



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

SEGURANÇA DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS EM  
MEDICINA VETERINÁRIA *VERSUS* MEDICINA HUMANA

JOANA ISABEL MARIANO PALMINHA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Yolanda Maria Vaz

Doutora Anabela de Sousa  
Santos da Silva Moreira

Doutora Berta Maria Fernandes  
Ferreira São Braz

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

ORIENTADORA

Doutora Berta Maria Fernandes  
Ferreira São Braz

CO-ORIENTADOR

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor  
Vicente

2010

LISBOA

---





UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

SEGURANÇA DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS EM  
MEDICINA VETERINÁRIA *VERSUS* MEDICINA HUMANA

JOANA ISABEL MARIANO PALMINHA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Yolanda Maria Vaz

Doutora Anabela de Sousa  
Santos da Silva Moreira

Doutora Berta Maria Fernandes  
Ferreira São Braz

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

ORIENTADORA

Doutora Berta Maria Fernandes  
Ferreira São Braz

CO-ORIENTADOR

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor  
Vicente

2010

LISBOA

---

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar à Prof. Doutora Berta, por todo o apoio e dedicação como professora orientadora, sem a qual não teria sido possível a realização deste trabalho. O meu sincero agradecimento pela sua enorme disponibilidade e acompanhamento, que jamais esquecerei.

Ao Dr. Gonçalo, pelo incentivo e confiança demonstrados, e pelos conhecimentos transmitidos ao longo dos meses de estágio.

Ao Prof. Doutor António José Almeida Ferreira por me ter concedido a oportunidade de estágio no Hospital Escolar da FMV.

A todo o corpo clínico, recepcionistas e auxiliares do Hospital Escolar da FMV pelos conhecimentos transmitidos, pelo apoio e excelente ambiente de entreajuda.

Ao meu Pai, pela presença constante e por tudo o que representa para mim, pelo extraordinário optimismo e confiança que transmite, essenciais ao longo de todo o meu percurso académico. À minha Mãe pela pessoa maravilhosa que é, por me ter transmitido a paixão pelos animais, e por toda a confiança e força. Obrigada por me possibilitarem a concretização do meu sonho.

À minha irmã, pela enorme paciência e companheirismo ao longo destes anos.

À Tia Nelma e Manel por todo o apoio demonstrado, por me proporcionarem um refúgio inspirador e por acreditarem em mim.

À Sofia e ao Pedro por todos os momentos vividos, por toda a amizade, confiança e apoio.

Um agradecimento especial ao Vitor, pela amizade incondicional, por ter estado presente em todos os bons e maus momentos, pela força e confiança transmitidas.

À Ana, Cláudia, Josefa e Mariana pela amizade sincera e confiança, por todos os momentos partilhados durante a vida académica, e por todos os que ainda estão para vir.

À Carlinha, Sandra e Catarina pelos momentos inesquecíveis que vivemos durante o estágio, e por todo o apoio que me deram.



À Joana Margarida pela amizade e boa disposição, pela enorme disponibilidade e apoio, fundamentais à realização desta etapa final.

Ao Ben, Pulga, Mia e Miró pelo amor incondicional e por representarem tudo aquilo em que eu acredito.



## RESUMO

**Título:** Segurança de Fármacos Citotóxicos em Medicina Veterinária *versus* Medicina Humana

**Resumo:** A utilização de fármacos citotóxicos em Medicina Humana iniciou-se na década de 40, e desde então tem vindo a evoluir, tornando-se numa prática corrente na terapêutica oncológica. A exposição a estes fármacos representa um risco de saúde ocupacional, documentado em diversos estudos. Por esta razão, em Medicina Humana, as regras de segurança para a manipulação destes fármacos constituem um assunto muito discutido, existindo um grande número de entidades e organizações que elaboram documentos, contendo as normas orientadoras para um contacto seguro com os fármacos citotóxicos.

Apesar da sua extrema importância, a segurança na manipulação dos fármacos citotóxicos continua a ser um tema pouco abordado em Medicina Veterinária, existindo um número muito reduzido de documentos que referem as normas orientadoras para uma manipulação segura.

Foi objectivo, do presente trabalho, comparar estas duas realidades distintas, Medicina Veterinária vs Medicina Humana, no que respeita ao contacto com os fármacos citotóxicos, de forma a contribuir para uma maximização da protecção dos profissionais de Medicina Veterinária, bem como a do próprio paciente e a do ambiente. Assim, foi realizado um questionário – a nível nacional – para determinar, através das respostas a questões específicas para as diferentes fases de manipulação dos fármacos citotóxicos, o grau de segurança com que se efectua essa mesma manipulação, na prática clínica diária. Dos 65 questionários respondidos, 53 referem-se a Centros de Atendimento Médico-Veterinário (CAMVs) e 12 a Hospitais Veterinários. No entanto, a prática de quimioterapia ocorre em apenas 44 estabelecimentos, dos quais 33 são CAMVs e 11 são Hospitais Veterinários.

Este estudo permitiu concluir, que a classe médico-veterinária apresenta uma exposição bastante elevada aos fármacos citotóxicos, fazendo-o com um grau de protecção e segurança insuficientes, logo com risco elevado para a sua saúde. Assim, e considerando o que são as normas de segurança em Medicina Humana, e de forma a modificar esta situação são preconizadas várias normas protectoras que poderão ser de aplicação comum durante todas as fases de manipulação dos fármacos citotóxicos, mas que podem ser mais específicas em função da fase de manipulação dos fármacos citotóxicos em que será preconizada a sua aplicação.

**Palavras-chave:** fármaco citotóxico, segurança, manipulação, medicina veterinária, medicina humana.



## **ABSTRACT**

**Title:** Safety of Cytotoxic Drugs in Veterinary Medicine *versus* Human Medicine

**Abstract:** The use of cytotoxic drugs in Human Medicine began in the 40s, and has evolved since then to become a standard in cancer therapy. It is documented in several studies that the exposure to these drugs poses an occupational health risk. For this reason, in Human Medicine, there are several entities and organizations regulating the safety rules for handling these drugs, with the elaboration of documents containing the guidelines for the safe contact with cytotoxic drugs.

Despite its extreme importance, the safe manipulation of cytotoxic drugs continues to be a minor preoccupation in Veterinary Medicine, with only a few documents referring the guidelines for a secure handling. The purpose of this study was to compare two distinct realities, Veterinary Medicine *versus* Human Medicine, regarding the use of cytotoxic drugs, in order to maximize the protection of the professionals, the patients and the environment. For this purpose, an inquiry was performed at a national level, to determine the safety practices used in each phase of manipulation of the cytotoxic drugs in hospitals and clinics. Of the sixty-five inquiries answered, 53 refer to Small Animal Veterinary Clinics and 12 to Veterinary Hospitals. Yet, the practice of chemotherapy occurs only in 44 establishments, including 33 Small Animal Veterinary Clinics and 11 Veterinary Hospitals.

It was concluded, that the veterinary professionals are highly exposed to cytotoxic drugs, with a level of insufficient protection and safety, posing risks to human occupational health. Considering the safety rules in Human Medicine and with the aim to improve this situation, various protective recommendations are made that could be applied in all phases of manipulation of cytotoxic drugs and also specific measures for each phase of manipulation of these drugs.

**Key Words:** cytotoxic drugs, safety, manipulation, veterinary medicine, human medicine.



## INDICE

AGRADECIMENTOS.....	i
RESUMO.....	iii
ABSTRACT.....	iv
INDICE.....	v
I. INTRODUÇÃO.....	1
II. SEGURANÇA DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS EM MEDICINA VETERINÁRIA <i>VERSUS</i> MEDICINA HUMANA.....	3
1. A BIOLOGIA DO TUMOR.....	3
1.1. Produção de células malignas.....	3
1.2. Ciclo celular.....	4
2. ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO PACIENTE ONCOLÓGICO.....	4
2.1. Cirurgia.....	5
2.2. Radioterapia.....	5
2.3. Quimioterapia.....	6
2.3.1. Toxicidade associada à quimioterapia.....	7
2.3.2. Princípios gerais.....	8
2.3.3. Classes de fármacos quimioterápicos.....	9
a) Agentes alquilantes.....	9
Clorambucilo.....	10
Ciclofosfamida.....	11
Lomustina.....	11
b) Agentes que interferem com a tubulina.....	12
Vincristina.....	12
Vinblastina.....	13
c) Antraciclinas.....	14
Doxorrubicina.....	14
d) Antimetabolitos.....	15
e) Compostos de platina.....	15
Cisplatina.....	15
Carboplatina.....	16
f) Outros agentes quimioterápicos.....	17
L-asparaginase.....	17
Prednisolona.....	18
3. RISCO ASSOCIADO À MANIPULAÇÃO DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS.....	18
3.1. Avaliação do risco.....	18
3.1.1. Vias de exposição e efeitos adversos.....	19
3.1.2. Acções em que o risco de exposição é maior.....	23
3.1.3. Elaboração da avaliação de risco na manipulação de fármacos citotóxicos.....	25
3.2. Gestão de risco.....	27
3.2.1. Elaboração de um plano de gestão do risco.....	29
3.2.2. Monitorização do estado da saúde dos trabalhadores.....	29
4. REGRAS DE SEGURANÇA NAS DIFERENTES FASES DE MANIPULAÇÃO DOS CITOTÓXICOS.....	32
4.1. Recepção e Armazenamento.....	32
4.1.1. Recepção de mercadoria danificada.....	33
4.2. Acondicionamento e Transporte.....	33
4.3. Preparação dos agentes quimioterápicos.....	34
4.3.1. Câmara de Segurança Biológica.....	36
a) Monitorização da CSB.....	38
b) Limpeza e desinfectação.....	38
c) Descontaminação.....	38
4.3.2. Regras gerais de protecção na preparação de citotóxicos.....	38
a) Equipamento de protecção individual.....	39
Pijama Cirúrgico.....	40
Calçado.....	40



