via mecânica. Devido à impossibilidade de concentrar as amostras e para minimizar ainda mais efeitos da matriz, as curvas de calibração foram efetuadas após extração de gazes limpas contaminadas com quantidades rigorosamente conhecidas de padrões de Paclitaxel™ (Taxol), 5-fluor-uracilo (5FU) e ciclofosfamida (CP). Este cuidado é justificado pelo facto do Taxol apresentar taxas de recuperação da ordem dos 65%. No entanto, o 5FU e a CP são extraídos da gaze na sua totalidade (recuperação de 100%).

Para o estudo da contaminação do ar ambiente optou-se por recorrer bombas de amostragem elétricas de baixo caudal (amostragem ativa). Estas bombas de amostragem foram colocadas em um elemento de cada grupo de exposição identificado e em cada deslocação realizada às unidades hospitalares.

As bombas de amostragem acompanharam as diversas movimentações que os trabalhadores realizaram durante o período de amostragem e que fazem parte da sua rotina diária. Em alguns momentos as bombas foram posicionadas num local fixo realizando uma amostragem estacionária por indisponibilidade dos profissionais envolvidos (realização de atividades que não permitiam a utilização das bombas de amostragem: por exemplo, grande proximidade do doente oncológico).

A opção por este recurso deveu-se ao facto de permitir associar a exposição à atividade do operador, estimar a exposição profissional por via inalatória e, ainda, identificar eventuais anomalias no funcionamento das Câmaras de Fluxo Laminar Vertical (CFLV) (Larson et al., 2003; Odraska et al., 2011).

Na presente investigação, o caudalímetro utilizado para a definição do caudal das bombas de amostragem foi sujeito a calibração interna em entidade própria (certificado em anexo 4). O caudal das bombas de amostragem foi verificado antes e após cada utilização. Foram assegurados caudais de recolha inferiores a 0,10 litros/minuto e foi recolhido por cada bomba de amostragem um volume total de ar inferior a 36 litros (National Institute for Occupational Safety and Health, 1994). Por cada amostra colhida foi utilizado um branco, tratando-se de material de retenção que sofreu as mesmas manipulações que o utilizado para as colheitas, transporte e conservação, com a única exceção de não ter sido colocado nas bombas de amostragem e, portanto, não terá sido exposto às drogas citotóxicas. O branco tem como objetivo controlar a qualidade do material de retenção (por adsorção), a manipulação posterior à amostragem e o procedimento analítico, assegurando a não existência de contaminações durante todo o processo.

Todas as amostras foram analisadas por HPLC por se tratar de um recurso possível de ser utilizado para analisar amostras de ar e superfície apenas com ligeiras adaptações. Adicionalmente, e tratando-se de um aspeto de grande relevância, permite a deteção de vários fármacos na mesma amostra (Larson et al., 2003; Turci et al., 2003).

As amostras em causa foram cromatografadas num HPLC-DAD Surveyor, Thermo-UNICAM. Método de padrão externo, com eluição isotérmica (TA) e isocrática, durante 16min. Fase móvel: acetoneitrilo: metanol: água (13: 19: 68, v:v:v) Fase estacionária: Hypersil GOLD, 5µm x 150mm x 4.6mm, com pré-coluna UNIGUARD). Integração dos cromatogramas efectuada pelo programa Xcalibur™ 2.0. Volume de injeção 100µL.

2.3.3 Doseamento dos Indicadores Biológicos de Efeito (I.B.E.) designadamente Teste dos Micronúcleos e Comet Assay

2.3.3.1 Ensaio dos micronúcleos por bloqueio da citocinese (Cytokinesis Block Micronucleus Assay – CBMN)

Foram colhidos 10 ml de sangue periférico de cada indivíduo para tubos Falcon de 15 ml com heparina (10U/ml de sangue) como agente anticoagulante. Posteriormente, realizou-se o isolamento dos linfócitos através de um gradiente de concentrações utilizando Ficoll-Paque Plus (Amersham Biosciences) e foram cultivados em meio RPMI suplementado com 10% de soro fetal bovino e antibióticos (50µg/ml de streptomina e 50U/ml de penicilina). A divisão dos linfócitos foi estimulada por um agente mitogénico (Fitohemaglutinina 10 µl/ml), sendo as células incubadas durante 44h na estufa a 37°C com 5% de CO₂. Após o período de estimulação, a

citocinese foi bloqueada utilizando um agente inibidor da polimerização dos filamentos de actina (citocalasina 6 µl/ml), que atuou durante 28h. Este mecanismo induz a mitose e inibe a citocinese, ficando as células com aparência binucleada. Finalmente, os linfócitos foram recolhidos e projetados em lâminas de vidro recorrendo a *cytospin* (Cyto-Tek® Sakura). As lâminas foram coradas com a técnica de May-Grünwald Giemsa (MGG), a qual utiliza como corantes as soluções de May-Grünwald, que cora o núcleo de azul e o citoplasma basófilo de rosa; e Giemsa que aumenta a coloração nuclear e a capacidade de demonstrar selectivamente determinadas estruturas celulares. A análise microscópica efetuou-se em MOC ZEISS Axioskop40, com óleo de imersão e ampliação 1000X, por um único observador, num total de 1000 células por cada indivíduo estudado.

2.3.3.2 Comet Assay

Depois dos linfócitos terem sido isolados para a realização do ensaio de CBMN, 1 mL dessa suspensão foi novamente centrifugado e ressuspenso em solução de criopreservação (90% v/v soro fetal bovino e 10% v/v DMSO), tendo as amostras sido colocadas imediatamente em gelo seco e, posteriormente alvo de um processo de congelação lenta, durante o armazenamento em arca frigorífica a -80°C. Aquando a experiência propriamente dita do *comet assay*, as amostras foram descongeladas em banho-maria a 37°C, rapidamente homogenizadas e ressuspendidas em PBS em volumes iguais. Foi realizada uma centrifugação a 1500 rpm a 4°C durante 5 minutos. As células foram ressuspendidas em PBS e feita a sua contagem através de hemocítmetro e microscópio invertido (Zeiss Axiovert 40 CFL, ebq 100 isolated). Foi retirada de cada amostra 30 µl de células em suspensão e adicionadas 140 µl de agarose de baixo ponto de fusão. Foram colocados 70 µl desta mistura em dois locais das lâminas de vidro previamente adesivadas com agarose normal a 1%. Após as lâminas estarem a 4°C e as lamelas foram removidas, foram colocadas em solução de lise (2.5M NaCl, 0.1M EDTA, 10mM Tris, 1% Triton X-100, pH 10) a 4°C no mínimo durante 1h. Após lise, as lâminas são colocadas na solução de electroforese (10M NaOH, 0.5 EDTA) durante 40 minutos. Foi realizada electroforese na mesma solução com duração de 20 minutos a 20V. As lâminas foram lavadas em PBS, água destilada e etanol absoluto e secas ao ar. Aquando a visualização, as lâminas foram coradas com DAPI 1 µg/ml e montadas com lamelas 22 x 22 mm em cada gel. Foram visualizadas 150 células por indivíduo em microscópio de fluorescência (Zeiss Axio Scope A1, HXP 120C) com recurso ao *software Comet Assay IV* da *Perceptive Instruments*®.

2.3.4 Proposta de programa de prevenção dos riscos profissionais dirigido a cada Unidade Hospitalar alvo do estudo

A partir das visitas às unidades hospitalares realizados no âmbito da atividade 1 (Análise preliminar das condições de trabalho nestes locais por observação direta) identificaram-se as particularidades de cada uma destas unidades, adaptando os modelos formativos e normas ISOPP a cada grupo de formação.

Em traços gerais o módulo formativo, a realizar durante uma manhã em cada unidade hospitalar, consiste em:

- Revisão teórica de conceitos (45 min.);
- Apresentação e discussão dos resultados do estudo (45 min.);
- Apresentação e discussão de propostas corretivas (45 min.).

Em caso de necessidade, encontra-se prevista a realização de formação prática complementar no manuseamento de fármacos citotóxicas a realizar nas instalações da ESTeSL-IPL devidamente acompanhadas por docentes desta instituição.

2.4 Considerações éticas e legais

O estudo foi previamente presente ao Conselho de Administração das Unidades Hospitalares e Direção dos Serviços onde se desenvolveu. Igualmente, a Comissão de Ética das Unidades Hospitalares em causa foi envolvida no processo tendo dado parecer positivo. Os Serviços de Saúde Ocupacional foram também envolvidos em todo o processo servindo de interlocutores nos contactos realizados.

Todos os indivíduos que participaram foram informados dos objetivos do estudo, sendo explicado que tinham a possibilidade de não participar. Para o efeito foi elaborado e preenchido consentimento informado (em anexo 5) para recolha do material biológico proposto (sangue).

Os resultados obtidos serão facultados às Unidades Hospitalares na forma de relatório técnico onde constam os resultados das monitorizações ambientais e as propostas de medidas de eliminação e/ou controlo do risco.

3. Resultados

3.1 Contaminação ambiental

No total, recolheram-se 348 amostras das superfícies dos serviços e 20 amostras de ar pelos métodos de amostragem explanados anteriormente (Tabela 3).

Igualmente foram consideradas cerca de 30 brancos com o objetivo de assegurar que não ocorria contaminação durante a manipulação dos materiais utilizados no percurso para as Unidades Hospitalares e, posteriormente, para o laboratório. Todos os brancos considerados apresentaram resultados nulos em matéria de contaminação.

Tabela 3 - Descritivo das amostras realizadas nas unidades hospitalares estudadas

Unidade Hospitalar	Superfícies	Ar	Totais
Unidade Hospitalar A	70	6	76
Unidade Hospitalar B	278	14	292
<i>Totais</i>	348	20	368

3.1.1 Superfícies

No total das 348 amostras de superfícies consideradas 121 (34,77%) apresentaram contaminação por um ou mais dos fármacos analisados. Com maior detalhe, no Hospital A das 70 amostras analisadas 22 (31,43%) apresentaram contaminação. No Hospital B, das 278 amostras 99 (35,61%) apresentaram contaminação.

Importa ainda referir que das 70 amostras recolhidas do Hospital A, 13 (18,57%) apresentaram contaminação por mais do que um fármaco. No caso do Hospital B, apresentaram contaminação por mais do que um fármaco das 15 (5,39%) das 278 amostras recolhidas.

No que concerne ao Hospital B, e porque a Farmácia Hospitalar onde decorre a preparação dos citostáticos está localizada num espaço físico diferente da zona de administração, optou-se por recolher amostras diferenciadas no sentido de perceber a origem da contaminação das superfícies. Assim, as amostragens realizadas às embalagens dos citostáticos após preparação e que chegam à administração (n=5) apresentaram todas contaminações. Igualmente, a mala de transporte que é utilizada para transportar as preparações de quimioterapia da Farmácia Hospitalar para os serviços de administração da quimioterapia também apresentou contaminação (n=1).

Pretendeu-se também conhecer se ocorria contaminação nos armários onde eram armazenadas as drogas citotóxicas nos Serviços de Farmácia. Nas 6 amostras recolhidas nas prateleiras e portas dos armários das 2 Unidades Hospitalares foi possível detectar contaminação por uma ou mais drogas.

Em relação ao Equipamento de Protecção Individual utilizado (luvas) pretendeu-se conhecer se este apresentava contaminação no seu interior após utilização. Mais uma vez, nas 10 amostras recolhidas no Hospital B na zona de administração foi possível detetar contaminação em 5 amostras correspondendo ao lado interior das luvas após utilização.

Outro dado de relevo terá sido o facto de se ter encontrado contaminação em superfícies que não são manuseados diretamente citotóxicos. Como exemplo pode-se citar o factor de se ter encontrado contaminação em telefones, cadeiras, bancadas de apoio e mesas de registo. Estas superfícies são, normalmente, manipuladas sem a utilização de luvas de protecção.

Os resultados detalhados são apresentados por unidade hospitalar e por citotóxico estudado (5-fluoracilo, taxol e ciclofosfamida) apresentando em todos os casos um maior número de amostras contaminadas nas zonas de administração dos citostáticos (da Tabela 4 à 9).

