

Exposição ocupacional a medicamentos antineoplásicos em medicina veterinária – A importância do seu estudo
Occupational exposure to antineoplastic drugs in veterinary medicine: importance of the research in this area

Oliveira, A.^{1,2} / Costa, A. M.² / Pádua, M.² / Viegas, S.³

Resumo

Como resultado da melhoria na nutrição e cuidados médicos profiláticos e terapêuticos, os animais de estimação vivem mais tempo. Isto, em combinação com a melhoria das capacidades de diagnóstico, propiciou o aumento da ocorrência de doenças neoplásicas nos animais de companhia, o que resulta numa procura de opções de tratamento com medicamentos antineoplásicos. Segundo a classificação da International Agency for Research on Cancer um grande número destes medicamentos é carcinogénico para os humanos. No entanto, atualmente, existem ainda poucos dados relativos à sua comercialização e condições de utilização em medicina veterinária. Sendo a absorção cutânea uma das principais vias de exposição dos profissionais de saúde a estes medicamentos, importa monitorizar a contaminação das superfícies de trabalho. Este artigo pretende rever o conhecimento atual acerca da exposição dos profissionais de hospitais e clínicas veterinárias a medicamentos antineoplásicos.

Palavras-chave: citotóxicos; medicamentos antineoplásicos; exposição ocupacional; medicina veterinária

Abstract

As a result of improved nutrition and prophylactic and therapeutic veterinary medical care, pets live longer. This, in combination with better diagnostic capabilities, leads to an increasing occurrence of neoplastic diseases in companion animals and in the use of cytotoxic drug treatment options. According to International Agency for Research on Cancer classification, a large number of these drugs are carcinogenic to humans. However, there is still few data regarding to the commercialization and practices of use in veterinary medicine. Since skin absorption is one of the main exposure routes of health professionals, it is important to monitor work surfaces contamination. This paper intent to review the current knowledge related with occupational exposure to cytotoxic drug in the hospital and veterinary clinics settings.

Keywords: antineoplastic drugs, cytotoxic, veterinary medicine, occupational exposure

¹ NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa

² Environment and Health Research Group – ESTeSL, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa

³ Centro de Investigação em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa

1. Introdução

Desde os anos de 1970 que os medicamentos antineoplásicos foram reconhecidos como um fator de risco para os profissionais de saúde (Falck *et al.*, 1979). Estes medicamentos constituem um grupo farmacoterapêutico que interfere por vários mecanismos de ação com o DNA, levando à destruição celular, sendo por isso amplamente utilizado no tratamento de doenças oncológicas na saúde humana e mais recentemente na animal. Para além da sua toxicidade, os fármacos disponíveis apresentam relativa inespecificidade, ou seja, embora atuem preferencialmente sobre as células malignas, afetam simultaneamente o genoma das células normais, condicionando, desta forma, efeitos adversos para a saúde, quer dos doentes e animais tratados quer dos profissionais de saúde a eles expostos (Suspiro & Prista, 2012). A International Agency for Research on Cancer (IARC) lista, atualmente, nove agentes antineoplásicos (onde se incluem agentes citotóxicos e citostáticos) e dois de terapias combinadas como grupo 1 (carcinogénicos para humanos), nove do grupo 2A (prováveis carcinogénicos para humanos) e 10 do grupo 2B (possíveis carcinogénicos para humanos) (Gulten *et al.*, 2011). No contexto ocupacional, vários estudos referem um aumento de diversos indicadores biológicos de genotoxicidade, normalmente quantificados em linfócitos do sangue periférico de trabalhadores expostos (Suspiro & Prista, 2012). No contexto específico da exposição em medicina humana, o estudo realizado por Ladeira *et al.* (2015) reporta um aumento destes biomarcadores na exposição ocupacional a medicamentos citotóxicos em unidades hospitalares portuguesas. Importa ainda referir, que a exposição dos trabalhadores, quando ocorre, caracteriza-se por ser uma exposição crónica e, provavelmente, a uma mistura de fármacos citotóxicos onde por norma será difícil reconhecer os efeitos para a saúde (Roussel & Connor, 2013; Viegas *et al.*, 2017).

Meijster e colegas (2006) referem que para além do contexto hospitalar existem outros contextos ocupacionais que importam estudar por poderem também implicar exposição a estas substâncias, designadamente, a área da medicina veterinária.