Cobre Sapatos .....	40
Toucas.....	41
Máscara.....	41
Respiradores .....	41
Batas de quimioterapia.....	41
Luvas de quimioterapia .....	42
Protecção dos olhos.....	43
b) Material e equipamento utilizados para a preparação e administração dos citotóxicos .....	43
c) Outros equipamentos e procedimentos de segurança .....	45
Estações de segurança.....	45
Lavagem das mãos .....	46
Práticas de trabalho .....	46
1) Preparação de fármacos citotóxicos estéreis.....	46
2) Preparação e manipulação de fármacos citotóxicos não injectáveis .....	49
4.4. Administração .....	51
4.4.1. Extravasamento .....	52
4.5. Eliminação dos desperdícios .....	54
4.5.1. Equipamento de Protecção Individual .....	59
4.5.2. Lavagem da roupa.....	59
4.6. Gestão dos derrames de fármacos citotóxicos .....	60
4.7. Treino/Formação.....	61
III. PARTE EXPERIMENTAL.....	65
1. Introdução .....	65
2. Objectivo .....	66
3. Material e Métodos.....	66
4. Resultados .....	68
5. Discussão dos resultados .....	86
6. Conclusão .....	96
BIBLIOGRAFIA.....	99
ANEXO I – Lista de Verificação.....	107
ANEXO II – Câmara de Segurança Biológica (CSB).....	113
ANEXO III – Sinalização dos Agentes Citotóxicos .....	123
ANEXO IV – Equipamentos Utilizados para a Preparação e Administração dos Citotóxicos .....	125
ANEXO V – Estações de Segurança.....	127
ANEXO VI – Gestão dos Derrames de Fármacos Citotóxicos .....	129
ANEXO VII – Questionário .....	133



## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 – CSB Classe I (adaptado de Public Health Agency of Canada PHAC, 2005).	113
Ilustração 2 – CSB Classe II Tipo A1.	115
Ilustração 3 – CSB Classe II Tipo A2.	115
Ilustração 4 – CSB Classe II Tipo B1	116
Ilustração 5 – CSB Classe II Tipo B2.	117
Ilustração 6 – CSB Classe III.	118
Ilustração 7 – Sinalização da presença de fármacos citotóxicos. Corresponde a um símbolo roxo contendo uma célula em divisão.	123
Ilustração 8 – Sinalização da presença de resíduos citotóxicos	123
Ilustração 9 – Respirador N95.	123
Ilustração 10 – Batas de quimioterapia Foliodress® Protect Reinforced Gown.	124
Ilustração 11 – Luvas de quimioterapia sem látex.	124
Ilustração 12 – Óculos de segurança	124
Ilustração 13 – Seringa com conexão <i>Luer-lock</i> .	125
Ilustração 14 – Modelo <i>Chemo Mini-Spike Plus® V</i> da B.BRAUN, que consiste num <i>spike</i> com filtro.	125
Ilustração 15 – Modelo <i>Chemoprotect Spike</i> da CODAN, que corresponde a um <i>spike</i> com filtro.	125
Ilustração 16 – Permite a conexão segura entre duas seringas.	126
Ilustração 17 – Sistema de infusão fechado <i>Cyto-Ad Z®</i> .	126
Ilustração 18 – Sistemas de infusão fechados <i>Cyto-Set®/Cyto-Set® Infusomat/Cyto-Set® Infusion</i>	126
Ilustração 19 – Estação de lavagem.	127
Ilustração 20 – Chuveiro de emergência	128

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Frequência absoluta das unidades de saúde animal, CAMVs e Hospitais Veterinários, em que se pratica a administração de fármacos citotóxicos.	68
Gráfico 2 – Grau de formação dos indivíduos responsáveis pela preparação e/ou administração dos citotóxicos (frequência absoluta).	69
Gráfico 3 – Frequência relativa da posse de informação, acerca do risco inerente à manipulação dos citotóxicos, em pessoas com e sem formação em CAMVs e Hospitais Veterinários.	70
Gráfico 4 – Frequência absoluta das unidades de saúde animal, CAMVs e Hospitais Veterinários, que possuem <i>kit</i> de contenção de derrame e documento explicativo de respectiva utilização.	71
Gráfico 5 – Caracterização das unidades de saúde animal inquiridas, CAMVs e Hospitais Veterinários, quanto à existência ou não de zonas reservadas à preparação e/ou administração de fármacos citotóxicos e respectiva sinalização, bem como à utilização de EPI na realização daqueles procedimentos (frequência absoluta).	72
Gráfico 6 – Caracterização do grau de protecção individual, quanto ao tipo de EPI utilizado nos procedimentos executados na quimioterapia ( <i>Frequência absoluta</i> ).	73
Gráfico 7 – Caracterização do grau de protecção individual, quanto ao tipo de EPI utilizado nos procedimentos executados na quimioterapia ( <i>Frequência relativa</i> ).	73
Gráfico 8 – Tipo de EPI utilizado em cada procedimento de manipulação de fármacos citotóxicos quer em CAMVs, quer em Hospitais Veterinários ( <i>Frequência absoluta</i> ).	74
Gráfico 9 – Existência de Câmara de Fluxo Laminar, em CAMVs e Hospitais Veterinários, para a preparação de fármacos citotóxicos ( <i>Frequência relativa</i> ).	75
Gráfico 10 – Utilização de material específico para fármacos citotóxicos, nas fases de preparação e administração ( <i>Frequência relativa</i> ).	75
Gráfico 11 – Administração de fármacos citotóxicos pelas vias oral ou tópica, em CAMVs e em Hospitais Veterinários ( <i>Frequência relativa</i> ).	76



Gráfico 12 – Administração de fármacos citotóxicos em comprimidos (com e sem fragmentação) e em xarope, nas unidades de saúde animal inquiridas ( <i>Frequência absoluta</i> ).....	76
Gráfico 13 – Adopção de medidas de contenção dos animais durante a administração dos fármacos citotóxicos ( <i>Frequência absoluta</i> ).....	77
Gráfico 14 – Existência de boxes específicas (exclusivas para animais a realizar quimioterapia) e de boxes comuns (uso inespecífico) ( <i>Frequência relativa</i> ).....	78
Gráfico 15 – Locais de passeio dos animais submetidos à administração de fármacos citotóxicos em CAMVs e Hospitais Veterinários ( <i>Frequência relativa</i> ).....	78
Gráfico 16 – Medidas adoptadas referentes à limpeza das instalações/equipamentos nos CAMVs ( <i>Frequência relativa</i> ).....	79
Gráfico 17 – Medidas adoptadas referentes à realização da limpeza das instalações/equipamentos nos Hospitais Veterinários ( <i>Frequência relativa</i> ).....	80
Gráfico 18 – Frequência relativa do encerramento ou não, das áreas onde houve manipulação de fármacos citotóxicos, para a respectiva limpeza antes da ocorrência de outras actividades no local ( <i>Frequência relativa</i> ).....	80
Gráfico 19 – Frequência relativa do encerramento ou não, das áreas não reservadas onde houve manipulação de citotóxicos, para a respectiva limpeza antes da ocorrência de outras actividades no local.....	81
Gráfico 20 – Estratégias de segurança adoptadas na fase de eliminação dos resíduos citotóxicos quer em CAMVs, quer em Hospitais Veterinários ( <i>Frequência absoluta</i> ).....	82
Gráfico 21 – Disponibilização de informação, acerca do risco de exposição, aos proprietários de animais submetidos a quimioterapia ( <i>Frequência relativa</i> ).....	83
Gráfico 22 – Tipo de informação disponibilizada aos proprietários de animais, submetidos a quimioterapia em CAMVs, acerca do risco de exposição ( <i>Frequência relativa</i> ).....	84
Gráfico 23 – Tipo de informação disponibilizada aos proprietários de animais, submetidos a quimioterapia em Hospitais Veterinários, acerca do risco de exposição ( <i>Frequência relativa</i> ).....	85



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ADN – Ácido Desoxirribonucleíco

ARN – Ácido Ribonucleíco

ASHP – American Society of Hospital Pharmacists

BPS – Bloodborne Pathogens Standard

CAMV – Centro de Atendimento Médico-Veterinário

CCOHS – Canadian Centre for Occupational Health and Safety

CFL – Câmara de Fluxo Laminar

CSB – Câmara de Segurança Biológica

CSHP – Canadian Society of Hospital Pharmacists

ECG – Electrocardiograma

EPI – Equipamento de Protecção Individual

HEPA – High Efficiency Particulate Air

HSE – Health & Safety Executive

IARC – International Agency for Research on Cancer

IPP – Iniciação Promoção Progressão

ISO – International Organization for Standardization

ISOPP – International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee

IV – Intravenosa

LER – Lista Europeia de Resíduos

MARCH – Management and Awareness of Risks of Cytotoxic Handling

MSDS – Material Safety Data Sheets

NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health

NOHSC – National Occupational Health and Safety Commission

OSHA – Occupational Safety and Health Administration

PAPR – Powered Air Purifying Respirator

PHAC – Public Health Agency of Canada

PVC – Cloreto de Polivinilo

USP – United States Pharmacopeia

UV – Ultra-violeta



## I. INTRODUÇÃO

O estágio curricular decorreu no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa, no período de 1 de Fevereiro de 2010 a 1 de Agosto de 2010, com uma carga horária total de 1304 horas, na área de clínica de animais de companhia.

Durante o estágio a autora frequentou os diversos serviços do Hospital Escolar, entre eles, Medicina Interna, Imagiologia, Cirurgia e Internamento, realizando turnos rotativos de 8 horas pelos mesmos, e turnos de 12 ou 24 horas no serviço de Internamento.

Na área de Medicina Interna a autora assistiu a consultas, nas quais foi possível a participação activa na elaboração de anamnese, exame físico, plano de diagnóstico e terapêutica a instituir. Foram também realizados procedimentos como colheita de sangue para análises clínicas, venopunção para colocação de cateter e sistema de venoclise, medição da glicemia, drenagem de líquido de derrame torácico e abdominal, algaliação, realização de punções por agulha fina, limpeza e observação do conduto auditivo externo, limpeza de feridas, administração de fármacos por via oral, e por via injectável (subcutânea, intramuscular e intravenosa), imunização, medição da pressão arterial, realização de pensos simples, pensos gordos e pensos de estabilização ortopédica (pensos com tala, pensos de Robert-Jones), teste de fluoresceína, teste de Shirmer, teste da lâmpada de Wood, e ainda electrocardiogramas (ECG).