Hospital A

Tabela 4 - Amostras de superfície contaminadas com 5FU

5FU	n=	70		Preparação	n=	42		Administração	n=	28	
	>LOQ=	17	24%		>LOQ=	5	12%		>LOQ=	12	43%
Vestígios	LOD- LOQ=	13	19%	Vestígios	LOD- LOQ=	7	17%	Vestígios	LOD- LOQ=	6	21%
	ND=	40	57%		ND=	30	71%		ND=	10	36%
			100%	Média±desvio padrão	46,2 ± 32,6		100%	Média±desvio padrão	16,4 ± 12,32		100%

*LOD=300ng/LOQ=1000ng

*Resultados de contaminação em ng.cm⁻²

Das 70 amostras analisadas do Hospital A, 17 amostras (24%) apresentaram contaminação por 5FU.

Tabela 5 – Amostras de superfície contaminadas com taxol

Taxol	n=	64		Preparação	n=	36		Administração	n=	28	
	>LOQ=	13	20%		>LOQ=	3	8%		>LOQ=	10	36%
Vestígios	LOD- LOQ=	1	2%	Vestígios	LOD-LOQ=	0	0%	Vestígios	LOD-LOQ=	1	4%
	ND=	50	78%		ND=	33	92%		ND=	17	61%
			100%	Média+desvio padrão	13,76±1,27		100%	Média+desvio padrão	11,85± 4,04		100%

*LOD=16,7ng/LOQ=50ng

*Resultados de contaminação em ng.cm⁻²

No caso do Taxol, 20 % (13) das amostras apresentaram contaminação de um total de 64 amostras.

Tabela 6 – Amostras de superfície contaminadas com ciclofosfamida

Ciclofosfamida	n=	64		Preparação	n=	36		Administração	n=	28	
	>LOQ=	1	2%		>LO Q=	0	0%		>LO Q=	1	4%
Vestígios	LOD- LOQ=	5	8%	Vestígios	LOD- LOQ =	2	6%	Vestígios	LOD - LOQ =	3	11%
	ND=	58	91%		ND=	34	94 %		ND=	24	86%
			100 %	Média+desvio padrão	+++		10 0%	Média+desvio padrão	+++		100 %

*LOD=10µg/LOQ=30µg

*Resultados de contaminação em ng.cm⁻²

+++ Não foi possível quantificar

Hospital B

Apenas 1 amostra apresentou contaminação por ciclofosfamida num total de 64 amostras analisadas.

Tabela 7 – Amostras de superfície contaminadas com 5FU

5FU	n=	278		Preparação	n=	173		Administração	n=	105	
	>LOQ=	22	8%		>LOQ=	8	5%		>LOQ=	13	12%
Vestígios	LOD- LOQ=	81	29%	Vestígios	LOD- LOQ=	63	36%	Vestígios	LOD- LOQ=	19	18%
	ND=	175	63%		ND=	102	59%		ND=	73	70%
			100%	Média±desvio padrão	16,58 ± 5,1		100 %	Média±desvio padrão	17,27 ± 6,27		100 %

*LOD=300ng/LOQ=1000ng

*Resultados de contaminação em ng.cm⁻²

No caso do Hospital B, e para o 5FU apenas 8% das amostras apresentaram contaminação de um total de 278 amostras analisadas.

Tabela 8 – Amostras de superfície contaminadas com Taxol

Taxol	n=	256		Preparação	n=	173		Administração	n=	105	
	>LOQ=	77	30%		>LO Q=	27	16 %		>LOQ =	50	48%
Vestígios	LOD- LOQ=	0	0%	Vestígios	LOD - LOQ =	0	0%	Vestígios	LOD- LOQ=	0	0%
	ND=	179	70%		ND=	146	84 %		ND=	55	52%
			100%	Média±desvio padrão	20,3 2± 2,87		10 0%	Média±desvio padrão	67,95 ±108, 78		100%

*LOD=16,7ng/LOQ=50ng

*Resultados de contaminação em ng.cm⁻²

O taxol apresentou 77 (30%) amostras com contaminação num total de 256 amostras analisadas.

Tabela 9 – Amostras de superfície contaminadas com ciclofosfamida

Ciclofosfamida	n=	256		Preparação	n=	151		Administração	n=	105	
	>LOQ =	16	6%		>LOQ =	8	5%		>LOQ =	9	9%
Vestígios	LOD- LOQ=	30	12%	Vestígios	LOD- LOQ=	19	13%	Vestígios	LOD- LOQ=	17	16%
	ND=	210	82%		ND=	124	82%		ND=	79	75%
			100%	Média+desv io padrão	4,05± 7,05		100%	Média+desvio padrão	0,97± 0,82		100%

*LOD=10µg/LOQ=30µg

Resultados de contaminação em ng.cm⁻²

No caso da ciclofosfamida, 6% (16) das amostras apresentaram contaminação num total de 256 amostras analisadas.

3.2 Indicadores Biológicos de Efeito

No que concerne aos biomarcadores de efeito estudados, foi aplicado o ensaio dos micronúcleos por bloqueio da citocinese e o *comet assay* ao grupos de trabalhadores e de controlo.

Através da aplicação de um questionário estruturado (anexo 6) foram obtidos dados referentes ao género, idade, hábitos tabágicos e consumo de álcool e, no caso do grupo dos casos, os anos de atividade (Tabela 10).

Para o ensaio dos micronúcleos foram constituídos dois grupos: 46 indivíduos em que a sua atividade profissional envolve a preparação/manipulação de citotóxicos (grupo dos casos) e 111 indivíduos sem qualquer contacto – profissional ou pessoal – com citotóxicos (grupo de controlo).

Tabela 10 - Características dos grupos estudados para aplicação do Teste dos MN

	Grupo dos casos	Grupo de controlo
Total de indivíduos em cada grupo	46	111
Género		
Feminino	40 (87,0%)	54 (48,6%)
Masculino	6 (13,0%)	57 (51,4%)
Idade		
(média ±desvio-padrão, em anos)	33,60±8,31	34,29±9,22
Intervalo	24 - 58	20 - 61
Anos de atividade		
(média ±desvio-padrão, em anos)	6,01	_____
Intervalo	0,17 - 30	_____
Hábitos tabágicos		
Não fumador	43 (93,5%)	75 (67,6%)
Fumador	3 (6,5%)	36 (32,4%)
Hábitos alcoólicos		
Não consome	35 (76,1%)	45 (40,5%)
Consome	11 (26,2%)	66 (59,5%)

No que diz respeito ao *comet assay* foram constituídos dois grupos: 46 indivíduos em que a sua atividade profissional envolvia a preparação/manipulação de citotóxicos (grupo dos casos) e 43 indivíduos sem qualquer contacto – profissional ou pessoal – com citotóxicos (grupo de controlo).

Tabela 11 - Características dos grupos estudados para aplicação do comet assay

	Grupo dos casos	Grupo de controlo
Total de indivíduos em cada grupo	46	43
Género		
Feminino	40 (87,0%)	31 (72,09%)
Masculino	6 (13,0%)	12 (27,91%)
Idade		
(média \pm desvio-padrão, em anos)	33,60 \pm 8,31	39,14 \pm 9,71
Intervalo	24 - 58	20 - 61
Anos de atividade		
(média \pm desvio-padrão, em anos)	6,01	_____
Intervalo	0,17 - 30	_____
Hábitos tabágicos		
Não fumador	43 (93,5%)	33 (76,74%)
Fumador	3 (6,5%)	10 (23,26%)
Hábitos alcoólicos		
Não consome	35 (76,1%)	31 (72,09%)
Consome	11 (26,2%)	12 (27,91%)

3.2.1 Ensaio dos Micronúcleos

Após aplicação do ensaio dos micronúcleos por bloqueio da citocinese verificou-se que os indivíduos expostos a citostáticos apresentaram um aumento estatisticamente significativo da média de micronúcleos (9,67 \pm 1,377) comparativamente com os não expostos (2,11 \pm 0,310), demonstrando que apresentam maior dano no genoma (Tabela 12).

Tabela 12 - Estatística descritiva das médias de MN em linfócitos nos grupos estudados (média ± erro médio, intervalo e valor p do teste Mann-Whitney)

	Média, Micronúcleos ±S.E. (intervalo)
Grupo de Controlos	2,11±0,310 (0-15)
Grupo de Casos	9,67±1,377 (1-58)
p-value	<0.001

3.2.2 Comet Assay

Após realização da técnica do comet assay verificou-se que os indivíduos expostos a citostáticos apresentaram uma maior % DNA na cauda média (15,18±1,40 vs 12,00±1,30) e “tail moment” média (9,15±1,08 vs 6,86±0,92) nos expostos comparativamente com os não expostos, demonstrando que apresentam maior dano no genoma (Tabela 13), embora não significativo (p>0,05).

Tabela 13 - Estatística descritiva das médias da % DNA na cauda dos cometas e no “Tail moment” nos linfócitos nos grupos estudados (média ± erro médio, intervalo e valor p do teste Mann-Whitney)

	Média, % DNA na cauda ± Erro-Médio (intervalo)	Média, Tail moment ± Erro- Médio (intervalo)
Grupo de Controlos	12,00±1,30 (2,48–30,43)	6,86±0,92 (0,85-22,36)
Grupo de Casos	15,18±1,40 (1,79 – 44,51)	9,15±1,08 (0,85-40,44)
Valor p	0,92	0,058

4. Discussão

Estudos desenvolvidos num determinado ambiente ocupacional e com um determinado grupo de profissionais, com as suas características biológicas e hábitos de trabalho próprios, não são facilmente extrapoláveis para outros contextos ocupacionais. Na presente investigação foi tida em conta cada situação real de trabalho. Iniciou-se o estudo com a observação da atividade real de trabalho, com o objetivo de a decompor em acontecimentos distintos e sucessivos, procurando identificar todos os detalhes envolvidos, designadamente no que respeita às variáveis humanas, ambientais, técnicas e organizacionais que contribuíssem para a exposição aos agentes químicos em estudo.

Foi, assim, possível identificar os pontos críticos em matéria de contaminação de superfícies o que permitiu definir uma estratégia de amostragem ambiental adequada para o alcance dos objetivos do estudo em cada situação concreta. Outros estudos desenvolvidos recentemente têm recorrido também à observação direta da atividade como forma de identificar os momentos críticos em matéria de exposição (Viegas e Prista, 2012) e esta mostrou ser uma ferramenta fundamental não apenas para a definição da estratégia de avaliação ambiental mas, igualmente, para a posterior definição de medidas de controlo da exposição.

Este estudo utilizou como agentes químicos indicativos do grau de contaminação de superfícies 3 drogas citotóxicas distintas escolhidas com base em informação previamente recolhida sobre as drogas mais utilizadas e na possibilidade analítica para as detetar. Outros estudos têm optado pela mesma metodologia, utilizando como agentes químicos indicativos 2 das drogas que estudámos, nomeadamente a ciclofosfamida (Larson et al., 2003; Mason et al., 2005; Castiglia et al., 2008; Hedmer et al., 2003, 2005, 2008; Kopp et al., 2013) e o 5-fluor-uracilo (Larson et al., 2003; Castiglia et al., 2008; Schierl et al., 2009; Kopp et al., 2013). O paclitaxel, a terceira droga citotóxica incluída no presente estudo, tem também sido alvo de alguns estudos embora de forma menos frequente (Larson et al., 2003).

A análise realizada às amostras de superfícies demonstrou que cerca de 35% das mesmas apresentava contaminação por uma ou mais drogas citotóxicas. Na literatura encontramos grande variabilidade nos valores obtidos para a percentagem de amostras positivas para contaminação por citostáticos, o que ilustra bem a dificuldade já referida de utilizar dados obtidos numa determinada situação de trabalho em contextos ocupacionais diferentes. As diferenças podem adicionalmente estar relacionadas com os métodos analíticos utilizados para detetar a contaminação: estudos utilizando métodos mais sensíveis, como o desenvolvido na Alemanha por Kopp e colaboradores (Kopp et al., 2013), revelam maior taxa de positividade (neste caso 60%).