Efectivamente, durante a última década, observou-se um incremento na utilização de medicamentos citotóxicos e de imunossuppressores em medicina veterinária. Por norma, os potenciais benefícios terapêuticos deste grupo geralmente ultrapassam o risco dos efeitos adversos nos animais (ECVIM, 2007). No entanto, além da potencial exposição dos donos dos animais e dos seus familiares, a exposição aumenta, igualmente, para determinados grupos profissionais, como os médicos veterinários responsáveis pela preparação e administração de medicamentos citotóxicos e assistentes (Goodin *et al.*, 2011). Neste âmbito, num estudo desenvolvido nos Estados Unidos e na Holanda foi observada contaminação das superfícies de trabalho e das luvas dos trabalhadores que apresentaram valores quinze vezes mais elevados do que os detectados em luvas de trabalhadores de hospitais de medicina humana (Hall *et al.*, 2017).

Em animais é, igualmente, realizada a preparação e administração de medicamentos citotóxicos pela via intravenosa. Na última década, no entanto, a disponibilidade de medicamentos orais levou a um aumento do seu uso também em medicina veterinária (Goodin *et al.*, 2011). Entretanto, embora tenha havido um aumento do uso de quimioterapia oral, as orientações relacionadas com a sua manipulação segura estão ainda em evolução. Acresce

o “equivoco” generalizado que o risco de exposição é baixo para esta classe porque são mais seguros de manusear. Sabe-se, no entanto, que apresentam os mesmos riscos que as formulações intravenosas, alargando a população potencialmente exposta. A este respeito podem-se referir os profissionais de saúde, outros animais e os seus donos e familiares (Goodin *et al.*, 2011).

Na prática veterinária, os poucos estudos realizados, não permitem reconhecer a potencial exposição que resulta para os trabalhadores e que fatores a podem influenciar. O único aspeto conhecido, de modo empírico, é que as medidas de controlo da exposição parecem não ser valorizadas na maioria das unidades e/ou clínicas veterinárias onde são manipulados este tipo de medicamentos.

2. Medicamentos Citotóxicos: efeitos para a saúde e vias de exposição

Devido aos graves efeitos para a saúde associados, os medicamentos citotóxicos são os fármacos mais estudados, sendo possível diferenciar estes fármacos pelo seu mecanismo de ação (Besse *et al.*, 2012; Gulten *et al.*, 2011; Kosjek *et al.*, 2011) (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação e mecanismos de ação dos medicamentos citotóxicos (Besse *et al.*, 2012).

Classe	Mecanismos de Ação	Mecanismo de ação detalhado
Citotóxicos que interagem diretamente com o DNA	Agentes alquilantes	Inserem um ou mais grupos nucleofílicos ao DNA e inibem ou alteram a transcrição
	Complexos de platina	Estabelecem ligação ao DNA onde atuam por inibição da replicação
	Agentes intercalantes	Atuam por quebra da cadeia simples de DNA
Citotóxicos com interação indireta com o DNA	Antimetabolitos	Análogos estruturais da purina, pirimidina ou ácido fólico, que atuam através do bloqueio da atividade enzimática e da <u>disrupção da síntese de DNA</u> .
	Antibióticos citotóxicos	Intercalam entre os pares de bases do DNA provocando a <u>disrupção da síntese ou função dos ácidos nucleicos</u> .
	Inibidores de fuso mitótico	Interrompem a segregação cromossômica por inibição da <u>formação do fuso mitótico</u>
	Inibidores da topoisomerase	Induzem ou estabilizam os danos no DNA por bloqueamento a <u>relição da dupla camada de DNA</u>

A exposição dos profissionais de saúde pode ocorrer essencialmente durante a preparação, administração e eliminação de drogas citotóxicas, onde existe o potencial para que ocorra exposição por inalação, contacto com a pele, ingestão ou injeção accidental. Nestes profissionais estão já descritas situações de exposição que resultam da utilização de equipamento contaminado na preparação, administração e eliminação das drogas ou a ingestão de alimentos contaminados a partir das mãos, assim como por contacto com superfícies, dejetos dos doentes, roupa ou tecidos cirúrgicos (Lee *et al.*, 2009; Gulten *et al.*, 2011).