Para além das consultas de clínica geral, foi também possível assistir a consultas de especialidade, como as de oncologia, oftalmologia, dermatologia e cardiologia.

A área de imagiologia incidiu sobre os seguintes serviços: radiologia, mielografia, tomografia axial computadorizada e ecografia (abdominal e ecocardiografia), onde a aluna teve a oportunidade de participar no posicionamento e contenção dos pacientes, na anestesia, na realização e na interpretação dos exames.

No bloco cirúrgico, a autora acompanhou os pacientes antes, durante e após as cirurgias, realizando a avaliação pré-cirúrgica, preparando o paciente (colocação de cateter, entubação endotraqueal, tricotomia, desinfecção e limpeza da zona sujeita à incisão), administrando a pré-medicação e a indução anestésica, preparando o material cirúrgico e os aparelhos de monitorização anestésica (ECG, frequência cardíaca, pressão arterial, pulso oxímetro, estetoscópio esofágico), monitorizando a anestesia, auxiliando durante a cirurgia e no recobro desta, efectuando as avaliações e os cuidados pós-cirúrgicos. Durante as cirurgias desempenharam-se as funções de anestesista, ajudante de cirurgião, cirurgião, e circulante, consoante a requisição do cirurgião responsável. As cirurgias observadas com maior frequência foram orquiectomias e ovariohisterectomias electivas, tal como mastectomias secundárias a neoplasias mamárias, em cadelas e gatas.

Na área de Internamento foram prestados cuidados de higiene e alimentação aos doentes internados, foram administradas medicações consoante as suas necessidades individuais, e atendendo sempre à sua evolução clínica, e foram realizados procedimentos semelhantes aos efectuados nas consultas, em Medicina Interna. Durante o turno de Internamento, a aluna tinha sob a sua responsabilidade os animais presentes naquela área, estando a seu cargo a monitorização dos sinais vitais, tais como: cor das mucosas, tempo de repleção capilar, pulso femoral, frequências cardíaca e respiratória, e temperatura corporal. A aluna era igualmente responsável pela limpeza das jaulas e pelo passeio dos pacientes no exterior.

A realização do estágio foi, sem dúvida, uma experiência enriquecedora para a aluna, pois permitiu a consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do seu percurso académico, possibilitando a aplicação prática desses mesmos conhecimentos em situações reais. Permitiu ainda a prática de vários procedimentos essenciais e que fazem parte do dia-a-dia da clínica.

A escolha do tema “Segurança dos fármacos citotóxicos em Medicina Veterinária *versus* Medicina Humana” relaciona-se com a sua elevada importância em termos de segurança ocupacional, e com a escassez de informação disponível na área de Medicina Veterinária.

## II. SEGURANÇA DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS EM MEDICINA VETERINÁRIA *VERSUS* MEDICINA HUMANA

### 1. A BIOLOGIA DO TUMOR

As células dos organismos multicelulares fazem parte de uma sociedade especializada que coopera para promover a sobrevivência do organismo. Processos como a divisão, proliferação e diferenciação celulares são estritamente controlados, existindo um balanço na razão entre a formação de novas células e as células que morrem. A alteração destes mecanismos normais de homeostasia pode conduzir a uma proliferação descontrolada e a malignidade celular (Argyle, 2003).

Apesar de existir um amplo conjunto de mecanismos envolvidos no desenvolvimento dos tumores e uma grande variedade de tecidos a partir dos quais estes se podem formar, os tumores podem ser classificados em três categorias (Argyle, 2003):

- Tumores benignos: de uma forma geral, estes tumores podem surgir em qualquer tecido do corpo, e crescer de forma localizada. A sua importância clínica prende-se com a capacidade de causarem pressão, obstrução e ocuparem espaços vazios, como é o caso do tumor cerebral benigno. Este tipo de tumores não metastiza.
- Tumores *in situ*: são pequenos tumores que se desenvolvem a partir do epitélio. A análise histológica da lesão indica a presença de células tumorais, mas o tumor permanece na camada epitelial e não invade a membrana basal nem os tecidos subjacentes.
- Cancro: refere-se a um tumor maligno que tem a capacidade de invadir tanto os tecidos locais como aqueles que se encontram à distância (metastização).

#### 1.1. Produção de células malignas

O processo de transformação de células normais em células malignas denomina-se por carcinogénese, a qual se divide nas seguintes etapas: iniciação, promoção e progressão (modelo IPP). Ao contrário das doenças que resultam de alterações ao nível de um único gene, o cancro é uma doença complexa e multigénica em que existe uma sequência progressiva de mutações que pode explicar o desenvolvimento do tumor (Modiano & Breen, 2007).

De acordo com o modelo IPP a ocorrência de uma mutação concede a uma célula somática a capacidade de se replicar de forma ilimitada, bem como um novo crescimento ou uma vantagem de sobrevivência em relação às restantes células presentes naquele ambiente – iniciação. Contudo, uma única mutação não é suficiente para originar um tumor, uma vez que existem factores ambientais que limitam a actividade da célula. Uma segunda mutação

(ou várias mutações) vai adicionando às células potenciais capacidades para vencer as células vizinhas daquele ambiente, conduzindo à sua transformação numa massa tumoral identificável – promoção. Por fim, uma terceira fase de mutações reforça a malignidade das células, conferindo-lhes capacidades para invadir, destruir e metastizar os vários tecidos conduzindo à doença clínica – progressão (Modiano & Breen, 2007).

### *1.2. Ciclo celular*

Para compreender os mecanismos envolvidos na origem das neoplasias e no processo de metastização, há que perceber o funcionamento normal da divisão e proliferação celulares. O organismo está em constante processo de renovação celular. A reprodução dos gâmetas ocorre através do processo designado por meiose, enquanto no caso das células somáticas a reprodução envolve dois processos distintos, a mitose e a citocinese. A mitose consiste na divisão nuclear e a citocinese na divisão do citoplasma, e ocorrem de forma sucessiva. A divisão nuclear é precedida da duplicação do material genético no interior da célula, fase denominada de interfase. Tal como a duplicação dos cromossomas, este período é caracterizado por uma intensa actividade celular no que diz respeito à produção de ácido ribonucleico (ARN), proteínas e lípidos. O conjunto dos processos relativos à mitose e à interfase é frequentemente designado de ciclo celular, sendo constituído por quatro fases: M (mitose), S (síntese de ácido desoxirribonucleico ADN), G1 (síntese de ARN e proteínas) e G2 (segunda fase de síntese de ARN e proteínas), em que as três últimas dizem respeito à interfase. As células que não se encontram em proliferação normalmente ficam retidas entre as fases M e S, numa fase designada de G0 (fase de descanso) (Argyle & Khanna, 2007).

## 2. ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO PACIENTE ONCOLÓGICO

O maneio do paciente oncológico é complexo, e a determinação da melhor modalidade de tratamento pode ser um desafio, uma vez que existem inúmeras possibilidades para o fazer. A escolha deve ser feita de acordo com as características da neoplasia em causa, bem como do estado geral do animal. Torna-se pois importante a existência de um correcto diagnóstico do tumor, o que inclui a sua classificação e estadiamento. Relativamente ao paciente importa conhecer qual o seu estado de saúde geral, para tal é necessário a realização de exame físico, hemograma, análises bioquímicas, urianálise, bem como radiografias torácica(s) e abdominal, entre outros exames. O prognóstico está dependente de uma série de características relacionadas com o tumor, como é o caso do tipo histológico, grau, fase clínica ou extensão e ainda da presença de complicações relacionadas com o tumor ou com outras doenças (Dobson, 2007).

No que diz respeito à maioria dos tumores sólidos devem ser avaliadas duas questões: o controlo do tumor a nível local ou regional e o controlo de potenciais metástases. Em relação à primeira situação os melhores tratamentos consistem em radioterapia isolada ou associada a cirurgia. Se o tumor apresenta forte probabilidade de metastizar então deve ser adicionada quimioterapia adjuvante com eficácia comprovada contra o tumor em questão (Chun, Garrett & Vail, 2007).

As três principais vertentes terapêuticas em oncologia incluem a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia.

### *2.1. Cirurgia*

Em oncologia, a cirurgia é sobretudo usada como meio de diagnóstico e de tratamento de neoplasias localizadas. Antes de se optar pelo tratamento cirúrgico deve ser realizada uma completa avaliação da situação com o objectivo de esclarecer (Withrow, 2007):

- O tipo, grau e estágio em que a neoplasia se encontra. Para tal pode ser necessária a realização de uma biopsia;
- Os efeitos locais e sistémicos da doença, recorrendo à realização de exame físico e de exames complementares;
- Se a cura é possível, e nesse caso se a remoção cirúrgica está indicada. O objectivo da cirurgia deve estar claramente definido, ou seja, se este procedimento pretende alcançar a cura, se consiste apenas num tratamento paliativo ou em citorredução;
- Quais as opções terapêuticas alternativas de acordo com o prognóstico mais provável, bem como a possibilidade de terapias combinadas com a cirurgia.

No caso de se optar pelo tratamento cirúrgico deve-se ter a noção de que o melhor resultado é obtido na primeira abordagem cirúrgica (Lascelles, 2007).

A cirurgia pode assim ter vários objectivos: profiláctico, diagnóstico e estadiamento da doença neoplásica, excisão definitiva, citorredução da massa tumoral, paliativo, emergência oncológica, cirurgia de suporte e tratamento da doença metastática (Lascelles, 2007).

### *2.2. Radioterapia*

A radioterapia constitui outra opção no tratamento de neoplasias em animais. Em medicina humana, metade dos pacientes oncológicos com algum grau de severidade é submetida a radioterapia em certa altura do tratamento (LaRue & Gillette, 2007). Em medicina veterinária são poucos os centros que dispõem desta modalidade de tratamento, limitando o seu acesso a grande parte dos pacientes.

Antes de se optar por esta terapêutica há que ter em conta alguns factores, como a correcta selecção dos doentes, um conhecimento das neoplasias que manifestaram resultado

positivo à radioterapia, informação acerca da radioterapia paliativa, da intolerância dos tecidos, dos princípios básicos deste tratamento relativamente aos tumores, e ainda dispor do equipamento necessário à sua realização (LaRue & Gillette, 2007).