Outro aspeto relevante que poderá explicar esta diferença é o facto de a presente investigação não ter equacionado o estudo da contaminação do pavimento dos serviços conforme realizado em vários estudos (Hedmer et al., 2008; Castiglia et al., 2008; Kopp et al., 2013), por considerar-se que o contacto e a consequente exposição dos trabalhadores através desta superfície seriam reduzidos. Ao invés optou-se por estudar outras superfícies onde o contacto manual ocorria frequentemente, conforme identificado pela observação direta da atividade, designadamente, telefones, mesas de registo, cadeiras e bancadas de apoio entre outros.

Este estudo obteve um maior número de amostras contaminadas para todas as drogas na zona de administração comparativamente com a zona de preparação de citotóxicos. No entanto e, em consonância com outros estudos (Castiglia et al., 2005; Fransman et al., 2007; Connor et al., 2010) obtiveram-se níveis mais elevados de contaminação nas amostras da zona de preparação em relação com as amostras colhidas na zona de administração. Tais achados podem ser explicados em parte pelos diferentes procedimentos de trabalho definidos e adotados em cada zona. Na zona de preparação a manipulação de drogas segue procedimentos mais estritos, controlados e definidos por escrito o que explica o menor número de amostras contaminadas, mas são utilizadas drogas puras ou em elevada concentração na preparação das misturas, explicando os elevados níveis de fármaco encontrados nas amostras efetivamente contaminadas. Também as diferentes medidas de proteção coletiva existentes em cada local podem contribuir para explicar os achados.

O achado de contaminação de equipamentos de proteção individual é extremamente relevante em termos de saúde dos profissionais, uma vez que diversos estudos têm demonstrado a permeabilidade das luvas de proteção aos citostáticos (Fransman et al., 2004, 2007; Wallemacq et al., 2006). Esta permeabilidade foi demonstrada também por este estudo, em que 5 das 10 amostras realizadas nas luvas apresentaram contaminação por uma ou mais drogas no lado interior após utilização.

Os resultados obtidos nos armários de armazenamento das drogas localizados nas zonas de preparação parecem indicar contaminação proveniente das embalagens dado não existir qualquer contacto direto com drogas a serem manipuladas e a serem administradas no local em questão. Tal está de acordo com o estudo desenvolvido por Brouwers e colegas, em 7 farmácias hospitalares holandesas, no qual foi detetada contaminação em prateleiras das zonas de armazenamento (Brouwers et al., 2007) e com o estudo de Favier e colegas, onde foi detetada contaminação da superfície exterior das embalagens de citotóxicos, previamente à abertura das mesmas, sugerido a possibilidade de exposição por via dérmica durante o desembalamento e armazenamento (Favier et al., 2005).

Também as embalagens de citotóxicos após preparação e as malas de transporte apresentaram no presente estudo contaminação, e em particular no Hospital B. Esta contaminação julga-se poder ocorrer por dois tipos de

fatores: a) as luvas utilizadas durante a manipulação não serem logo removidas, levando à contaminação das embalagens e das caixas de transporte; b) procedimentos de limpeza incorretos (Castiglia et al., 2008). Este achado poderá indicar que outros grupos profissionais, além dos estudados, estão expostos ocupacionalmente a citotóxicos. É o caso dos auxiliares de ação médica, responsáveis pelo transporte das drogas citotóxicas após preparação para os serviços onde serão administradas.

Procedimentos de limpeza incorretos poderão também contribuir para explicar o facto das amostras apresentarem contaminação por drogas não relacionadas com o que estava a ser preparado e/ou administrado nos dias selecionados para realizar a amostragem ambiental.

A avaliação do risco tem um papel fundamental e condutor de toda a intervenção da Saúde Ocupacional por disponibilizar informações que permitem definir e fundamentar as prioridades da intervenção, possibilitando a melhor aplicação para os recursos (normalmente escassos) disponíveis.

No caso da exposição a agentes químicos, a avaliação dos riscos exige o conhecimento das especificidades do agente químico em estudo, designadamente as suas propriedades e características, a sua capacidade para produzir efeitos adversos no organismo (toxicidade), o modo como interage com o organismo (toxicocinética e toxicodinâmica), a correspondência entre os níveis absorvidos e os efeitos determinados nos indivíduos expostos (relações dose-resposta e dose-efeito). Implica, igualmente, a caracterização qualitativa e quantitativa da forma, natureza e dimensão do contacto com o agente químico (Read, 2000; IPCS, 1999, citado por Prista e Uva, 2003; Greim e Snyder, 2008, Viegas, 2012).

Importa, contudo, realçar, no contexto da Saúde Ocupacional, a pertinência de conhecer as atividades mais críticas em cada posto de trabalho, designadamente para uma adequada definição de prioridades de intervenção e para a identificação das medidas técnicas e/ou organizacionais pertinentes, com vista a eliminar ou pelo menos minimizar a exposição (Viegas e Prista, 2010; Viegas, 2012).

E este conhecimento só é adequadamente proporcionado e adquirível com a aplicação da metodologia preconizada no presente estudo, designadamente no que respeita à necessidade de se efetuar uma análise (ergonómica) do trabalho e de se utilizarem os valores de contaminação das superfícies para o estudo da exposição.

No caso concreto dos agentes citostáticos, não existindo valores limite de exposição para substâncias cancerígenas, em particular as que atuam por mecanismos de genotoxicidade, os investimentos e medidas preventivas deverão ser no sentido de que a contaminação ambiental seja tão baixa quanto possível (*As Low as Reasonably Achievable* – ALARA) (Uva, 2006). Deste modo a contaminação das superfícies representa um risco inaceitável pela gravidade dos efeitos possíveis de ocorrerem. Em teoria, os locais de trabalho não devem

apresentar qualquer grau de contaminação por este tipo de fármacos (Castiglia et al., 2008). Os resultados deste estudo, bem como os de estudos semelhantes conduzidos noutros países, revelam que este objetivo está longe de ser atingido.

No que concerne à avaliação da genotoxicidade, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre as médias dos MN nos profissionais expostos a citostáticos, comparativamente com o grupo controlo. Estes resultados estão em sintonia com os obtidos em outros estudos realizados (Cornetta et al., 2008 e Deng et al., 2005), que reportaram igualmente um aumento dos MN neste grupo de indivíduos.

Relativamente aos resultados obtidos com a aplicação do *comet assay*, ambos os parâmetros analisados – % DNA na cauda e “Tail moment”, apresentaram resultados superiores nos expostos, no entanto, estes resultados não foram estatisticamente significativos. Tal aconteceu também nalguns estudos publicados por outros autores, nomeadamente Ursini et al. (2006), que reportaram a ausência de diferenças apreciáveis entre os trabalhadores expostos e o grupo controlo, e Sasaki e colaboradores (2008), que não obtiveram diferenças significativas entre enfermeiros que manipulam antineoplásicos e controlos para o parâmetro estudado – “tail moment”.

Outros estudos, no entanto, têm revelado diferenças significativas. Dois estudos mais antigos desenvolvidos por Kopjar e Garaj-Vrhovac (2001) e por Ündeger e colaboradores (1999) verificaram um aumento ligeiramente significativo do dano de DNA medido pelos mesmos dois parâmetros estudados na presente investigação através do *comet assay*. O estudo mais recente, de Cornetta e colaboradores (2008) obteve resultados estatisticamente significativos tanto para os MN como para o *comet assay*. Após um primeiro estudo positivo para ambos os biomarcadores referidos, MN e *comet assay*, Maluf e colaboradores realizaram um estudo de *follow-up* (Maluf et al., 2000) em que verificaram que, após 4 anos, não existiam já diferenças significativas na frequência de MN entre expostos e não expostos, enquanto que no *comet assay* essas diferenças permaneciam significativas, o que se explicaria de acordo com os autores pela maior sensibilidade deste último método.

Vários dos resultados do presente estudo têm significativo impacto e devem ser considerados no planeamento de ações preventivas. A análise da atividade real de trabalho permitiu concluir que nas 2 unidades hospitalares estudadas existiam circuitos diferentes para a circulação dos fármacos citostáticos, bem como práticas de trabalho diferentes, factos que devem ser tidos em conta nos programas de prevenção, necessariamente diferentes, a implementar em cada unidade hospitalar.

Deste modo, e a partir das visitas realizadas às unidades hospitalares no âmbito da atividade 1 (análise preliminar das condições de trabalho nestes locais por observação direta) identificaram-se as particularidades de cada uma destas unidades, adaptando os modelos formativos e normas ISOPP a cada grupo de formação.

Em traços gerais o módulo formativo, a realizar em cada unidade hospitalar, consiste numa revisão teórica de conceitos (45 min.); Apresentação e discussão dos resultados do estudo (45 min.) terminando com apresentação e discussão de propostas corretivas (45 min.). Adicionalmente, é recomendado que os programas de formação sejam repetidos a cada 2-3 anos e sempre que existam modificações de relevância nas práticas instituídas (ISOPP Standards of Practice).

A par da realização da formação teórica pode ser ainda realizada formação prática complementar no manuseamento de fármacos citotóxicas a realizar na instituição ou nas instalações da Escola Superior de Tecnologia da Saúde devidamente acompanhada por docentes desta instituição.

O programa detalhado deve abordar os seguintes conteúdos:

A – Revisão Teórica de Conceitos

1. Exposição profissional a medicamentos citotóxicos: riscos para a saúde associados e principais vias de exposição.
2. Farmacologia básica dos agentes citotóxicos.
3. Classificação IARC (International Agency for Research on Cancer).
4. Hierarquização das medidas de proteção.
5. Uso do Equipamento de Proteção Coletiva e Individual.
6. Técnica Asséptica.
7. Dispositivos de contenção e barreiras.
8. Derrames de citotóxicos e exposição acidental.
9. Eliminação dos resíduos.

B – Apresentação e discussão dos resultados do estudo efetuado.

1. Contaminação ambiental por área de atividade (Preparação e Administração de Citostáticos).

C – Apresentação e discussão de propostas corretivas adaptadas aos resultados de cada instituição

1. Medidas preventivas nas diferentes fases de manipulação de medicamentos citotóxicos: receção, transporte e armazenamento; manipulação propriamente dita; administração; eliminação de resíduos; eliminação de excretas.
2. Manutenção e monitorização dos equipamentos de trabalho.
3. Procedimentos de limpeza e descontaminação: instalações, equipamentos e preparações.
4. Avaliação e Gestão do risco.

5. Principais Conclusões

O estudo permitiu caracterizar a contaminação das superfícies por citotóxicos nas zonas de preparação e administração em 2 Unidades Hospitalares Portuguesas. A contaminação observada poderá conduzir à exposição por via dérmica, dado ocorrer em algumas superfícies manuseadas sem a utilização do equipamento de proteção individual e, ainda, por o equipamento não garantir a proteção completa.

A combinação dos testes de genotoxicidade MN e comet assay, continua a ser a indicada como a melhor combinação de métodos para a biomonitorização de populações expostas de forma crónica a agentes genotóxicos. A sua aplicação na presente investigação permitiu efetivamente identificar diferenças nos trabalhadores e no grupo de controlo, indiciando possíveis efeitos para a saúde relacionados com a atividade profissional estudada.

Assim, e como principal conclusão, os resultados obtidos nas 2 Unidades Hospitalares demonstram a possibilidade de ocorrer exposição profissional por via dérmica a drogas citostáticas nos serviços de preparação e administração e de se poderem observar efeitos para a saúde dos trabalhadores relacionados com essa exposição.

6. Produção científica realizada

As ações desenvolvidas permitiram a divulgação científica das metodologias adoptadas e de alguns dos resultados obtidos (Tabela 14). Prevê-se a curto prazo continuar a divulgação dos achados nos suportes científicos mais adequados.