Em medicina humana, têm sido efetuados diversos estudos de monitorização ambiental, os quais têm indicado que todas as superfícies podem estar

potencialmente contaminadas, onde mesmo a contaminação residual das superfícies representa uma oportunidade para o contacto dérmico que se acredita ser, actualmente, a via de exposição mais provável para os trabalhadores em unidades hospitalares (Lamerie *et al.*, 2012; Hon *et al.*, 2014; Viegas *et al.*, 2014).

3. A Utilização de medicamentos antineoplásicos em Medicina Veterinária

Apesar de não haver muita informação acerca dos tumores em gatos e dos cães, estima-se que 1 em cada 10 gatos ou cães desenvolvam um tumor ao longo da sua vida, sendo que o cancro tem sido a causa de morte mais reconhecida nestes animais (Chun *et al.*, 2001; Hamscher *et al.*, 2010).

Os métodos convencionais para a terapia do cancro são semelhantes aos utilizados em medicina humana, tais como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo também frequente a combinação dos métodos. A gestão do cancro animal pretende essencialmente proporcionar uma boa qualidade de vida além do seu prolongamento (Chun *et al.*, 2001).

Em regra, as doses de medicamentos citotóxicos usados em terapia humana não são apropriadas para o cão ou gato uma vez que a toxicidade resultante do tratamento não pode ser gerida numa base de rotina em medicina veterinária. Considerando isto, as doses recomendadas para animais resultam de um compromisso entre a eficácia e a toxicidade (Chun *et al.*, 2001).

Os citotóxicos habitualmente utilizados em medicina veterinária estão listados na tabela 2. Apresenta-se, igualmente, a indicação da classificação pela IARC e o período de tempo em que a exposição pode ocorrer para os donos do animal e seus familiares após a administração dos medicamentos num gato ou cão. Tendo em consideração a falta de informação relativa a espécies de animais domésticos, os dados apresentados são baseados no conhecimento existente sobre a toxicocinética destes fármacos em Humanos (ECVIM, 2007).

Tabela 2: Drogas antineoplásicas utilizadas em medicina veterinária (ECVIM, 2007).

Droga Citotóxica	Período de Risco após a última administração da droga citotóxica	Classificação IARC
5-Fluoruracilo	3 dias	Não Classificado
Carboplatina	5 dias	Não Classificado
Cloranbucilo	2 dias	Grupo 1
Cisplatina	8 dias	Grupo 2A
Ciclofosfamida	4 dias	Grupo 1
Citarabina	3 dias	Não Classificado
Doxorrubicina	7 dias	Grupo 2A
Gencitabina	7 dias	Não Classificado
Lomustina	3 dias	Grupo 2A
Mitoxantrona	8 dias	Grupo 2B
Vincristina	3 dias	Grupo 1
Vinblastina	3 dias	Não Classificado

Legenda:

Grupo 1 – Drogas que são carcinogénicas

Grupo 2A – Drogas que são possivelmente carcinogénicas para humanos

Grupo 2B – Drogas que são possivelmente carcinogénicas para humanos

4. Conclusão

Os estudos com dados quantitativos relativamente à exposição ocupacional a agentes citotóxicos em hospitais e clínicas veterinárias são surpreendentemente baixos. Aspeto preocupante dado tratar-se de uma área de atividade onde a sua utilização é emergente e em espectável aumento. Tendo em conta a inexistência de medidas específicas de controlo da exposição neste contexto ocupacional, as instruções relativas ao uso de agentes citotóxicos assentam principalmente nas recomendações utilizadas para a medicina humana (Hall *et al.*, 2017; Knobloch *et al.*, 2010).

Considerando o aumento da ocorrência de cancro nos animais de companhia e, conseqüentemente, na utilização de drogas antineoplásicas no tratamento destas patologias, constata-se a necessidade de avaliação da exposição dos profissionais, algo que será desenvolvido num curto espaço de tempo, com o objectivo de ter um primeiro estudo exploratório desenvolvido a nível nacional. Importa ainda considerar que, após o tratamento, os donos levam os seus animais para casa, promovendo a contaminação do ambiente habitacional e, conseqüentemente, a exposição dos donos e seus familiares (Chun *et al.*, 2001; ECVIM, 2007; Hamscher *et al.*, 2010).