A radiação provoca falência reprodutiva, ou seja, as células tornam-se incapazes de se multiplicarem, sendo consideradas como mortas. Para a maioria das células, a morte causada por radiação ocorre quando as células tentam dividir-se durante a mitose, processo designado por catástrofe mitótica. Este tipo de morte celular contrasta com a desencadeada pela maioria dos agentes quimioterápicos, os quais induzem a morte celular programada (apoptose) (McNiel, 2003).

O objectivo desta terapêutica tanto pode ser curativo como paliativo, variando consoante o comportamento biológico do tumor, a qualidade de vida do animal e os desejos e expectativas do proprietário (McNiel, 2003).

A radioterapia também pode ser utilizada em combinação com a cirurgia ou com a quimioterapia. As terapêuticas combinadas têm como objectivo conseguir um maior controlo do tumor sem haver um grande prejuízo para as células normais (McNiel, 2003).

### 2.3. Quimioterapia

De uma forma geral, a quimioterapia pode ser definida como a administração de fármacos que matam ou inibem o crescimento de vírus ou de células estranhas no organismo; neste sentido as células neoplásicas podem ser consideradas como “estranhas” (Rogers & Coppoc, 2001).

A quimioterapia como tratamento do cancro foi praticada pela primeira vez com sucesso quando se descobriu que as mostardas nitrogenadas, utilizadas como gases de guerra, tinham capacidade para inibir o crescimento de tumores; contudo, eram extremamente tóxicas para os pacientes. Só a partir dos anos 60 é que foi possível a prática de uma quimioterapia eficaz, com recurso a agentes mais específicos (Rogers & Coppoc, 2001).

Actualmente, consiste numa das terapêuticas mais utilizadas para o tratamento do cancro e recorre à administração de um ou vários fármacos que interferem com o material genético (ADN) das células, em particular daquelas que possuem um crescimento rápido. Os fármacos administrados neste tipo de tratamento são também designados por anti-tumorais, antineoplásicos, citotóxicos – pois exercem toxicidade sobre as células – e ainda citostáticos – uma vez que inibem o crescimento e multiplicação celulares (WorkSafe Victoria, 2003).

O mecanismo de acção dos agentes quimioterápicos pode ser específico ou actuar em qualquer fase do ciclo celular, ou seja, estes fármacos podem danificar o ADN, impedindo assim a replicação celular, induzir a apoptose (ou ambos), ou podem ainda interferir com uma fase específica do ciclo celular (Chun *et al.*, 2007).

A fracção de crescimento de um tumor diz respeito à proporção de células tumorais que está em replicação activa, isto é, que se encontra no ciclo de replicação celular e portanto fora da fase G0 (fase de descanso). Os tumores microscópicos apresentam-se geralmente na fase de crescimento logarítmico, possuindo uma fracção de crescimento alta. Os tumores macroscópicos ( $>10^9$  células ou  $1 \text{ cm}^3$ ) normalmente encontram-se próximos da fase de *plateau* do crescimento tumoral, manifestando uma fracção de crescimento baixa (Hohenhaus, Peaston & Maddison, 2002).

A maior parte dos quimioterápicos é eficaz sobretudo contra células que se encontram na fase activa do ciclo celular e serão mais eficientes contra tumores que apresentam uma elevada fracção de crescimento. Na prática, quanto mais pequeno for o tumor maior é a probabilidade de haver uma boa resposta à quimioterapia (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Os fármacos que são mais activos contra uma determinada fase do ciclo celular destroem apenas um número limitado de células com uma única exposição ao fármaco. No entanto é possível aumentar este número através de uma exposição mais prolongada ou repetida, ou ainda através de um aumento da proporção de células presente na fase sensível ao fármaco (Hohenhaus *et al.*, 2002). Existem ainda alguns fármacos que são eficazes contra células malignas que se encontram na fase de descanso, não actuando numa fase específica do ciclo celular (Hohenhaus *et al.*, 2002).

A quimioterapia está indicada nas seguintes circunstâncias (Chun *et al.*, 2007; Lana, 2003):

- Em pacientes com um tumor mensurável e com conhecida sensibilidade à quimioterapia (por exemplo: linfoma, mieloma ou tumor venéreo transmissível);
- Como terapêutica adjuvante para erradicar micrometástases ocultas (por exemplo: osteossarcoma canino ou hemangiossarcoma);
- Como terapêutica adjuvante para prevenir a recorrência de um tumor local após a sua remoção cirúrgica incompleta (por exemplo: sarcoma induzido pela vacinação em gatos);
- Para reduzir o grau de malignidade do tumor antes da cirurgia definitiva ou da radioterapia – terapêutica neo-adjuvante;
- Como tratamento paliativo para suavizar os sinais clínicos associados a um tumor não operável ou que já se encontra metastizado no organismo;
- Para sensibilizar os tecidos para a radioterapia.

### 2.3.1. Toxicidade associada à quimioterapia

A toxicidade é o principal factor que limita a quantidade máxima de fármaco que pode ser administrado. Estima-se que a prevalência global da toxicidade induzida pela quimioterapia se localiza entre 5-40% nos pacientes veterinários (75-100% nos humanos) (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Uma vez que os agentes citotóxicos são particularmente prejudiciais para as células que se encontram em constante divisão celular, é natural que as células da medula óssea e do tracto gastrointestinal sejam fortemente afectadas por estes (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Os sinais relacionados com uma toxicidade aguda, de baixa dose, não cumulativa e não associada a alteração de parâmetros hematológicos, duram cerca de 1-3 dias, é o caso da inaptência ou do vômito moderado, e não requerem alteração da dose administrada. Sinais associados a uma toxicidade mais severa podem justificar uma redução em 25-50% das doses administradas subsequentemente, ou até mesmo a sua interrupção (Hohenhaus *et al.*, 2002).

A toxicidade hematológica clinicamente significativa, normalmente devida a neutropénia ou ocasionalmente a trombocitopénia, justifica a redução das doses seguintes. A recuperação dos valores normais de granulócitos é geralmente, mas nem sempre, rápida (Hohenhaus *et al.*, 2002).

O mau funcionamento de órgãos envolvidos no metabolismo dos fármacos, sobretudo o fígado e os rins, pode também implicar um ajustamento da dose (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Em situações de extravasamento muitos fármacos apresentam características vesicantes ou irritantes para os tecidos, como é o caso da doxorubicina, vinblastina, vincristina, entre outros. Como tal, para evitar o extravasamento dos citotóxicos, devem ser tomadas precauções como: adequada contenção do animal durante a administração dos fármacos, correcta colocação do cateter intravenoso e vigilância do mesmo durante a administração, vigilância do animal durante a administração intravenosa (IV), e imediata interrupção da administração do fármaco em caso de suspeita de extravasamento (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Os agentes citotóxicos podem diminuir a fertilidade, não sendo aconselhado utilizar para cruzamento os animais submetidos a quimioterapia. Sempre que possível deve ser evitada a administração de citotóxicos a animais que apresentem feridas em cicatrização, por provocarem um atraso da mesma (Hohenhaus *et al.*, 2002).

### 2.3.2. Princípios gerais

Antes de se iniciar qualquer sessão de quimioterapia devem ser considerados alguns factores relacionados com o paciente (Lana, 2003):

- A realização de um diagnóstico histológico o mais preciso possível;
- A compreensão do comportamento biológico da neoplasia diagnosticada;
- A determinação do estadio da doença;
- O estado geral de saúde do paciente e a sua capacidade para tolerar tratamentos potencialmente tóxicos.

Existem também factores relacionados com os proprietários dos animais que devem ser considerados (Lana, 2003):

- Os donos devem compreender a doença que os seus animais apresentam, incluindo o prognóstico e o resultado esperado;
- Devem ser alertados para os custos envolvidos, bem como para a possível duração do tratamento;
- Devem receber informação detalhada, oral e escrita, acerca do tratamento recomendado ao seu animal de estimação; devem também ser informados dos potenciais efeitos secundários e das precauções a tomar em casa para reduzir o risco de toxicidade.

Se os donos compreenderem e forem correctamente informados acerca da situação em que o seu animal se encontra, mais facilmente irão tomar decisões de tratamento que serão as mais adequadas tanto para o seu animal como para si próprios (Lana, 2003).

Acima de tudo, é importante não esquecer que o principal objectivo do tratamento das neoplasias consiste num aumento do tempo e da qualidade de vida do paciente (Lana, 2003).

O grupo dos agentes antineoplásicos disponíveis é bastante diversificado, o que permite optar por uma terapêutica com um único fármaco ou por uma terapêutica combinada, com recurso a vários fármacos. A selecção do tipo de regime, para um paciente em particular, é feita de forma empírica e sobretudo com base nos resultados obtidos anteriormente em casos semelhantes (Rogers & Coppoc, 2001). Os protocolos combinados são concebidos de acordo com a actividade de cada um dos fármacos contra um tipo de tumor específico, e também com a toxicidade de cada substância e os seus mecanismos de acção (Chun *et al.*, 2007).

### 2.3.3. Classes de fármacos quimioterápicos

Em Medicina Veterinária são utilizados agentes quimioterápicos incluídos em várias classes, e dos quais ressaltamos os seguintes:

#### **a) Agentes alquilantes**

Apresentam um largo espectro de actividade anti-tumoral, e são bastante úteis no tratamento de tumores de tecidos linforeticulares, apresentando uma acção mais limitada contra sarcomas e carcinomas (Rogers & Coppoc, 2001).

Reagem quimicamente com o ADN e com as proteínas mas, no geral, a sua citotoxicidade relaciona-se sobretudo com a capacidade destes para reagirem com o material genético. Na molécula de ADN, os agentes alquilantes reagem com as bases guanina e citosina, substituindo os átomos de hidrogénio por grupos alquilo. Esta acção conduz à quebra das

cadeias de ADN e, no caso dos agentes alquilantes bifuncionais (os quais possuem dois grupos alquilo, podendo cada um ligar-se à molécula de ADN) promove ligações cruzadas dentro da mesma cadeia ou entre cadeias diferentes, ou ainda ligações cruzadas entre o ADN e as proteínas. Estas alterações estruturais impedem o funcionamento normal do material genético (replicação do ADN, transcrição e tradução do ARN) ao longo das várias fases do ciclo celular (Hohenhaus *et al.*, 2002). São portanto fármacos que afectam as células em qualquer fase do ciclo celular de forma inespecífica, sendo o grupo com maior impacto sobre as células que não se encontram em proliferação. No entanto, apresentam maior eficácia em células que estão a atravessar o ciclo celular, ou seja, em tumores com fracção de crescimento elevada. Por esta razão exercem maior toxicidade para a medula óssea do que para fígado ou os rins. Podem causar infertilidade tanto em machos como em fêmeas (Rogers & Coppoc, 2001).