Tabela 14 - Descrição sumária da produção científica realizada até ao momento

Designação	Local	Data	Ação	Título	Autores
ICOETOX2013	Porto	16 e 17/9	Comunicação oral	Assessment of genotoxic effects in Nurses handling cytostatics drugs.	Ladeira, C., Viegas, S., Carolino, E., Gomes, M.C., Brito.
ICOETOX2013	Porto	16 e 17/9	Poster	“Surfaces contamination with antineoplastic drugs in two Portuguese Hospitals.”	Susana Viegas, Mário Gomes e Mário Pádua
10º Encontro de Saúde Ocupacional em Hospitais e outros Estabeleciment os de Saúde	Hotel Riviera	6/4 de 2013	Comunicação Oral	“Efeitos sobre a saúde resultantes da exposição profissional a citostáticos”	João Prista
10º Encontro de Saúde Ocupacional em Hospitais e outros Estabeleciment os de Saúde	Hotel Riviera	6/4 de 2013	Comunicação Oral	“Métodos analíticos quantitativos de controlo ambiental de agentes citostáticos: interesse e limitações”	Susana Viegas

10º Encontro de Saúde Ocupacional em Hospitais e outros Estabelecimentos de Saúde	Hotel Riviera	6/4 de 2013	Comunicação Oral	“Testes de monitorização biológica de exposição e testes citogenéticos de efeito: disponibilidade e aplicações”	Alexandra Suspiro
Revista Portuguesa de Saúde Pública	Periódico nacional	2012	Artigo	“Exposição ocupacional a citostáticos e efeitos sobre a saúde – Artigo de revisão”	Alexandra Suspiro e João Prista
International Symposium on Oncology Pharmacy Practice 2012 on in, Australia	Melbourne	9 a 11/5 de 2012	Comunicação oral	"Written procedures and work activity in a hospital oncology pharmacy unit: an evaluation using ISOPP Audit Tool and direct observation"	Sara Gato e Alexandra Suspiro
Toxicology Letters	Periódico internacional		Artigo	Biomarkers of occupational exposure to anticancer agents: A minireview	Alexandra Suspiro e João Prista
International Congress on Environmental Health 2012	ESTeSL	29/5 a 1/6 de 2012	Poster	“Surface contamination by antineoplastic drugs: the importance of studying the work activity using an ergonomic approach	Alexandra Suspiro, Sara Gato, Susana Viegas e João Prista

				in identifying adequate sampling points”	
International Congress on Environmental Health 2012	ESTeSL	29/5 a 1/6 de 2012	Poster	“Inhalation exposure to cytostatic drugs – sampling techniques and analytical methods”	Estudantes do Curso de Licenciatura em Saúde Ambiental e Susana Viegas

Referências Bibliográficas

Brouwers EEM, Huitema ADR, Bakker EN, Douma JW, Schimmel KJ, Van Weringh G, et al. Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007;80:698–9.

Burgaz S, Karahalil B, Canli Z, Terzioglu F, Ancel G, Anzion RB, et al. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum Exp Toxicol*. 2002; 21:129 – 35.

Cavallo D, Ursini CL, Omodeo-Salé E, Iavicoli S. Micronucleous induction and FISH analysis in buccal cells and lymphocytes of nurses administering antineoplastic drugs. *Mutat Res*. 2007;628: 11–8.

Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Francesco AP, Giglio M, Rubino FM, et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat Res*. 2005; 587: 45–51.

Connor TH, DeBord G, Pretty JR, Oliver MS, Roth TSH, Lees PS, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *JOEM*. 2010; 52: 1019–27.

Cornetta T, Padua L, Testa A, Ievoli E, Festa F, Tranfo G, Baccelliere L, Cozzi R. Molecular biomonitoring of a population of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutat Res*. 2008; 638: 75 – 82.

Deng H, Lou J, Zhang M, Wei W, Lifen J, Shijiec C, et al. Detecting the cytogenetic effects in workers occupationally exposed to vincristine with four genetic tests. *Mutat Res*. 2006; 599: 152–9.

Deng H, Zhang M, He J, Wu W, Jin Z, Zheng W, et al. Investigating genetic damage in workers occupationally exposed to methotrexate using three genetic endpoints. *Mutagenesis*. 2005; 20: 351–7.

Favier B, Gilles L, Latour JF, Desage M, Giammarile F. Contamination of syringe plunger during the sampling of cyclophosphamide solutions. *J Oncol Pharm Pract*. 2005;11:1–5.

Fransman W, Huizer D, Turk J, Kromhout H. Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007;80:396–403.

Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, De Kort W, Kromhout H, Heederik D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. *Epidemiology*. 2007; 18: 112–9.

Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study. *Ann Occup Hyg.* 2004;48:237–44.

Hedmer M, Georgiadi A, Bremberg ER, et al. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Ann Occup Hyg.* 2005;49: 629–37.

Hessel H, Radon K, Pethran A, Maisch B, Gröbmair S, Stter I, et al. The genotoxic risk of hospital, pharmacy and medical personnel occupationally exposed to cytostatic drugs – evaluation by the micronucleus assay. *Mutat Res.* 2001;497: 101–9.

Izdes S, Sardas S, Kadioglu E, Kaymak E, Ozcagli E. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to anesthetic gases or antineoplastic drugs by the comet assay. *J Occup Health.* 2009; 51: 283–6.

Jakab MG, Major J, Tompa A. Follow up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J Toxicol Environ Health.* 2011; 62:307–18.

Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, et al., Application and Assessment of a Regular Environmental Monitoring of the Antineoplastic Drug Contamination Level in Pharmacies - The MEWIP Project *Ann. Occup. Hyg.* 2013; 57(4):444–455.

Kopjar N, Garaj-Vrohac V. Application of the alkaline comet assay in human biomonitoring for genotoxicity: a study on Croatian medical personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis.* 2001; 16: 71–8.

Kopjar N, Kasuba V, Rozgaj R, Zeljezic M, Ramic S, Pavlica V, et al. The genotoxic risk in health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs – a comprehensive evaluation by the SCE assay. *J Environ Sci Health.* 2009; 44 : 462–79.

Larson R R, Khazaeli M B, and Dillon HK. A New Monitoring Method Using Solid Sorbent Media for Evaluation of Airborne Cyclophosphamide and Other Antineoplastic Agents. *Applied Occupational and Environmental Hygiene.* 2003; 18:(2)120-13.

McDiarmid M, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *JOEM.* 2010; 52:1028–34.

Maluf SW, Erdtmann B. Follow-up study of the genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drugs evaluated by cytokinesis-block micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay. *Mutat Res.* 2000; 471: 21 – 27.

Musak L, Vodicka P, Klimentová G, Soucek P, Hánová M, Mikulková R, et al. Chromosomal damage and polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 in workers exposed to cytostatics. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; 27 suppl 2:57–60.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) – NIOSH manual of analytical methods: DHHS (NIOSH) Publication 94-113. 4th ed. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 1994.

Nygren O. Wipe sampling as a tool for monitoring aerosol deposition in workplaces. *J Environ Monit.* 2006;8:49–52.

Odraska P, Dolezalova L, Piler P et al. Utilization of the solid sorbent media in monitoring of airborne cyclophosphamide concentrations and the implications for occupational hygiene. *J Environ Monit.* 2011; 13:1480–7.

Pilger A, Kohler I, Stettner H, Mader RM, Rizovski B, Terkola R, et al. Long-term monitoring of sister chromatid exchanges and micronucleus frequencies in pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000; 73:442–8.

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.

Sessink PJ, Bos RP. Drugs hazardous to health care workers: evaluation of occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Safety.* 1999; 20: 347–59.

Schierl R, Böhlndt A, Nowak D. Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies. *Ann Occup Hyg.* 2009; 53: 703–11.

Suspiro A, Prista J. Exposição ocupacional a citostáticos e efeitos sobre a saúde. *Revista Portuguesa de Saúde Pública.* 2012; 30(1): 76 – 88.

Testa A, Giachelia M, Palma S, Appolloni M, Tranfo G, Spagnoli M, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents induces a high level of chromosome damage. Lack of effect of GST polymorphisms. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 223:46–55.

Thiringer G, Granung G, Holmén A, Högstedt B, Järholm B, Jönsson D, et al. Comparison of methods for the biomonitoring of nurses handling antitumor drugs. *Scand J Work Environ Health.* 1991;17: 133–8.

Tompa A, Jakab M, Biró A, Maqyar B, Fodor Z, Klupp T, et al. Chemical safety and health conditions among Hungarian hospital nurses. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1076:635–48.

Turci R, Sottani C, Spagnoli G et al. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003;789: 169–209.

Ündeger Ü, Basaran, N, Kars A, Gü, D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. *Mutat Res.* 1999; 439: 277 – 285.

Ursini CL, Cavallo D, Colombi A, Giglio M, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of early DNA damage in health care workers handling antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006; 80: 134–240.

Uva AS. Diagnóstico e gestão do risco em saúde ocupacional. Lisboa: Instituto para a Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho; 2006.

Viegas S, Prista J. Estudo da exposição profissional a formaldeído em laboratórios hospitalares de anatomia patológica. *Revista Saúde e Trabalho.* 2012;106-132.

Viegas, S. Estudo da exposição profissional a formaldeído laboratórios hospitalares de anatomia patológica. *Caminhos do Conhecimento*, 2012. <http://www.edi-colibri.pt/Detalhes.aspx?ItemID=1576>.

Viegas, S. ; Prista, J. Aspects to consider for selection of chemical risk assessment methodology : the case of formaldehyde occupational exposure. In *ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY 2010. WIT Transactions on Biomedicine and Health*. Southampton: Transactions of the Wessex Institute, 2010.

Villarini M, Dominici L, Piccinini L, Fatigani C, Ambrogi M, Curti G, et al. Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis* 2010: 1–11.

Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, Boeckman E, Gillard J, Favier B. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63: 547–56.

Resumo

Os fármacos citotóxicos são amplamente utilizados na terapêutica de doenças neoplásicas, tendo em comum o facto de provocar dano no genoma celular (efeito genotóxico). Idealmente, deveriam afetar apenas as células cancerígenas, no entanto, afetam indistintamente células normais, promovendo efeitos adversos para a saúde quer dos pacientes tratados quer dos profissionais de saúde que as manipulam. Estes agentes terapêuticos são preparados e administrados diariamente em Unidades Hospitalares desconhecendo-se a dimensão da exposição ocupacional e dos potenciais efeitos para a saúde dos trabalhadores.

Com este estudo pretendeu-se contribuir para a caracterização da exposição a citotóxicos num contexto profissional específico (Farmácia Hospitalar e Hospitais de Dia), identificando os factores que a condicionam e os eventuais efeitos para a saúde dos trabalhadores decorrentes dessa exposição.

As superfícies dos serviços referidos de 2 Unidades Hospitalares foram estudadas de modo a avaliar a contaminação por fármacos antineoplásicos. Como indicadores de contaminação pesquisaram-se 3 drogas citotóxicas em cada amostra, designadamente: Paclitaxel™ (Taxol), 5-fluor-uracilo e ciclofosfamida. De modo a conhecer os eventuais efeitos para a saúde dos trabalhadores expostos, aplicaram-se 2 testes de genotoxicidade (Teste dos Micronúcleos e o Teste do Cometa) em cerca de 46 trabalhadores dos mesmos serviços e num grupo controlo constituído por 111 indivíduos sem exposição a citotóxicos.

No total das 348 amostras de superfícies consideradas 121 (34,8%) apresentaram contaminação por um ou mais dos fármacos analisados. Com maior detalhe, no Hospital A das 70 amostras analisadas 22 (31,4%) apresentaram contaminação. No Hospital B, das 278 amostras 99 (35,6%) apresentaram contaminação.

Importa ainda referir que das 70 amostras recolhidas num dos Hospitais (A), 13 (18,6%) registaram contaminação por mais do que um fármaco. No caso do outro Hospital (B), a contaminação por mais do que um fármaco registou-se em 15 (5,4%) das 278 amostras recolhidas.