Os autores agradecem ao Instituto Politécnico de Lisboa pelo financiamento concedido ao projeto "Cyto-VET: Exposição ocupacional a citotóxicos em hospitais e clínicas veterinárias - Contributo para a caracterização da exposição e prevenção dos efeitos para a saúde" IPL/2016/CYTO_VET_ESTeSL.

5. Referências

- Besse J P, Latour J F, Garric J. (2012), Anticancer drugs in surface waters what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? *Environmental International* 39:73-86
- Chun RA, Garrett L, MacEwen E. (2001), Cancer chemotherapy. In: Withrow SJ, MacEwen EG, eds. *Small Animal Clinical Oncology*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 92-118.
- ECVIM - European College of Veterinary Internal Medicine of Companion Animals. (2007), Preventing occupational and environmental exposure to cytotoxic drugs in veterinary medicine. Available at: <http://www.ecvim-ca.org/guidelines>.
- Falck K, Gröhn P, Sorsa M, *et al.* (1979), Mutagenicity in urine in nurses handling cytotoxic drugs. *Lancet* 8128:1250-1.
- Goodin S, Griffith N, Chen B, *et al.* (2011), Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel. *J. Oncol. Pract.* 7:7-12
- Gulten T, Evke E, Ercan I, *et al.* (2011), Lack of genotoxicity in medical oncology nurses handling antineoplastic drugs: effect of work environment and protective equipment. *Work* 39:485-489
- Hall AL, Demers PA, Astrakianakis G, *et al.* (2017), Estimating National-Level Exposure to Antineoplastic Agents in the Workplace: CAREX Canada Findings and Future Research Needs. *Annals of Work Exposures and Health* 61:656-668

- Hamscher G, Mohring SAI, Knobloch A, *et al.* (2010), Determination of drug residues in urine of dogs receiving anti-cancer chemotherapy by LC-ESI-MS-MS: is there an environmental or occupational risk. *J Anal Toxicol* in press.
- Hedmer M, Georgiadi A, Bremberg ER, *et al.* (2005), Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Ann Occup Hyg.* 49: 629-37.
- Hon C Y, Chua P S, Danyluk Q, *et al.* (2014), Astrakianakis G. Examining factors that influence the effectiveness of cleaning antineoplastic drugs from drug preparation surfaces: A pilot study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 20:210-216
- Knobloch A, Mohring S A I, Eberle N, *et al.* (2010), Cytotoxic Drug Residues in Urine of Dogs Receiving Anticancer Chemotherapy. *J Vet Intern Med* 24:384-390
- Kosjek T, Heath E. (2011), Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. *Trens in Analytical Chemistry* 30:1065-1087.
- Ladeira C. (2015), Human Biomonitoring: Biomarkers, Susceptibility, and Nutrigenetics. Germany: LAP Lambert Academic Publishing.
- Lamerie T Q, Nussbaumer S, Décaudin B, *et al.* (2012), Evaluation of Decontamination Efficacy of Cleaning Solutions on Stainless Steel and Glass Surfaces Contaminated by 10 Antineoplastic Agents. *The Annals of Occupational Hygiene* 57:456-469
- Lee S G, Ambados F, Tkaczuk M, *et al.* (2009), Paclitaxel exposure and its effective decontamination. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 39:181-185.
- Meijster T, Fransman W, Veldhof R, Kromhout H. (2006), Exposure to antineoplastic drugs outside the hospital environment. *Ann Occup Hyg* 50(7): 657-664.
- NIOSH - National Institute for Occupational Safety and Health (2014), List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: NIOSH.
- Roussel C, Connor TH. (2013), Chemotherapy and Pharmacy: A toxic mix?. *The Oncology Pharmacist.* 2013;6 (2):1, 32-33. Available at: http://issuu.com/theoncologynurse/docs/top_may2013_issue_web.
- Suspiro A, Prista J. (2012), Exposição ocupacional a citostáticos e efeitos sobre a saúde. *Rev Port Saúde Pública* 30(1): 76-88.
- Viegas S., Pádua M., Veiga A., *et al.* (2014), Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess.* 186:7807-7818. DOI 10.1007/s10661-014-3969-1.
- Viegas S., Oliveira AC., Pádua M. (2017) Exposure to chemical mixtures in occupational settings: A reality in Oncology Day Services? *Occupational Safety and Hygiene IV Arezes et al. (Eds.) CRC Press. Taylor and Francis Group, London: 231-234. ISBN: 978-1- 138-05761-6.*