### **Clorambucilo**

Comparativamente aos restantes fármacos é medianamente dispendioso e pouco tóxico. É fácil de administrar e existe uma reduzida probabilidade de causar mielotoxicidade (Hohenhaus *et al.*, 2002). Existe apenas na forma sólida para administração oral, após a qual o clorambucilo é rapidamente metabolizado na sua forma activa sendo subsequentemente eliminado sob a forma de metabolitos inactivos através da urina e das fezes (Chun *et al.*, 2007).

É utilizado em combinação com a prednisolona no tratamento da leucemia linfocítica crónica, e também como componente da terapia de manutenção do linfoma e pode substituir a ciclofosfamida em animais que desenvolvem cistite induzida por este fármaco. É ainda útil no tratamento do mieloma múltiplo (sobretudo em gatos), da policitémia *vera rubra*, da macroglobulinémia, do adenocarcinoma ovárico e do mastocitoma não operável em cães. É frequentemente utilizado também no tratamento de doenças imuno-mediadas em gatos (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Relativamente aos efeitos secundários, este fármaco pode causar algum grau de mielossupressão, embora de intensidade inferior quando comparada com a dos restantes agentes alquilantes. A granulocitopenia pode ser lenta no início, mas normalmente é suave e de rápida resolução. Os efeitos gastrointestinais e a alopecia são pouco frequentes e geralmente de fraca intensidade. Pode ocorrer toxicidade cerebelar em cães quando são utilizadas doses superiores a 8 mg/m<sup>2</sup> por dia. A administração deste fármaco pode causar aumento dos níveis de ácido úrico no plasma. O clorambucilo tem também uma acção teratogénica e está descrito como causa possível de infertilidade de forma irreversível, quando administrado a crianças ou adolescentes do sexo masculino. Embora a toxicidade do clorambucilo ainda não esteja descrita em animais, em pessoas inclui ainda displasia

broncopulmonar com fibrose pulmonar, nefropatia por ácido úrico e hepatopatia (Hohenhaus *et al.*, 2002).

### **Ciclofosfamida**

Em comparação com os restantes fármacos podemos considerar a ciclofosfamida como sendo pouco dispendiosa e medianamente tóxica. Existe sob a forma de comprimidos, para administração oral, e ainda sob a forma de pó para administração intravenosa após solubilização (Chun *et al.*, 2007). A ciclofosfamida é um pró-fármaco uma vez que é metabolizada, principalmente no fígado por enzimas microssomais, em agentes alquilantes activos. Os metabolitos são excretados na urina, sobretudo nas primeiras 24 horas (Hohenhaus *et al.*, 2002).

A ciclofosfamida é um fármaco importante no tratamento de doenças linfoproliferativas (linfoma, leucemia, mieloma múltiplo), sarcoma dos tecidos moles (hemangiosarcoma, fibrosarcoma, sarcoma das células sinoviais), carcinoma (neoplasia mamária felina, carcinoma da tiróide) e tumor venéreo transmissível, sendo administrada geralmente em combinação com outras substâncias (Hohenhaus *et al.*, 2002).

O principal efeito secundário é a mielossupressão. Outro efeito importante consiste no desenvolvimento de cistite hemorrágica, que pode ocorrer após um número variável de administrações orais, e foi observada de forma aguda após uma única administração intravenosa. A cistite pode ser severa e incurável (pouco frequente em medicina veterinária). Não existe nenhum tratamento específico, mas em casos pouco severos a situação resolve-se espontaneamente em alguns dias ou semanas. O tratamento com ciclofosfamida deve ser descontinuado se ocorrer desenvolvimento de cistite. Anorexia, hipersialia (provavelmente devido a náusea), diarreia e vômito podem ser observados, sobretudo após a administração intravenosa. Pode ainda ocorrer fibrose da bexiga e carcinoma das células de transição. Outros efeitos adversos consistem em alopecia e desenvolvimento de neoplasias secundárias (Hohenhaus *et al.*, 2002).

### **Lomustina**

Quando comparada com outras substâncias antineoplásicas é medianamente dispendiosa e tóxica (Chun *et al.*, 2007). Está disponível sob a forma de cápsulas para administração oral (Lana, 2003). É metabolizada no fígado pelo sistema enzimático microssomal oxidativo e excretada na urina (Chun *et al.*, 2007).

É utilizada no tratamento de tumores cerebrais humanos e como terapêutica secundária da doença de Hodgkin. Este citostático é também eficaz no tratamento do mastocitoma e linfoma caninos. No caso do mastocitoma a lomustina deve ser considerada como uma boa opção no tratamento de cães com tumores refractários ou com forte probabilidade de serem refractários à cirurgia ou à radioterapia (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Nos cães pode ocorrer mielossupressão durante 7 a 14 dias, a qual pode ser severa. Os cães e os gatos podem manifestar neutropénia e trombocitopénia prolongadas e cumulativas, e os cães podem também desenvolver hepatotoxicidade potencialmente fatal (Chun *et al.*, 2007). A lomustina provoca toxicidade renal que se manifesta pela elevação da concentração da ureia no plasma (Hohenhaus *et al.*, 2002).

No grupo dos agentes alquilantes estão também incluídos o melfalano, a ifosfamida, o bussulfano, a dacarbazina, a mecloretamina e a carmustina (Chun *et al.*, 2007).

### **b) Agentes que interferem com a tubulina**

Este grupo é formado por compostos alcalóides que derivam da planta *Vinca rosea* L. (Rogers & Coppoc, 2001).

Nos humanos estas moléculas estão associadas ao desenvolvimento de uma neuropatia periférica que se caracteriza numa fase inicial por parestesia e disestesia; pode haver ainda perda da função motora em caso de administração prolongada. Os agentes alcalóides afectam sobretudo os microtúbulos dos neurónios, o que resulta num comprometimento do transporte axonal nos nervos periféricos (Chun *et al.*, 2007). Ligam-se à tubulina, uma proteína-chave dos microtúbulos, e provocam a sua dissolução. Os microtúbulos desempenham um importante papel na manutenção da integridade das células, uma vez que permitem o transporte de solutos e neurotransmissores, e a secreção de hormonas, como a insulina e as hormonas da tiróide. São também importantes para a formação do fuso mitótico. A impossibilidade de segregação dos cromossomas pode constituir o principal efeito citotóxico destes fármacos, mas a alteração dos processos de transporte pode ser responsável por alguns dos efeitos secundários (Rogers & Coppoc, 2001).

### **Vincristina**

Em comparação com os restantes citostáticos é um fármaco pouco dispendioso e bem tolerado (Lana, 2003). Está disponível para administração intravenosa. A vincristina é metabolizada pelo fígado, sendo depois eliminada através das fezes. Como tal, a sua administração está contra-indicada em situações de insuficiência hepática (Chun *et al.*, 2007). Uma reduzida quantidade é excretada na urina; e a absorção oral é baixa (Hohenhaus *et al.*, 2002).

É utilizada numa grande variedade de protocolos de quimioterapia combinada para tratamento de linfomas, leucemias, sarcomas e mastocitomas. A vincristina tem a capacidade para curar 90% dos tumores vénereos transmissíveis, através da administração de 3,3 doses de fármaco (em média). É também capaz de promover a libertação precoce de plaquetas a partir dos megacariócitos e pode ser utilizada na resolução de trombocitopénias.

Actua numa fase específica do ciclo celular (fase M), em que bloqueia a formação do fuso mitótico e provoca a acumulação de células em mitose. Exerce também um efeito citolítico noutras fases do ciclo celular como resultado da sua intervenção na função normal dos microtúbulos. Dado que as plaquetas e os megacariócitos são ricos em tubulina, a vincristina liga-se a estes com grande afinidade e pensa-se ser responsável por um aumento na libertação de plaquetas a partir da medula óssea após a sua administração. Como tem maior afinidade para as plaquetas do que a vinblastina, espera-se que a sua administração seja mais vantajosa no que diz respeito ao controlo da trombocitopénia (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Quando é utilizada como agente único raramente desencadeia mielossupressão em cães. Contudo, a neutropénia pode ser severa em gatos durante 4 a 9 dias após a sua administração. Como todo o agente citotóxico, também é responsável por efeitos gastrointestinais, sendo o vómito o sinal mais frequente no cão, e a anorexia no caso do gato. Está também descrita a ocorrência de obstipação, tanto no cão como no gato, sendo mais frequente neste último. A neuropatia periférica representa o principal efeito dose-limitante nos humanos; pensa-se que os efeitos restrinjam-se aos nervos periféricos, uma vez que a vincristina não tem capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica. Os cães apresentam-se relativamente resistentes aos efeitos neuropáticos da vincristina. A ocorrência de extravasamento durante a administração causa necrose local dos tecidos (Hohenhaus *et al.*, 2002).

### **Vinblastina**

É um agente pouco dispendioso e bem tolerado, quando comparado com os restantes citotóxicos. Está disponível apenas para administração intravenosa (Chun *et al.*, 2007). Este fármaco é excretado, maioritariamente, na bÍlis e metabolizado pelo tracto intestinal. Apenas uma pequena parte de vinblastina é excretada na urina (Hohenhaus *et al.*, 2002).

A vinblastina é frequentemente o fármaco de substituição da vincristina em situações de intolerância. A utilização da vinblastina tem sido descrita em cães com linfoma, carcinoma de células escamosas da amÍgdala ou mastocitoma cutâneo e ainda no tratamento de casos refractários de trombocitopénia imuno-mediada (Hohenhaus *et al.*, 2002).