Após aplicação do Teste dos Micronúcleos verificou-se que os indivíduos expostos a citotóxicos apresentaram um aumento estatisticamente significativo da média de micronúcleos ($9,67 \pm 1,377$) comparativamente com os não expostos ($2,11 \pm 0,310$), evidenciando assim um maior dano no genoma. Após realização da técnica do Teste do Cometa verificou-se que os indivíduos expostos a citotóxicos apresentaram uma maior média de % DNA na cauda média ($15,18 \pm 1,40$ vs $12,00 \pm 1,30$) e uma “tail moment” média ($9,15 \pm 1,08$ vs $6,86 \pm 0,92$) comparativamente com os não expostos, sugerindo um maior dano no genoma, embora a diferença não seja estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Os resultados obtidos nas 2 Unidades Hospitalares demonstram, portanto, ser admissível a ocorrência de exposição profissional por via dérmica a citotóxicos nos serviços de preparação e administração e ser credível uma associação desta com efeitos para a saúde dos trabalhadores.

Résumé

Les médicaments cytotoxiques, de plus en plus utilisés dans le traitement de maladies malignes, ont en commun le fait qu'ils peuvent endommager le génome de la cellule (effet génotoxique). Idéalement, ces médicaments devraient affecter exclusivement les cellules cancéreuses; cependant, ils affectent aussi le génome des cellules normales, et peuvent provoquer des effets néfastes sur la santé des patients traités et des professionnels de santé qui y sont exposés. Ces agents thérapeutiques sont préparés tous les jours dans les hôpitaux dans l'ignorance de la dimension de l'exposition et des potentiels effets sur la santé des travailleurs.

La surface de deux services hospitaliers a été étudiée pour évaluer la contamination par des médicaments antinéoplasiques. Comme indicateurs de contamination, nous avons utilisé trois médicaments cytotoxiques étudiés pour chaque échantillon, à savoir : le paclitaxel (Taxol), le 5-fluorouracile et la cyclophosphamide . Afin de connaître les effets possibles sur la santé des travailleurs exposés, nous avons appliqué deux tests de génotoxicité (l'Essai de micronoyaux et l'Essai du Comète) à 46 travailleurs de ces services, et à un groupe de contrôle constitué de 111 sujets non-exposés à des cytotoxiques.

Sur un total de 348 échantillons provenant des surfaces considérées, nous avons observé que 121 (34,77 %) étaient contaminés par un ou plusieurs des médicaments analysés. La contamination a été observée dans 22 cas (31,43 %) dans l'Hôpital A, et dans 99 cas (35,61 %) dans l'Hôpital B.

Nous avons observé également que parmi les 70 échantillons prélevés dans l'hôpital A, 13 (18,57 %) étaient contaminés par plus d'un médicament ; dans l'hôpital B, la contamination par plus d'un médicament a été enregistrée dans 15 (5,39 %) des 278 échantillons prélevés.

Après l'application du Test des Micronoyaux, nous avons constaté parmi les travailleurs exposés à des cytotoxiques une augmentation statistiquement significative du nombre moyen de micronoyaux ($9,67 \pm 1,377$) par rapport aux personnes non exposées ($2,11 \pm 0,310$), ce qui démontre un dommage plus important du génome. La Technique du Comète a permis d'observer que les individus exposés à des cytotoxiques avaient un % supérieur d'ADN à queue moyenne ($15,18 \pm 1,40$ vs $12,00 \pm 1,30$) et un "tail moment" moyen supérieur ($9,15 \pm 1,08$ vs $6,86 \pm 0,92$) par rapport aux personnes non exposées. Ces résultats suggèrent un génome plus endommagé, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative ($p > 0,05$).

Les résultats obtenus dans ces deux hôpitaux démontrent que l'exposition professionnelle à des cytotoxiques par voie cutanée est plausible dans les services de préparation et d'administration, et que l'association entre cette exposition et les effets sur la santé travailleurs est possible.

Abstract

Antineoplastic agents are widely used in therapeutic interventions for cancer and all of them have the common feature of acting by genotoxicity. ESTeSL is a higher education institution that has been recognized in the area of Health Technologies as a consequence to the high quality work performed by the professionals that it prepares for the labour market.

The aim of the research project developed was essentially to allow the characterization of exposure to antineoplastic drugs in specific occupational settings such as preparation and administration units, identifying the factors that influence exposure and the possible health effects related with exposure.

The contamination by antineoplastic agents was assessed in several workplace surfaces. Cyclophosphamide (CP), 5-fluorouracil (5FU), and paclitaxel (PTX) were used as surrogate markers for surfaces contamination by all cytotoxic drugs. Assessment of genotoxic effects was conducted by applying two genotoxicity tests - Micronucleus Test and Comet Assay. It was constituted an exposed group (n=46) of workers from pharmacy and administration units, and a control group (n=111) without exposure to antineoplastic agents.

From the 348 analysed samples of both hospitals, 121 (34.8 %) were positive (>LOQ) for one or more drug. Considering hospital A, from the 70 samples, 22 (31.4 %) were positive and 13 of them (18.6 %) presented contamination with more than one drug. In hospital B, 99 (35.6 %) out of 278 samples were positive and 15 (5.4 %) showed contamination from more than one drug.

Application of micronuclei test showed a statistically significant increase of micronuclei mean in the workers group in comparison with controls (9.67 ± 1.377 vs 2.11 ± 0.310 respectively, Mann-Whitney test, $p < 0.05$) showing higher DNA damage. Also, the workers group had higher DNA damage in comparison with controls, measured by the % of DNA in tail (15.18 ± 1.40 vs 12.00 ± 1.30) and tail moment (9.15 ± 1.08 vs 6.86 ± 0.92), and measured by comet assay. However, this association had a lack of statistical significance (Mann-Whitney test, $p < 0.05$).

Results obtained showed that it is possible exposure to antineoplastic drugs occur by dermal absorption in the preparation and administration units from the 2 hospitals considered and, related with this exposure, can be expected negative health effects for the workers.

ANEXO I

Convite

Exmo Senhor
Presidente

A Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) e a Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL), estão a desenvolver um projecto de investigação com o objectivo de contribuir para o conhecimento das características da exposição profissional a medicamentos citostáticos e dos possíveis efeitos desta exposição sobre a saúde dos trabalhadores expostos, designadamente no que respeita à genotoxicidade. Trata-se de uma problemática actual que vem motivando a investigação científica em particular nos últimos anos.

O presente projecto tem o apoio e financiamento da Autoridades para as Condições do Trabalho (ACT) mas, necessariamente, só poderá ser concretizado com a colaboração de Unidades Hospitalares onde se verifique a manipulação e administração destes agentes terapêuticos.

Neste sentido, após contactos preliminares com a responsável pelo Serviço de Saúde Ocupacional desse Centro Hospitalar, venho pela presente solicitar a colaboração do Centro Hospitalar e a sua autorização para que aí possamos realizar as acções necessárias à concretização da investigação proposta.

O estudo não envolve qualquer encargo para o CH. As acções a implementar sê-lo-ão sempre em coordenação com os vossos serviços envolvidos. Os resultados das avaliações efectuadas e as considerações entendidas como oportunas serão colocados à vossa disposição.

A ENSP e a ESTeSL, bem como todo o grupo de investigadores envolvidos, comprometem-se a proteger a confidencialidade dos dados, apenas os utilizando para os fins próprios de uma investigação científica e sempre acautelando o anonimato.

Agradecendo a melhor atenção que seguramente o nosso pedido vos merecerá, manifesto a total disponibilidade para qualquer esclarecimento adicional que entenda necessário e aguardamos o que se vos oferecer sobre o assunto.

Com os melhores cumprimentos,

João Prista, Prof. Doutor
(Coordenador Científico do Projecto)

Nota:

Em Anexo: texto informativo sobre o Projecto

ESCOLA NACIONAL de SAÚDE PÚBLICA
ESCOLA SUPERIOR de TECNOLOGIA da SAÚDE de LISBOA

Projecto de Investigação

Exposição profissional a citostáticos:
Caracterização da exposição e efeitos para a saúde

Os fármacos antineoplásicos são um grupo de agentes farmacológicos largamente utilizados na área da saúde e que actuam todos, de um modo geral, determinando lesões no material genético das células. Estas lesões manifestam-se preferencialmente nos tecidos com crescimento mais rápido e descontrolado (como se verifica nas neoplasias) mas, dado nenhum dos agentes utilizados ser completamente selectivo, muitas células normais acabam também por ser afectadas, em maior ou menor grau, pela acção destes fármacos. É um processo bem conhecido de todos os profissionais de saúde que lidam com este tipo de agentes, traduzindo-se quer nos efeitos secundários, mais ou menos graves, que a generalidade dos doentes com cancro em tratamento acaba por desenvolver ao nível de alguns dos seus tecidos normais, quer no facto de diversos destes agentes serem, eles próprios, classificados como carcinogénicos pela IARC (International Agency for Research on Cancer).

Para além dos doentes com cancro, necessariamente expostos aos efeitos tóxicos dos citostáticos por inerência ao tratamento da sua doença, também determinados grupos profissionais se encontram expostos, pelas exigências da sua actividade de trabalho, ao contacto com estes fármacos. Entre estes destacam-se, por exemplo, os profissionais das farmácias hospitalares que manipulam os agentes e preparam as misturas, geralmente individualizadas para cada doente, e os profissionais de enfermagem que administram a terapêutica citostática e lidam directamente com os doentes tratados.

A exposição profissional parece ocorrer em grande parte por via cutânea, quer por manipulação directa dos fármacos quer por contacto com superfícies e objectos contaminados. Mas igualmente a via inalatória, embora menos estudada, pode contribuir de forma significativa para o total da dose absorvida. O facto de que ocorre absorção destes agentes nos profissionais expostos está bem demonstrado por diversos estudos recorrendo a indicadores biológicos de exposição quer de dose (por exemplo, presença de citostáticos ou seus derivados na urina) quer de efeito (danos no genoma de células de sangue periférico) em profissionais de saúde expostos a estes fármacos. A análise da literatura científica publicada a este propósito evidencia resultados muito distintos - diferenças que podem ser explicadas em parte pelos diferentes contextos profissionais em que foram concretizados (por exemplo, profissionais de enfermagem versus profissionais de farmácia) e por diferenças nas próprias actividades e condições de trabalho que, para o mesmo grupo profissional, se verificam com a localização geográfica e com a unidade de saúde estudada.

Não existem, do nosso conhecimento, estudos que incidam sobre a exposição a citotóxicos em profissionais de saúde de Unidades Hospitalares portuguesas. Deste modo, o presente projecto propõe-se constituir um primeiro contributo para um melhor conhecimento do risco para a saúde associado a esta exposição profissional em unidades do nosso país.

ENTIDADES INTERVENIENTES E FINANCIAMENTO

O estudo é desenvolvido pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) e a Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL), sendo todo o financiamento do mesmo assegurado pela Autoridades para as Condições do Trabalho (ACT).

EQUIPA DE INVESTIGADORES

Doutor João Prista (Professor Associado da ENSP, Coordenador Científico do Projecto)

Doutor Miguel Brito (Professor Adjunto da ESTeSL)

Doutor Mário Gomes (Professor Adjunto da ESTeSL)

Doutora Susana Viegas (Professora Adjunta da ESTeSL)

Mestre João Pedro (Professor Adjunto da ESTeSL)

Mestre Carina Ladeira (Assistente da ESTeSL)

Dr^a Sara Gato (Assistente da ESTeSL)

Dr^a Alexandra Suspiro (Assistente Convidada da ENSP)

BREVE DESCRIÇÃO DO PROJECTO

O estudo será realizado em Unidades Hospitalares e incidirá sobre situações de exposição ocupacional a citotóxicos e profissionais de saúde submetidos a esta exposição e que forneçam o seu consentimento informado escrito para a participação. O projecto pretende avaliar a exposição profissional a estes fármacos em duas grandes vertentes:

- Avaliação ambiental da exposição através de medições efectuadas no ambiente do local de trabalho (colheitas de ar ambiente e colheitas de amostras a partir de superfícies e objectos de trabalho possivelmente contaminados)
- avaliação biológica da exposição, através do doseamento de alguns biomarcadores em amostras de sangue e de urina efectuadas aos profissionais expostos.

A avaliação da exposição implicará, em cada situação de trabalho a estudar, uma caracterização inicial da actividade real de trabalho, para tal se recorrendo à metodologia de análise ergonómica das situações de trabalho. Um pequeno questionário relativo a aspectos de caracterização demográfica e de alguns parâmetros de saúde será aplicado a todos os profissionais incluídos, sendo observada total confidencialidade sobre os resultados individualmente considerados.

Todos os elementos que sejam entendidos como necessários estarão disponíveis para avaliação pela Comissão de Ética de cada Unidade Hospitalar participante, pelo(s) elemento(s) responsável(is) pela Saúde Ocupacional das mesmas (intervenientes essenciais no presente projecto) e por todos os profissionais de saúde que venham a envolver-se no mesmo e que por tal demonstrem interesse.

IMPACTOS POSITIVOS ESPERADOS COM O ESTUDO PROPOSTO:

Os resultados do estudo, as análises efectuadas e as respectivas conclusões, serão utilizados para:

- Divulgação dos resultados junto da Direcção, dos responsáveis pelas práticas de trabalho nas unidades estudadas e todos os profissionais envolvidos no estudo, contribuindo para que conheçam melhor a realidade associada a esta exposição na sua situação de trabalho concreta;
- Elaboração de sugestões concretas que permitam aumentar o nível de segurança das práticas de trabalho adoptadas nos diversos locais de trabalho estudados, reduzindo ao mínimo a exposição de todos os profissionais envolvidos na manipulação de citostáticos
- Divulgação sob a forma de publicação científica dos resultados obtidos por forma a contribuir para acrescentar conhecimento ao actualmente existente sobre esta temática.

ANEXO II

Questionário de autopreenchimento da
International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
(ISOPP)

TRANSPORT	YES	NO	N/A
Are cytotoxic products preferentially purchased from vendors supplying unbreakable vials or vials overwrapped with plastic ?			
Are cytotoxic products transported internally (within the institution) in their original packaging ?			
Are cytotoxic products transported internally in a shock-proof container?			
Are cytotoxic products transported internally in a leak-proof container ?			
Do cytotoxic products transported internally have a cytotoxic warning label on the outside of the container ?			
Is a spill kit included with cytotoxic products transported internally ?			
Are cytotoxic preparations transported internally packaged in a sealed, leak-proof outer bag ?			
Are cytotoxic preparations transported internally protected from light when required ?			
Are the staff who transport cytotoxic preparations internally trained in cytotoxic spill management ?			
Is this container used internally dedicated solely for the purpose of transporting cytotoxic agents ?			
Are pneumatic tubes used for transporting cytotoxic preparations internally ?			
Is this pneumatic tube used for transporting cytotoxic preparations internally reserved for the transportation of cytotoxic agents only ?			
Is this pneumatic tube used for transporting cytotoxic preparations internally first checked and validated for the transportation of infusion bags ?			

Is there a written procedure for dealing with spills or other incidents involving cytotoxics in the pneumatic tube used for transporting cytotoxic preparations internally ?

--	--	--	--

PERSONNEL	YES	NO	N/A
Is the preparation of parenteral cytotoxic drugs undertaken only by trained pharmacy personnel ? (see Education and Training)			
Is there a written policy to deal with staff requesting to be rostered away from cytotoxic manufacturing ?			
Is protective re-assignment (to avoid exposure to cytotoxics) made possible for personnel trying to conceive and during pregnancy ?			
Is protective re-assignment (to avoid exposure to cytotoxics) made possible for personnel while breastfeeding ?			
Is there a written policy on medical surveillance for personnel handling cytotoxic drugs ? (see Risk Management)			
Is a baseline medical examination performed when personnel are hired ?			
Are personnel with abnormal pathology results prevented from cytotoxic drug preparation until the abnormality has been investigated ?			
Is access to the preparation area restricted to authorised personnel ?			
Is there appropriate signage and restricted staff access to cytotoxic preparation and storage areas ?			
Are there written procedures on hygiene for personnel working in cytotoxic preparation areas ?			
Is eating, drinking, chewing gum and the application of cosmetics prohibited in the cytotoxic preparation areas ?			
Are personnel required to remove makeup, nail polish, rings, earrings, bracelets and other jewellery prior to entry into the cytotoxic preparation areas ?			
Is personal protective equipment available ? (see PPE)			

Is the cytotoxic preparation clean room / area designed for staff safety and comfort ?			
Are personnel with respiratory or cutaneous infections and/or receiving immunosuppressive therapy prohibited from preparing parenteral cytotoxics ?			
Is staffing sufficient to allow personnel working in the cytotoxic clean room/area a work break at least every 2 hours ?			

EDUCATION AND TRAINING	YES	NO	N/A
<p>Does your institution have a documented education program for all staff who handle cytotoxic agents ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - pharmacy staff - nursing staff - medical staff - transport workers - cleaning staff - patients, their family and carers <p>The education and training of all of these staff members may not be the responsibility of the pharmacy department. The following questions relate to the education and training of pharmacy staff only.</p>			
<p>Are staff members evaluated at the end of the education program ?</p>			
<p>Is the training documentation retained indefinitely ?</p>			
<p>Is the education program repeated on a regular basis (every 2-3years or more frequently if practice change occurs) ?</p>			
<p>Is the education provided by a staff member with specialist knowledge in the area of cytotoxic risks and safe handling ?</p>			
<p>Do you have a training program for all personnel who manipulate and handle cytotoxic agents ?</p>			
<p>Are staff specifically informed about the possible risks of occupational exposure to cytotoxic agents ?</p>			
<p>Does this training include education on the possible risks of exposure to cytotoxic agents ?</p>			
<p>Is the delivery of information about possible risks of occupational exposure to cytotoxic agents documented ?</p>			
<p>Does this training include education on the use of a biological safety cabinet, cytotoxic drug safety cabinet or isolator ?</p>			

Does this training include education on procedures for working in a cytotoxic cleanroom ?			
Does this training include education on aseptic technique ?			
Does this training include education on the use of personal protective equipment ?			
Does this training include education on the use of specialised devices for preparation ?			
Does this training include education on the handling and disposal of cytotoxic waste ?			
Does this training include education on the management and reporting of cytotoxic spills and other accidental cytotoxic exposure ?			
Does this training include instruction on the use of safety stations (eyewash and emergency showers) ?			
Does this training include instruction on labelling and packaging of cytotoxic preparations ?			
Does this training include instruction on transport of cytotoxic agents ?			
Does this training include instruction on the preparation of oral/topical cytotoxic drugs ?			
Does this training include instruction on cleaning and decontamination procedures?			
Is a microbiological validation of the preparation procedure conducted for each operator ?			
Is a fluorescein validation test of the preparation procedure conducted for each operator ?			
Is the training program repeated on a regular basis (every 2-3years or more frequently if practice changes occur) ?			

Is the training provided by a staff member with specialist knowledge in the area of cytotoxic risks and safe handling ?			
Do staff members have the opportunity to evaluate the training provided ?			
Is the training program regularly reviewed to ensure the programs effectiveness and to update content ?			

FACILITIES FOR STERILE CYTOTOXIC RECONSTITUTION	YES	NO	N/A
Is the preparation of parenteral cytotoxic drugs centralised within the institution ?			
Is the cytotoxic preparation area located in a pharmacy designated area under the control of pharmacy staff (ie in the pharmacy department or in a satellite pharmacy) ?			
Is there a separate cytotoxic preparation area or cytotoxic clean room ?			
Is access to the cytotoxic clean room through an anteroom ?			
Is there a pass-through hatch located between the preparation area and the surrounding environment ?			
Is there an emergency shower available close to the cytotoxic preparation suite ?			
Is there an emergency eye wash station available close to the cytotoxic preparation suite ?			
Is the operation of the emergency shower and eyewash station tested regularly for flow and cleanliness ?			
Do pressure differentials exist between the preparation area and the surrounding environment ?			
Is air pressure positive in the preparation area and negative in the anteroom ?			
Is air pressure negative in the preparation area and positive in the anteroom ?			
Are air pressure differentials monitored ?			
Is the air from the workplace exhausted and vented to the outside environment ?			
Does the exhausted workplace air pass through a HEPA filter ?			
Does the air entering the preparation area pass through a HEPA filter ?			

Is there an air change in the preparation area of at least 20 room volumes per hour ?			
Is the temperature in the preparation area controlled ?			
Is the temperature in the preparation area maintained between 18 °C and 22 °C ?			
Is the humidity in the preparation area controlled ?			
Is the relative humidity in the preparation area between 30 % and 70 % ?			
Is air particle sampling performed in the preparation area ?			
Is the integrity of the HEPA filter monitored in the preparation area ?			
Is air velocity monitored in the preparation area ?			

PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT (PPE)	YES	NO	N/A
Is there a written procedure for the use of PPE ?			
Is a gown or coverall worn while preparing parenteral cytotoxic drugs ?			
Is the gown or coverall material impermeable to cytotoxic drugs ?			
Does the gown or coverall have a closed front ?			
Is the gown or coverall closed at the neck ?			
Does the gown or coverall have long sleeves ?			
Does the gown or coverall have tight fitting cuffs at the wrist ?			
Is the gown or coverall made from non-linting material ?			
Are overshoes worn which are dedicated for use in this area only ?			
Is a P2/P3 or N95/N100 respirator mask worn when there is a risk of inhalation of cytotoxic contamination (for example when decontaminating a BSC with the viewing window raised) ?			
Is a P2/P3 or N95/N100 respirator mask worn while preparing non-sterile cytotoxic compounds ?			
Are protective goggles worn when there is a risk of accidental eye contamination (for example, when decontaminating the BSC) ?			
Are latex or nitrile gloves worn during cytotoxic preparation ?			
Are gloves changed every 30 minutes ?			
Are gloves changed whenever they become damaged or are obviously contaminated ?			
Are gloves worn by staff picking cytotoxic drugs required for the preparation ?			
Are gloves worn by staff checking the final product ?			

SPECIAL DEVICES	YES	NO	N/A
Do you use only cytotoxic agents packaged in containers that are leak proof in the event of a breakage ?			
Do you always use luer-lock syringes during cytotoxic preparation ?			
Do you use a closed system drug transfer device during cytotoxic preparation ?			
If you do not use a closed system drug transfer device, do you use a vented spike during cytotoxic preparation ?			
If you do not use a closed system drug transfer device, do you use an air venting device fitted with a 0.2 micron hydrophobic filter to prevent a pressure differential between the inside and outside of the cytotoxic drug vial during cytotoxic preparation ?			
If you do not use a closed system drug transfer device do you use wide bore needles (18 G / 1.2mm) when reconstituting cytotoxic drugs ?			
If you do not use a closed system drug transfer device do you use a 21G/0.8mm or smaller needle to pierce the additive port ?			
If you do not use a closed system drug transfer device, do you avoid the use of filter needles (unless the drug has been removed from a glass ampoule or particulate matter is clearly visible) ?			
Do you use a contained administration system for the administration of cytotoxic drugs ?			
Are administration set lines primed in pharmacy with non-cytotoxic drug solution prior to addition of the cytotoxic drug to the infusion bag ?			
Are orally administered liquid cytotoxic drugs dispensed in unit dose containers ?			

BIOLOGICAL SAFETY CABINET - BSC	YES	NO	N/A
Is there a type II B2 – BSC ?			
Is the BSC located in an area away from drafts, vents, and high traffic areas ?			
Is the BSC vented 100% externally with no re-cycled air ?			
Is there independent ducting and external exhaust fan on each BSC ?			
Does the BSC have one supply and two exhaust filters ?			
Is the BSC equipped with continuous monitoring devices and alarms to allow confirmation of adequate airflow and cabinet performance ?			
Is the quality of the HEPA filter tested? (DOP/EMERY) ?			
Is the quality of the filter tested at least every twelve months by a qualified certifier ?			
Is the airflow velocity measured at least every twelve months by a qualified certifier ?			
Is the airflow velocity measured and recorded at least every three months ?			
Is air particle counting performed ?			
Is air particle counting performed and documented at least every three months ?			
Is a microbiological monitoring performed ?			
Is a smoke test performed ?			
Is the noise level generated by the BSC tested ?			
Is the light level in the BSC (400 Lux) tested ?			