A vinblastina actua numa fase específica do ciclo celular, ligando-se a proteínas microtubulares do fuso mitótico, impedindo assim a divisão celular durante a metáfase. Interfere também com o metabolismo dos aminoácidos impedindo a utilização do ácido glutâmico e impossibilitando a síntese de purinas, o ciclo do ácido cítrico e a formação de ureia (Hohenhaus *et al.*, 2002).

A mielossupressão é o factor dose-limitante da vinblastina, sendo que nos cães o *nadir* da leucopénia ocorre 4 a 7 dias após a administração do fármaco. A regeneração dos

neutrófilos verifica-se 7 a 14 dias a seguir à administração. Também podem ser observados sinais gastrointestinais, como o vômito e a obstipação. Em caso de extravasamento da substância, a vinblastina causa necrose dos tecidos locais, tal como a vincristina (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Também fazem parte deste grupo o paclitaxel e o vinorelbine.

### **c) Antraciclinas**

São antibióticos com acção anti-tumoral que formam complexos estáveis e que intercalam com o ADN, impedindo a síntese de ADN, ARN e proteínas. Esta classe de fármacos actua em qualquer fase do ciclo celular (Lana, 2003).

As antraciclinas utilizadas com maior frequência em Medicina Veterinária são a doxorrubicina e a mitoxantrona (mitizantrona), as quais têm um efeito anti-tumoral com largo espectro de acção, embora a mitoxantrona apresente um espectro de actividade mais estreito em comparação com o da doxorrubicina. Ambas são obtidas a partir do fungo *Streptomyces* spp. A mitoxantrona, bem como a idarrubicina e a epirrubicina são antraciclinas sintéticas (Hohenhaus *et al.*, 2002).

#### **Doxorrubicina**

Comparada com outros fármacos a doxorrubicina é pouco dispendiosa e apresenta uma toxicidade moderada. Encontra-se disponível para administração intravenosa (Chun *et al.*, 2007). É metabolizada no fígado e excretada na bÍlis, e apenas uma reduzida quantidade é eliminada na urina (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Este fármaco é eficaz numa grande variedade de tumores, sendo utilizado com frequência no tratamento de linfomas, leucemias, osteossarcoma, hemangiossarcoma, adenocarcinoma mamário, entre outros (Lana, 2003).

A doxorrubicina actua em qualquer fase do ciclo celular, embora seja mais eficaz durante a fase S (Hohenhaus *et al.*, 2002). A sua estrutura permite intercalar-se na dupla hélice do ADN, impedindo assim a síntese proteica. No entanto a sua actividade anti-tumoral parece estar sobretudo relacionada com a formação de radicais livres e com a inibição das topoisomerasas necessárias à replicação do ADN (Chun *et al.*, 2007; Lana, 2003; Hohenhaus, 2002).

É crucial a compreensão dos efeitos secundários desencadeados pela administração de doxorrubicina. Os efeitos agudos incluem reacções de hipersensibilidade, lesão de tecidos por extravasamento ou, menos frequentemente, arritmias. Os efeitos crónicos e cumulativos consistem em cardiomiopatia (sobretudo em cães) e nefrotoxicidade em gatos. A doxorrubicina causa alterações gastrointestinais, mielossupressão e alopecia com mais

frequência do que os restantes agentes antineoplásicos. Como tal, os animais submetidos a quimioterapia com este fármaco devem ser devidamente monitorizados. Os cães e gatos podem desenvolver, imediatamente após a administração de doxorrubicina, efeitos relacionados com a libertação de histamina que se manifestam através de reacções alérgicas e até mesmo de choque. No cão as reacções alérgicas traduzem-se ao nível do tracto gastrointestinal e da pele, enquanto nos gatos os pulmões são o principal órgão afectado. A doxorrubicina tem uma acção vesicante extremamente potente sendo bastante prejudicial em caso de extravasamento, o que implica por vezes o tratamento cirúrgico, ou seja, o desbridamento imediato dos tecidos afectados e até mesmo a amputação do membro. A ocorrência de arritmias é uma manifestação aguda da toxicidade cardíaca, podendo ser transitórias segundo a opinião do autor. Outro efeito cardíaco igualmente importante consiste na toxicidade sobre o miocárdio resultante da formação de radicais livres, pois ao nível deste músculo as enzimas capazes de desintoxicar estes radicais existem em pequena quantidade. Nos gatos o efeito mais preocupante, causado pela administração de doxorrubicina, consiste no desenvolvimento de nefrotoxicidade cumulativa sendo aconselhável monitorizar a função renal durante o tratamento (Chun *et al.*, 2007).

#### **d) Antimetabolitos**

Estes compostos assemelham-se a substâncias celulares normais e podem actuar através de dois mecanismos distintos: ou competem com estas em reacções enzimáticas de forma a abrandar os processos celulares ou substituem-nas como substratos, conduzindo a falsos produtos. Desta forma conseguem interferir na biossíntese dos ácidos nucleicos (Rogers & Coppoc, 2001).

Os antimetabolitos actuam em fases específicas do ciclo celular (fase S) e alguns são capazes de causar a inibição severa da multiplicação das células da medula óssea, enquanto outros causam graves efeitos gastrointestinais (Rogers & Coppoc, 2007).

Fazem parte deste grupo os seguintes citostáticos: metotrexato, 5-fluorouracil, citarabina, gemcitabina (Chun *et al.*, 2007).

#### **e) Compostos de platina**

São compostos inorgânicos que possuem actividade anti-tumoral e que actuam em qualquer fase do ciclo celular (Hohenhaus *et al.*, 2002).

##### **Cisplatina**

Em comparação com outros fármacos a cisplatina é um agente dispendioso, de administração pouco prática e de toxicidade moderada (Chun *et al.*, 2007). Está disponível

para administração intravenosa (Lana, 2003). Após a administração intravenosa a cisplatina liga-se rapidamente às proteínas plasmáticas e a sua eliminação ocorre através do tracto urinário (Chun *et al.*, 2007).

A sua utilização está indicada principalmente no tratamento do osteossarcoma canino, sendo eficaz mesmo quando é usada como agente único. A sua administração é indicada também no tratamento do carcinoma das células escamosas, do carcinoma ovárico e do mesotelioma. Infusões intracavitárias de cisplatina têm sido utilizadas com sucesso no controlo de efusões abdominais e torácicas (Hohenhaus *et al.*, 2002).

A cisplatina é um metal pesado que estabelece ligações dentro da cadeia de ADN e entre cadeias diferentes, inibindo assim a síntese proteica (Chun *et al.*, 2007).

O principal efeito tóxico dose-limitante (em cães) da cisplatina consiste em nefrotoxicidade cumulativa, provavelmente irreversível. Esta substância exerce também um acentuado efeito emético e a mielotoxicidade é geralmente baixa a moderada. Nos humanos apresenta também ototoxicidade, desencadeando com bastante frequência perda de audição – nos cães não tem grande significado clínico. Nos humanos estão ainda descritos, embora com pouca frequência, efeitos secundários como anafilaxia, alterações electrolíticas severas ou neuropatias periféricas, os quais raramente ocorrem nos pacientes veterinários (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Está contra-indicada nos gatos uma vez que doses clínicas úteis causam morte aguda devido a toxicidade respiratória severa (Hohenhaus *et al.*, 2002).

### **Carboplatina**

A carboplatina é um fármaco pouco dispendioso e bem tolerado pelos animais relativamente aos restantes quimioterápicos. Encontra-se disponível para administração intravenosa (Chun *et al.*, 2007). É menos potente, menos emética e menos nefrotóxica do que a cisplatina (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Tem um espectro de acção semelhante ao da cisplatina, apresentando uma eficácia idêntica à desta no tratamento do osteossarcoma canino, embora a sua utilização requiera algum cuidado em animais com doença renal pois pode exacerbar uma nefropatia pré-existente. É também eficaz contra melanomas caninos e carcinomas. A carboplatina pode ser utilizada com sucesso em gatos no controlo de carcinomas da cabeça e do pescoço, adenocarcinomas, carcinomas mamários e sarcomas induzidos pela administração de vacinas (Hohenhaus *et al.*, 2002).

Apresenta um mecanismo de acção semelhante ao da cisplatina e é eliminada pelos rins (Lana, 2003).

O efeito dose-limitante exercido pela carboplatina consiste em mielossupressão. Anorexia e vômito podem ocorrer durante alguns dias após a administração do fármaco, mas

normalmente são de fraca intensidade. A nefrotoxicidade associada à administração deste fármaco geralmente não tem significado clínico nos animais; contudo, pode exacerbar uma nefropatia pré-existente. Existem alguns casos descritos em humanos de hepatotoxicidade associada à carboplatina. As neuropatias e a ototoxicidade estão menos descritas relativamente à cisplatina. Pode também causar tromboflebites nos locais de administração prévia do fármaco. A carboplatina pode ter algum efeito irritante em caso de extravasamento (Hohenhaus *et al.*, 2002).

#### **f) Outros agentes quimioterápicos**

##### **L-asparaginase**

É uma enzima que pode ser obtida a partir dos organismos *Escherichia coli* e *Erwinia carotovera*. Promove a hidrólise do aminoácido asparagina em ácido aspártico e amónia. Uma grande parte das células neoplásicas apresenta uma reduzida concentração de L-asparaginase sintetase – enzima responsável pela síntese da asparagina – como tal, para sobreviver, captam a asparagina existente nos fluidos extracelulares. Na presença da L-asparaginase deixa de haver asparagina disponível em circulação, provocando assim a morte das células tumorais. Contudo, uma grande parte dos tecidos normais encontra-se em situação idêntica à das células neoplásicas, o que faz com que a L-asparaginase administrada actue tanto nos tecidos tumorais como nos normais, afectando nos últimos a síntese de proteínas como a insulina, a protrombina, a albumina e a hormona da paratiróide (Rogers & Coppoc, 2001).

A L-asparaginase é um fármaco medianamente dispendioso e bem tolerado pelos animais, em comparação aos restantes fármacos. É eliminada através da urina e das fezes (Chun *et al.*, 2007).

É utilizada nos protocolos de quimioterapia combinada destinados ao tratamento do linfoma canino e felino (Hohenhaus *et al.*, 2002).