Is the BSC running 24 hours a day, 7 days a week ?			
--	--	--	--

NON STERILE PREPARATIONS	YES	NO	N/A
Is the equipment used designated only for the preparation of cytotoxic drugs ?			
Does preparation take place in a separate room used only for non sterile cytotoxic preparations ?			
Is the preparation room for non sterile products under negative pressure relative to surroundings ?			
Are non-sterile preparations made in a BSC type I ?			
Are non sterile preparations made in a BSC type IIB2 ? (NOT the same BSC used for sterile preparations ?			
Are the preparations made in a "glove box" (closed environment with gloves) used only for these preparations ?			
Is Personnel Protective Equipment used during the preparation ?			

CHECKING PROCEDURES	YES	NO	N/A
Are cytotoxic drugs ordered electronically, or at least using a computer generated prescription ?			
Are all prescriptions checked for accuracy and completeness by an oncology pharmacist before preparation begins ?			
Are chemotherapy patient profiles created, maintained, and available in the pharmacy ?			
Does the checking pharmacist have access to all treatment regimens and protocols used within the hospital ?			
Are there written procedures detailing what should be done in the case of a non-standard regimen being used ?			
Does the pharmacist have access to the patient's medical file ?			
Does the pharmacist have access to the patient's current height and weight ?			
Does the pharmacist have access to the patient's laboratory results ?			
Does the pharmacist check all medications that the patient is currently taking ?			
Does the pharmacist check the chemotherapy dose based on laboratory results including renal and hepatic function ?			
Does the pharmacist check for any drug interaction ?			
<p>Before drug preparation begins, is there signed confirmation by a pharmacist that:</p> <ul style="list-style-type: none"> - the correct drug and strength has been selected ? - the correct diluent has been selected ? - ingredients have not passed the manufacturer's expiry dates ? - all labels are accurate ? 			

Are the batch numbers and expiry dates of all drugs, diluents and infusion bags able to be retrieved ?			
Are all the preparations signed by the operator ?			
Is there a final check by a pharmacist before the preparation is delivered ?			
Is this final check confirmed with a signature ?			

CLEANING PROCEDURES	YES	NO	N/A
Are there written procedures for the cleaning of the BSC ?			
Are there written procedures for decontaminating the BSC ?			
Does the operator wear protective goggles to clean / decontaminate the BSC, when the viewing window is raised ?			
Does the operator wear two pairs of gloves to clean / decontaminate the BSC ?			
Does the operator wash hands (with water and soap) immediately after removing the gloves ?			
Does the operator wear a gown made of material impermeable to cytotoxic drugs with a closed front, long sleeves and tight fitting cuffs to clean / decontaminate the BSC ?			
Does the operator wear a P2/P3 or a N95/N100 respirator mask to clean / decontaminate the BSC ?			
Does the operator wear a disposable hair cover to clean / decontaminate the BSC ?			
Does the operator, if necessary, wear a beard mask to clean / decontaminate the BSC ?			
Is the BSC work surface cleaned (I) at the beginning of the working day ? (II) at the end of the working day ? (III) in between preparations ? (IV) after spills ?			
Is the BSC decontaminated at least once a week with a strongly alkaline detergent ?			
Is the lower part of the hood (sump) cleaned at least once a month ?			

Is the waste generated throughout the cleaning or decontamination procedure collected in a cytotoxic waste container ?			
Does the operator wear protective goggles to clean the preparation room ?			
Are the work surfaces in the preparation room cleaned daily ?			
Are any storage shelves emptied and cleaned at least once a week ?			
Is the outside of the BSC cleaned and at least once a week ?			
Are the floors cleaned daily, proceeding from the least to the most clean zone ?			
Are the walls and ceilings cleaned at least once a month ?			

CYTOTOXIC SPILLS & EXTRAVASATION	YES	NO	N/A
Is there a written procedure for managing cytotoxic spills inside the BSC ?			
Is there a written procedure for managing cytotoxic spills on surfaces outside the BSC ?			
Is there a written procedure for managing personal cytotoxic contamination ?			
Are there cytotoxic spill kits available containing the necessary supplies and directions for spill clean-up and management ?			
Are the spill kits located in all areas where cytotoxic drugs are received, stored, prepared and administered ?			
Do all personnel involved in handling cytotoxic drugs receive appropriate training in the procedure to be followed in the event of a spill ?			
Is there a written procedure for the management of accidental cytotoxic exposure ?			
Are incidents of accidental cytotoxic exposure reported to supervisor and documented ?			
Is there a written policy on dealing with extravasation incidents ?			
Does the pharmacy maintain a list of vesicant drugs ?			
Is there an extravasation kit available where vesicants are administered ?			

HANDLING OF CYTOTOXIC WASTE AND PATIENT BODY FLUIDS	YES	NO	N/A
Is there a written procedure for the removal of contaminated waste ?			
Is contaminated waste separated from non-contaminated waste for disposal ?			
Are the cytotoxic waste containers made of hard plastic or cardboard ?			
Are the waste containers leakproof ?			
Are the waste containers identified clearly as cytotoxic with a warning label attached ?			
Is there a written procedure for handling of bodily fluids from patients who receive chemotherapy ?			
Are special measures for handling of bodily fluids observed for 7 days after treatment ?			

LAUNDRY	YES	NO	N/A
Do you have a written procedure for the manipulation of clothing and laundry of patients who have received chemotherapy ?			
Do staff use gloves when handling linen and clothing of a patient receiving cytotoxic chemotherapy ?			
Is contaminated linen collected in containers labelled as Hazardous Contamination ?			
Do staff avoid excessive agitation of the linen when handling ?			
Are patients who need to be washed in bed washed with disposable moist tissues ?			
Is contaminated laundry kept segregated from other laundry ?			
Is contaminated laundry washed separately from other laundry ?			
Is the washing process started with a cold water cycle ?			
Is the washing process restarted with the normal washing process ?			

WARNING STAFF OF THE PRESENCE OF CYTOTOXICS	YES	NO	N/A
Do you have a system to make personnel aware of the presence of cytotoxic agents in the pharmacy ?			
Do you have a system to make personnel aware of the presence of cytotoxic agents in the storage areas ?			
Do you have a system to make personnel aware of the presence of cytotoxic agents in the preparation room ?			
Do you have a system to make personnel aware of the presence of cytotoxic agents during transport ?			
Do you have a system to make personnel aware of the presence of cytotoxic agents during administration ?			
Do you have a system to make personnel aware of the presence of cytotoxic agents in waste disposal ?			
Do you have a system to make people aware of the presence of cytotoxic agents (eg in toilets) when receiving chemotherapy at home ?			
Do you have a system to make personnel aware of the presence of cytotoxic agents (e.g. in toilets, patient excreta, patient linen and soiled clothes) in the 7 days following chemotherapy administration either at home or in the hospital ?			
Do you have a system to make personnel aware of the presence of oral cytotoxic agents in take home medications ?			
Do you have a system to make people aware of the presence of cytotoxic agents in the take home medications including oral cytotoxics ?			

Do you have a system to make people aware of special precautions handling oral cytotoxic agents at home ?			
Do you have a system to make people aware of the presence of cytotoxic agents in cytotoxic waste in the proceeding 7 days after receiving chemotherapy either at home or in the hospital ?			

RISK MANAGEMENT	YES	NO	N/A
Is there a list maintained of all hazardous drugs used in the Institution ?			
Is this list available where hazardous drugs are received, stored, prepared and administered ?			
Is this drug list reviewed and updated regularly and whenever new drugs are added to the drug formulary of the institution ?			
Are all areas within the institution with the potential for drug contamination identified, from drug receipt to patient excreta ?			
Are cytotoxic surface contamination evaluations (wipe samples) performed regularly throughout the hospital ?			
Are cytotoxic air contamination evaluations (air samples) performed regularly throughout the hospital ?			
Are the results of the surface and air evaluations used to implement procedural changes ?			
Do staff undergo baseline and annual medical examinations ?			
Do the medical examinations include a general questionnaire ?			
Do the medical examinations include a physical examination ?			
Do the medical examinations include a blood test ?			
Do the medical examinations include other examinations such as urine testing or respiratory function tests ?			

MEDICINES MANAGEMENT	YES	NO	N/A
Is there a multidisciplinary process for drug selection for the institutional drug formulary ?			
Is there a process in place for the review of the use of high cost drugs ?			
Is there a system in place for the checking of expiry dates and removal of expired stock throughout the institution ?			
Are there written policies and procedures about medication storage and labelling ?			
Are there written policies and procedures on the handling of medication returned to the pharmacy ?			
Are there written policies and procedures on the re-use of medication returned to the pharmacy ?			
Are there written policies and procedures on the storage, expiry, labelling, and re-use of partially used drug vials ?			
Are there written policies and procedures on the use of unlicensed drugs within the institution ?			
Are there written policies and procedures on the off-label use of drugs within the institution ?			
Are there written policies and procedures on the use of investigational drugs in the institution ?			

DOCUMENTATION	YES	NO	N/A
Are records maintained of employee health monitoring ?			
Are records maintained on the education and training of personnel involved in handling cytotoxics ?			
Is there documentation of staff being informed about the risks of occupational exposure to cytotoxic agents ?			
Are records maintained of the validation of staff preparing cytotoxic agents ?			
Are records maintained of staff exposure to cytotoxics (eg. Listing of all cytotoxic agents prepared per month) ?			
Are records maintained on the microbiological monitoring of the preparation room ?			
Are records maintained on the microbiological monitoring of the BSC ?			
Are records maintained on any chemical contamination monitoring performed ?			
Are records maintained on the technical maintenance and servicing of the BSC or other ventilation tool ?			
Are records maintained on the cleaning and decontamination of the ventilation tool ?			
Are records maintained on the cleaning of the preparation room ?			
Are records maintained on the pressure differences between the rooms ?			
Are records maintained on the transport of the cytotoxic preparations out of the pharmacy ?			
Is a log of cytotoxic spills maintained ?			
Is a log maintained of needle stick injuries and associated follow up ?			

Is a log maintained of extravasation incidents ?			
Is a log maintained of other incidents, eg. Cases of receipt of broken drug vials ?			