A toxicidade desta enzima deve-se à inibição transitória da síntese proteica e à sua própria antigenicidade, contudo alguns oncologistas usam a L-asparaginase por curtos períodos de tempo havendo poucas evidências de hipersensibilidade. As reacções alérgicas que podem ocorrer são: urticária, tremores, hipertermia e, em casos severos, choque anafilático. Podem ocorrer também alterações ao nível da coagulação, uma vez que a síntese proteica está afectada. A administração da L-asparaginase pode causar ainda alguma hepatotoxicidade e, mais raramente, pancreatite hemorrágica (Rogers & Coppoc, 2001).

### **Prednisolona**

Trata-se de um fármaco pouco dispendioso e medianamente tolerado. Está disponível para administração oral e intravenosa (Chun *et al.*, 2007).

A prednisolona é utilizada no tratamento de linfoma, mastocitoma, leucemias e plamocitomas. Está também indicada no tratamento sintomático do edema e da hiperglicémia resultante de insulínoma (Lana, 2003).

A prednisolona actua como uma hormona, ligando-se a receptores no núcleo e inibindo assim a síntese do ADN (Lana, 2003).

Os efeitos secundários da prednisolona incluem hiperadrenocorticismo iatrogénico, poliúria e polidipsia, alopecia, perda de massa muscular, ulceração gastrointestinal e hiperventilação (Lana, 2003).

## **3. RISCO ASSOCIADO À MANIPULAÇÃO DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS**

Todos os trabalhadores que, directa ou indirectamente, contactam com fármacos citotóxicos apresentam um risco elevado. Como tal, é de extrema importância que as entidades empregadoras implementem estratégias que protejam o bem-estar dos seus funcionários. Contudo, antes de elaborar protocolos de segurança e de saúde ocupacional importa avaliar o risco associado ao contacto com estes fármacos para se poder proceder à correcta gestão e monitorização desse risco.

### **3.1. Avaliação do risco**

A avaliação do risco determina qual a probabilidade e intensidade dos danos, para a saúde dos trabalhadores, que decorrem da exposição aos fármacos citotóxicos. Esta avaliação pode incidir sobre uma etapa específica do trabalho e abranger mais do que um fármaco citotóxico (WorkSafe Victoria, 2003).

Este procedimento deve ser realizado por um indivíduo que tenha a capacidade, o conhecimento e a experiência necessárias para avaliar o risco, que compreenda o trabalho realizado naquele departamento, e que tenha conhecimento acerca da legislação relativa à segurança e saúde ocupacional (WorkSafe Victoria, 2003).

Primeiro que tudo há que determinar e caracterizar quanto à periculosidade, quais os fármacos citotóxicos utilizados e armazenados no local de trabalho, e qual o risco que representam. Para tal devem-se obter junto do fabricante todos os dados relativos à periculosidade desses mesmos fármacos (WorkSafe Victoria, 2003).

Recomenda-se a consulta de documentos relativos à segurança e propriedades físicas dos fármacos (fichas de segurança ou *Material Safety Data Sheet* MSDS) para perceber qual o risco da sua manipulação para a saúde dos trabalhadores, quais as precauções a ter e

ainda quais as regras a obedecer para exercer uma manipulação segura (WorkSafe Victoria, 2003).

Seguidamente é importante ter em conta outras informações acerca dos citotóxicos utilizados, como é o caso das vias de exposição, do estado físico em que os medicamentos se encontram (líquido, pó, comprimidos, cremes ou loções para aplicação tópica) e quais os potenciais efeitos tóxicos (WorkSafe Victoria, 2003).

Os fármacos citotóxicos têm actividade mutagénica, teratogénica e carcinogénica. São vários os estudos que comprovam o risco da exposição ocupacional de trabalhadores da área da saúde humana aos fármacos citotóxicos, havendo evidência da presença de substâncias mutagénicas/carcinogénicas, na urina de vários trabalhadores, associada à manipulação deste tipo de substâncias, bem como da contaminação das superfícies de trabalho das áreas de preparação e administração dos agentes antineoplásicos. Com o crescente aumento da utilização de quimioterapia na prática veterinária, é cada vez maior o número de trabalhadores desta área igualmente exposto a estas substâncias (Lana, 2003). Por conseguinte, é de extrema importância a elaboração e o cumprimento de regras de segurança no que diz respeito à manipulação dos agentes citotóxicos nos vários locais de trabalho.

### 3.1.1. Vias de exposição e efeitos adversos

O grau de absorção que ocorre durante o trabalho e o impacto dos efeitos biológicos secundários em cada encontro individual são difíceis de determinar e podem variar consoante o agente em causa. Como tal é difícil estabelecer, com base na informação científica existente, até que nível a exposição a tais fármacos é segura. No entanto, está comprovado que a manipulação incorrecta deste tipo de substâncias conduz a efeitos tóxicos (Occupational Safety & Health Administration OSHA, 1990). A exposição pode ocorrer por várias vias: ingestão de produtos contaminados, inalação de pós ou de aerossóis, ou ainda através do contacto directo com a pele e/ou membranas mucosas (American Society of Hospital Pharmacists, ASHP 1990). As vias de exposição mais frequentes são a inalação e o contacto/absorção através da pele, embora a ingestão e a injeção intencionais e ainda a ocorrência de cortes, também constituam vias de exposição possíveis (Schreiber *et al.*, 2002). A absorção destas substâncias pela via inalatória pode estar associada ao aparecimento de efeitos directos na mucosa das vias aéreas superiores e dos brônquios. A absorção por ingestão pode originar-se através da deglutição do muco proveniente do mecanismo de depuração brônquica, do contacto entre as mãos contaminadas e a mucosa oral ou ainda da ingestão de alimentos contaminados. Em caso de acidente, pode haver absorção através da mucosa ocular (Martins & Rosa, 2004).

São várias as evidências científicas da exposição ocupacional associada aos citotóxicos:

- Num estudo de monitorização foi possível detectar no ar a presença de níveis mensuráveis destes agentes quando não eram preparados no interior de câmaras de segurança biológica (CSB) ou quando a monitorização ocorria no interior dessas cabines (Kleinberg & Quinn, 1981; Neal, Wadden & Chiou, 1983). É o caso da detecção de fluorouracil no ar ambiente em concentrações que variavam entre 0,12 e 82,26 ng/m<sup>3</sup> quando este não era preparado no interior de uma CSB, constituindo uma possibilidade de exposição pela via respiratória (Neal *et al.*, 1983). A ciclofosfamida também foi detectada nos filtros *High Efficiency Particulate Air* (HEPA) das câmaras de fluxo laminar usadas na preparação de citotóxicos, comprovando assim a formação de aerossóis e representando uma oportunidade de exposição (Pyy, Sorsa & Hakala, 1988).
- Outro estudo detectou a presença de amostras puras de ciclofosfamida, classificada pela International Agency for Research on Cancer (IARC) como pertencente à classe I dos agentes carcinogénicos, nas superfícies das bancadas de trabalho numa farmácia do departamento de oncologia e nas zonas de tratamento ambulatorio (lavatórios e bancadas). As concentrações variavam entre 0,005 e 0,035 mcg/cm<sup>2</sup>, documentando uma oportunidade de exposição cutânea (McDevitt, Lees & McDiarmid, 1993).
- A administração de fármacos através de aerossóis pode conduzir à presença de citotóxicos em concentrações mensuráveis no ar da zona de tratamentos, havendo exposição dos trabalhadores presentes nessa área. Concentrações superiores a 18 mcg/m<sup>3</sup> foram encontradas na amostra de trabalhadores que realizou a administração de pentamidina (McDiarmid, Schaefer, Richard, Chaisson & Tepper, 1992). Uma monitorização semelhante relativa à ribaverina detectou concentrações que chegaram aos 316 mcg/m<sup>3</sup> (Centers for Disease Control and Prevention – Morbidity and Mortality Weekly Report, 1988).

A ocorrência de absorção de citotóxicos secundária à sua manipulação pelos profissionais de saúde está comprovada em diversos estudos. Ensslin *et al.* (1997) comprovou a excreção urinária de ifosfamida, ciclofosfamida e compostos platinados, em trabalhadores do departamento de farmácia, responsáveis pela manipulação de citotóxicos. Um estudo (Harrison, 2001 citado por National Institute for Occupational Health NIOSH, 2004b) reportou que seis fármacos diferentes (ciclofosfamida, metotrexato, ifosfamida, epirrubina e cisplatina/carboplatina) estavam presentes na urina de trabalhadores da área da saúde, em 13 de 20 estudos. Pethran e os seus colaboradores (2003) colheram amostras de urina de trabalhadores das áreas de farmácia e oncologia, em 14 hospitais alemães, durante um período de 3 anos, e identificaram a presença de ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina,

epirrubicina e compostos platinados (cisplatina e carboplatina) em muitos dos participantes do estudo (Pethran *et al.*, 2003). A presença de citotóxicos na urina foi também descrita em profissionais da área da saúde que não tinham manipulado tais fármacos, mas que tinham estado potencialmente expostos a aerossóis ou a contaminação secundária das superfícies de trabalho, roupa ou contentores dos fármacos (Sessink *et al.* 1994; Mader *et al.* 1996; Pethran *et al.* 2003). Uma investigação americana (Wick *et al.*, 2003) demonstrou que o uso de sistemas fechados durante 6 meses reduziu tanto a concentração de ifosfamida como de ciclofosfamida na urina de trabalhadores expostos, bem como a percentagem de amostras que continham estas substâncias. Favier, Gilles, Gesage & Latour (2003) analisaram 6 amostras de urina de trabalhadores da área de farmácia, responsáveis pela manipulação de citotóxicos, e identificaram a presença de ciclofosfamida em duas das amostras.

De acordo com o NIOSH (2004b) os fármacos que representam um perigo ocupacional são aqueles que exibem um ou mais dos seguintes efeitos, em humanos ou animais: carcinogénico, teratogénico (ou outra toxicidade que afecte o desenvolvimento), toxicidade reprodutiva, toxicidade sobre órgãos (em doses baixas), genotoxicidade e novos fármacos que apresentam uma estrutura e um perfil de toxicidade semelhantes aos de fármacos considerados como perigosos, pelos critérios anteriores.