ANEXO III

Grelha de Observação

Grelha de observação

A grelha deve ser preenchida pelo investigador. Deve ser registada a data da respectiva observação. Os procedimentos discriminados na grelha são alvo de avaliação, sendo o objectivo final determinar a conformidade ou não conformidade dos mesmos, colocando uma cruz no respectivo campo. Entenda-se como **Conforme**, a total concordância entre o procedimento descrito e a sua realização e **Não Conforme**, a não concordância entre o procedimento descrito e a sua realização. Sempre que para uma Não Conformidade seja encontrada a respectiva justificação, esta deve ser registada no campo destinado a **Observações**. Estas notas têm como objectivo elaborar sugestões de melhoria tendo em atenção a realidade do Hospital

Data da observação: ___/___/___

1. Limpeza e desinfeção

1.1. Limpeza, desinfeção e manutenção da CFALV

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
Os procedimentos de limpeza estão descritos.			
A limpeza é feita por profissionais competentes.			
Durante a limpeza, os profissionais utilizam equipamento de protecção individual.			
Não salpica o filtro HEPA com álcool a 70°.			
Limpa diariamente a CFALV com água e detergente.			
Efectua o registo das limpezas realizadas (diárias, semanais e mensais).			
Liga a CFALV 30 minutos antes da desinfeção.			
Desinfecta a CFALV antes do início das preparações.			
Desinfecta a CFALV após as preparações.			
Desinfecta a CFALV pela ordem: painel frontal, painéis laterais, bancada, vidro (dentro) e vidro (fora).			
Desinfecta de cima – junto ao filtro – para baixo, paralelamente ao filtro HEPA.			
Durante a desinfeção, quando chega a um canto, descreve uma curva com a gaze e regressa ao lado oposto junto ao local onde começou, em forma de "S".			
Imediatamente antes de desinfectar a bancada, desinfecta as torneiras e lâmpadas.			
Desinfecta a CFALV quando se preparam medicamentos não citotóxicos, após se ter preparado medicamentos citotóxicos			
Desinfecta sempre que existe um derrame.			
Desinfecta diariamente todas as superfícies/bancadas com álcool a 70°.			
Efectua o registo diário das desinfeções realizadas.			
Desinfecta os materiais com álcool a 70°.			
Semanalmente é feita a descontaminação.			
A CFALV é utilizada apenas para preparação de medicamentos citotóxicos.			
Os desperdícios resultantes da limpeza são colocados em sacos vermelhos (tipo IV) que são fechados e retirados da CFALV com o mínimo de movimentos.			
Existe um programa de manutenção preventiva adequado às horas de utilização da CFALV			
Os parâmetros verificados são os que influenciam a protecção concedida pela CFALV			

Os caudais de insuflação e exaustão da CFALV são os adequados			
A CFALV apresenta sinalização (visual e/ou sonora) quando apresenta anomalias de funcionamento			

Observações:

1.2. Limpeza, desinfeção e funcionamento das salas

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
Os procedimentos de limpeza estão descritos.			
A limpeza é feita por profissionais competentes.			
Durante a limpeza, os profissionais utilizam equipamento de protecção individual.			
Limpa diariamente todas as superfícies com água e detergente.			
Desinfecta diariamente todas as superfícies.			
As prateleiras e armários de armazenamento são limpos e desinfectados semanalmente.			
Existe um balde e uma esfregona utilizados apenas na sala limpa e semi-limpa.			
A esfregona/esfregão é esterilizado ou deitado fora após cada utilização.			
Efectua a limpeza diária do chão no sentido da zona suja para a zona semi-limpa.			
Efectua o registo das limpezas realizadas (diárias, semanais e mensais).			
Desinfecta diariamente todas as superfícies/bancadas com álcool a 70°.			
Efectua o registo diário das desinfeções realizadas.			
Semanalmente é feita a descontaminação do exterior da CFALV.			
Os desperdícios resultantes da limpeza são colocados em sacos vermelhos (tipo IV).			
As pressões negativas são asseguradas nos locais necessários			
Quem procede à limpeza tem informação acerca dos riscos associados à acção de limpeza			

1.3. Limpeza e desinfeção do material

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
O material não estéril, utilizado na preparação de medicamentos citotóxicos, é lavado separadamente do restante material.			

1.4. Validação do processo de limpeza

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
É feita a validação microbiológica.			
É feita a validação química.			

Observações:

2. Preparação de medicamentos citotóxicos

2.1. Preparação de medicamentos citotóxicos

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
Existem procedimentos escritos para a reconstituição, diluição, mistura, etiquetagem e acondicionamento.			
Verifica as condições de temperatura, humidade, pressão e se as portas se encontram fechadas, antes do início da preparação.			
Liga a CFALV cerca de 30 minutos antes do início da preparação dos MC.			
Escolhe atempadamente o material necessário.			
Utiliza campo de trabalho para quimioterapia.			
Coloca um medicamento de cada vez dentro da CFALV.			
Assegura-se de que as superfícies externas dos recipientes que acondicionam os MC não se encontram contaminadas.			
Realiza uma preparação de cada vez.			
Utiliza seringas <i>Luer-slip</i> (somente se as conexões <i>Luer-lock</i> são incompatíveis) tais como agulhas intratecais.			
Utiliza conexões seringa-seringa quando transfere soluções de uma seringa para a outra.			
Não utiliza agulhas de grande calibre para reconstituir e aspirar MC.			
Utiliza agulha com filtro só quando o MC foi removido de uma ampola de vidro ou se são visíveis partículas de matéria.			
Experimenta o conjunto seringas/agulha antes de o utilizar.			
Quando utiliza ampolas de vidro, efectua a sua abertura com um quebra-ampolas ou com o auxílio de compressas.			
Utiliza dispositivos de ventilação do ar para igualar as pressões e para prevenir a passagem de pó, aerossóis e líquidos (<i>p.e. spike</i>).			
Utiliza técnicas que evitam a formação de diferenças de pressão.			
Controla o volume dos MC e do ar aquando da sua medição.			
Confere os volumes medidos.			
Não fecha completamente o vidro da CFALV.			
Sempre que o alarme detecta alterações no fluxo de ar, interrompe o trabalho e investiga a causa.			
Utiliza o Equipamento de Protecção Individual adequado e necessário			
Muda o segundo par de luvas de 30 em 30 minutos e sempre que ocorre um acidente.			
Faz pausas a cada 2 horas.			
Regista todo o material utilizado e as preparações efectuadas.			

Observações:

2.2. Controlo de qualidade do produto final

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
É realizado o controlo de qualidade do produto final.			
É feita uma inspecção visual do produto acabado.			
São confirmados os volumes.			
É confirmado o rótulo.			
O rótulo contém:			
• Nome do doente.			
• Número de registo no Hospital.			
• Substância activa.			
• Dose.			
• Volume.			
• Via de administração.			
• Duração da infusão.			
• Data e hora de preparação.			
• Validade.			
• Recomendações para armazenamento.			
• Informação adicional, quando necessário.			

Observações:

3. Validação

3.1. Validação do produto final

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
É realizada a validação da qualidade microbiológica do produto.			
Confirmação dos volumes medidos durante a preparação.			
Pesagem das bolsas depois de preparadas.			

3.2. Validação da não existência de contaminação cruzada

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
É garantido que não existe contaminação cruzada.			
Este processo está validado.			

3.3. Validação do programa informático

AFIRMAÇÃO	Conforme	Não conforme	N/A
O software utilizado está validado.			

Observações:

ANEXO IV

Certificado de Calibração



Validade desconhecida

Digitally signed by
LabMetro Online
Date: 2011.10.13
15:19:20 +01:00
Reason: Documento
aprovado
electronicamente

Laboratório de Calibração em
Metrologia Física



Certificado de Calibração

Data de emissão: 2011.10.13

Certificado N.º : CGAS883/11

Página 1 de 2

Equipamento:	Calibrador Primário de fluxo de Ar	Indicação:	Digital
Marca:	Drycal	Nº ident.:	---
Modelo:	DCL-M	Nº série:	105891
Intervalo de medição:	0,05 l/min a 0,9999 l/min	Resolução:	0,0001 l/min
		(do dispositivo afixador)	
Intervalo de medição:	1 l/min a 9,999 l/min	Resolução:	0,001 l/min
		(do dispositivo afixador)	
Intervalo de medição:	10 l/min a 12 l/min	Resolução:	0,01 l/min
		(do dispositivo afixador)	

Cliente: **ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**
Avenida D. João II Lote 4.69.01
1990-096 LISBOA

Data de Calibração: 2011.10.12

Condições Ambientais: Temperatura: (20 ± 0,5) °C Humidade Relativa: 55 %hr

Procedimento: PO.M-DM/GÁS - 001 e 004.

Local de Serviço: Laboratório de Metrologia Gás Oeiras.

Rastreabilidade: Gasómetro 500 dm³ N° ID LG 002, rastreado ao IPQ - Instituto Português da Qualidade.

Estado do Equipamento: Não foram identificados aspectos relevantes que afectassem os resultados.

Resultados: Encontram-se apresentados na(s) folhas em anexo.
"A incerteza expandida apresentada, está expressa pela incerteza-padrão multiplicada pelo factor de expansão k=2, o qual para uma distribuição normal corresponde a uma probabilidade de, aproximadamente, 95%. A incerteza foi calculada de acordo com o documento EA-4/02."

Calibrado por

Pedro Pereira

Responsável pela Validação

Alexandra Costa (Responsável Técnico)



Laboratório de Calibração em
Metrologia Física

Continuação do Certificado

Certificado N.º : CGAS883/11

Página 2 de 2

Registo de dados: (Ensaios realizados com ar)

Valor de Equipamento l/min	Valor de Referência l/min	Erro Absoluto l/min	Erro Relativo %	Incerteza Expandida l/min	Factor de Expansão k
0,4989	0,5022	-0,0033	-0,66	± 0,0045	2,05
1,997	2,004	-0,007	-0,35	± 0,019	2,04
3,998	4,022	-0,024	-0,60	± 0,036	2,05
5,976	6,012	-0,036	-0,60	± 0,054	2,05
11,76	11,94	-0,18	-1,51	± 0,11	2,05

Calibrado por

Pedro Pereira

Responsável pela Validação

Alexandra Costa (Responsável Técnico)

ANEXO V

Consentimento Informado

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

A Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa encontra-se a desenvolver um projecto de investigação com o tema: “Exposição profissional a citostáticos: caracterização da exposição a citostáticos nas Unidades Hospitalares Portuguesas”.

Este projecto tem como objectivos primordiais a caracterização da exposição deste grupo de agentes químicos em diversas situações de trabalho, bem como a investigação de eventuais efeitos genotóxicos.

De modo à concretização dos nossos objectivos, pretendemos recolher amostras de sangue periférico a indivíduos expostos profissionalmente a agentes citostáticos.

A metodologia a utilizar é a referenciada por diversos autores, que tem como objectivo analisar detalhadamente a exposição dos trabalhadores a citostáticos e, conseqüentemente, contribuir para minimizar essa exposição.

Acresce-se que a privacidade assim como a completa confidencialidade dos dados obtidos será assegurada.

Se tiver alguma dúvida poderá esclarecê-la com os responsáveis pelo projecto.

Obrigada pela atenção e disponibilidade.

Eu, _____
(preencha com o seu nome completo), dou o meu consentimento livre e informado, para participar na realização das colheitas acima referidas, autorizando posterior uso e publicação de dados.

Data ____/____/____

Assinatura

ANEXO VI

Questionário Estruturado

QUESTIONÁRIO

Secção I – Identificação

1.1. Género: M F

1.2. Idade: _____

1.3. Nome: _____
(Apenas para identificação da exposição)

1.4. Altura: _____ 1.5. Peso: _____

Secção II – Historial Social

2.1. Carga tabágica

- Fuma ou alguma vez fumou? Sim Não

- Se sim, com que idade começou a fumar regularmente? _____ anos

- Continua a fumar? Sim Quantos cigarros por dia? _____

Não Quando parou de fumar? _____

2.2. Consumo de álcool

Com que frequência consome álcool? _____

Qual a quantidade que consome? _____

2.3. Toma algum suplemento alimentar?

Sim Não

Se sim, quais? _____

Se sim, com que frequência? _____

2.4. Alguma vez realizou uma terapêutica com citotóxicos?

Sim Não

Se sim, há quanto tempo? _____

Secção III – Historial Ocupacional

3.1. Presente Ocupação

Área de Trabalho: _____

Função exercida: _____

Função exercida há ____ anos

Descrição do tipo de trabalho:

Tempo de actividade na empresa: _____ (anos)

Existe exposição a citotóxicos no seu posto de trabalho? Sim Não

Se sim passe para o ponto 3.2.

Se não passe para a secção VI.

3.2. Exposição a citotóxicos no local de trabalho

3.2.1. Ocupações ou actividades exercidas atualmente com exposição a citotóxicos

	Função exercida	Horas por dia	Dias por semana
1			
2			
3			
4			
5			

Secção IV – Equipamento de Protecção Colectiva

Existem medidas de protecção colectiva? Sim Não

Se sim, quais?

Sistema de exaustão de ar? Sim Não

Sistema de insuflação de ar? Sim Não

Sistema de climatização? Sim Não

Secção V – Equipamento de Protecção Individual

Utiliza equipamento de protecção individual? Sim Não

Se sim, especifique:

Sapatos de protecção: Sim Não

Luvas: Sim Não

Máscara protecção das vias respiratórias: Sim Não

Óculos de protecção: Sim Não

Vestuário de protecção: Sim Não

Secção VI – Tempos Livres

Que tipo de actividades desenvolve para além da sua actividade profissional?