De uma forma geral, pode dizer-se que os efeitos tóxicos resultantes do contacto com os agentes citotóxicos se manifestam pela ocorrência de: dor abdominal, vômito, diarreia, tosse, tonturas, náuseas, rubor facial, erupções cutâneas, queda de cabelo e ainda efeitos reprodutivos adversos, como é o caso da alteração do ciclo menstrual, perda fetal e defeitos congénitos (NIOSH, 2004b).

Entre os efeitos biológicos precoces resultantes da exposição a substâncias mutagénicas/carcinogénicas, os efeitos citogenéticos nos linfócitos, como a frequência de alterações cromossómicas (Grummt, Grummt & Schott, 1993), troca de cromátides-irmãs (Goloni-Bertollo, Tajara, Manzato & Varella-Garcia, 1992) e a presença de micronúcleos, são os mais estudados e propostos para a avaliação do risco de tumores no âmbito colectivo. Convém ressaltar que, nos estudos realizados em grupos de trabalhadores que adoptam medidas de protecção, os indicadores citogenéticos têm um resultado negativo (Martins & Rosa, 2004).

Alguns antineoplásicos são dotados de acção irritante e alergénica, que pode manifestar-se após o contacto cutâneo ou com as mucosas, principalmente as mucosas nasal e orofaríngea. Vermelhidão cutânea, edema da mucosa, úlcera e estomatite são exemplos de sintomas encontrados em trabalhadores expostos a estes fármacos, resultantes da sua acção irritante. Prurido, eritema ou presença de erupções cutâneas podem ser respostas imediatas da presença destas substâncias. Edema da pálpebra, náuseas e dispneia

asmatiforme e, em casos de exposição aguda relevante, edema da glote são os sinais resultantes da acção alérgica (Martins & Rosa, 2004).

O extravasamento de alguns dos agentes citotóxicos pode causar lesão severa dos tecidos, como é o caso de necrose das áreas expostas (OSHA, 1990).

Os efeitos sistémicos resultantes do contacto com estes agentes são os que ocorrem no sistema hematopoiético (leucopénia, anemia e aplasia medular) ou em diversos órgãos e tecidos. Ainda podem ser observados efeitos cardíacos (miocardioesclerose), pulmonares (fibrose), periféricos e reprodutivos (diminuição da produção de espermatozóides e amenorreia). É importante salientar que estes efeitos são observados em indivíduos que estão em tratamento com agentes citotóxicos, no entanto podem ocorrer também em trabalhadores expostos. O confronto dos resultados das avaliações realizadas em grupos sanitários expostos e não expostos, demonstra maior frequência de sintomatologia em trabalhadores expostos (Martins & Rosa, 2004).

A revisão de 14 estudos descreveu a existência de uma associação entre a exposição aos fármacos antineoplásicos e a ocorrência de efeitos reprodutivos adversos, sendo essa associação positiva em 9 dos estudos (Harrison & Schultz, 2001 citado por NIOSH, 2004b). Os principais efeitos reprodutivos encontrados nesses estudos foram um aumento da perda fetal (Selevan *et al.*, 1985; Stücker *et al.*, 1990), malformações congénitas dependendo do grau de exposição (Hemminki *et al.*, 1985), baixo peso à nascença, e alterações congénitas (Peelen *et al.*, 1999 citado por NIOSH, 2004b) e infertilidade (Valanis *et al.*, 1999).

Não existe muita informação relativamente à ocorrência de tumor em trabalhadores da área da saúde expostos a antineoplásicos. Isto deve-se em parte ao longo período de latência que decorre desde a altura da exposição até ao desenvolvimento da neoplasia. No entanto, um estudo realizado indica um aumento no risco da ocorrência de leucemia entre os médicos dinamarqueses que estiveram empregados, pelo menos 6 meses, no departamento onde os doentes eram tratados com agentes antineoplásicos (Skov *et al.*, 1992). Foi ainda verificada uma situação semelhante entre os enfermeiros do serviço de oncologia (Skov *et al.*, 1990 citado por NIOSH, 2004b).

Outro estudo descreveu a ocorrência de doença hepática em três enfermeiras que manipularam citostáticos por um período de 6, 8 e 16 anos respectivamente (Sotaniemi *et al.*, 1983).

Foram também realizados estudos que comprovam a redução do risco quando são adoptadas medidas de segurança no local de trabalho. Esta situação é reportada num estudo realizado por Ündeg̃er *et al.* (1999) no qual se verificou uma diminuição significativa das alterações ao nível do ADN em enfermeiras que utilizavam os equipamentos de protecção individual (EPIs) durante o período de trabalho. Labuhn (1998) realizou testes de mutagenicidade em enfermeiras que preparavam e administravam fármacos

antineoplásicos, e verificou que os testes com resultado positivo correspondiam às enfermeiras que manipulavam uma maior quantidade de fármacos, tinham maior contacto cutâneo e usavam menos EPIs comparativamente às que tinham resultados negativos. Outro estudo (Kopjar & Garaj-Vrhovac, 2001) concluiu que as alterações ao nível do ADN eram menores em indivíduos que tinham usado mais do que um tipo de EPI e que tinham trabalhado no interior de uma CSB.

A presença de resíduos de fármacos citotóxicos (ciclofosfamida, vincristina, vinblastina e doxorubicina) na urina e no soro sanguíneo de cães sujeitos a quimioterapia, foi também comprovada nalguns estudos realizados (Knobloch *et al.*, 2010ab). As concentrações de metabolitos ou da própria substância activa no soro, imediatamente após a administração dos fármacos, apresentavam valores substanciais; pelo que a manipulação de amostras de sangue, ou de outro material derivado, de animais que realizaram quimioterapia há pouco tempo pode representar um perigo ocupacional. Por outro lado, a avaliação das amostras de soro correspondentes ao 7º dia após o tratamento, altura em que normalmente os animais regressam ao Centro de Atendimento Médico-Veterinário (CAMV) ou Hospital Veterinário para serem reavaliados e realizarem um novo ciclo de quimioterapia (conforme o protocolo), não evidenciou na maioria dos casos, a presença de metabolitos citotóxicos em concentrações detectáveis no soro (Knobloch *et al.*, 2010b). No que diz respeito à análise das amostras de urina, foi possível concluir que os agentes alcalóides e a doxorubicina apresentam um período de detecção de resíduos mais prolongado. No entanto, ainda não se sabe até que ponto as concentrações detectadas de citotóxicos representam um risco ocupacional e ambiental, sendo necessário o desenvolvimento de estudos de mutagenicidade, de forma a determinar o perigo associado às concentrações detectadas na urina. Deve-se ter em conta que todas as substâncias avaliadas nestes dois estudos são classificadas pelo IARC como teratogénicas; para além deste efeito tóxico, algumas ainda são classificadas como mutagénicas e outras como carcinogénicas; e de acordo com o IARC, qualquer concentração destes fármacos deve ser considerada como potencialmente perigosa; portanto, até mesmo as concentrações que se encontram abaixo do limiar de detecção, podem ser perigosas quer para a saúde quer para o ambiente (Knobloch *et al.*, 2010a).

### 3.1.2. Acções em que o risco de exposição é maior

Os trabalhadores encontram-se particularmente expostos nas situações que possibilitam a ocorrência de inalação, ingestão intencional ou contacto cutâneo com os agentes antineoplásicos, ou seja:

- Reconstituição de fármacos a partir de pó ou liofilizados, e respectiva diluição (Fransman *et al.*, 2004);

- Expulsão do ar das seringas com citotóxicos (NIOSH, 2004b);
- Administração de citotóxicos pelas vias intramuscular, subcutânea e intravenosa (NIOSH, 2004b);
- Contagem de comprimidos, não revestidos, provenientes de frascos multi-dose (NIOSH, 2004b);
- Contagem de comprimidos não revestidos em máquinas de contagem (NIOSH, 2004b);
- Fragmentação de comprimidos destinados à preparação de soluções líquidas (Dorr & Alberts, 1992; Shahsavarani *et al.*, 1993; Harrison & Schultz, 2000 citados por NIOSH, 2004b);
- Doseamento de pós para formulação de cápsulas (NIOSH, 2004b);
- Contacto com fármacos, em concentrações mensuráveis, presentes no exterior dos frascos, superfícies de trabalho e no produto final (McDevitt *et al.*, 1993; Sessink *et al.*, 1992ab, 1994; Minoia *et al.*, 1998; Connor *et al.*, 1999, 2002; Schmaus *et al.*, 2002 citados por NIOSH, 2004b);
- Produção de aerossóis durante a administração dos fármacos, quer durante a remoção do cateter quer durante a infusão (NIOSH, 2004b);
- “Sangramento” do sistema infusor com uma solução de fármaco citotóxico, junto ao paciente (NIOSH, 2004b);
- Eliminação, e respectivo transporte, de resíduos resultantes da quimioterapia (NIOSH, 2004b);
- Descontaminação e limpeza das zonas de preparação ou das áreas clínicas (NIOSH, 2004b);
- Limpeza de derrames (NIOSH, 2004a);
- Remoção e eliminação do EPI após a manipulação dos fármacos citotóxicos (NIOSH, 2004b);
- Manipulação de fluidos corporais de pacientes tratados com citotóxicos e respectiva roupa de cama contaminada (Kromhout *et al.*, 2000; Cass & Musgrave, 1992 citado por NIOSH, 2004b).

Num hospital, os trabalhadores que estão particularmente expostos aos agentes antineoplásicos são (NIOSH, 2004a):

- Aqueles que trabalham em áreas onde há preparação, administração e eliminação de soluções destes agentes;
- Pessoal responsável pela preparação e administração destas substâncias;
- Pessoal responsável pela eliminação de fezes, urina, etc dos pacientes tratados com citotóxicos;

- Pessoal responsável pela manipulação da roupa de cama suja dos pacientes tratados com estes fármacos.

Mas no referente ao pessoal que manipula fármacos citotóxicos, não podemos deixar de salientar o caso das mulheres grávidas. Isto porque, como já referido, existem vários estudos que comprovam os efeitos dos fármacos citotóxicos ao nível do aparelho reprodutor e, conseqüentemente, o seu impacto no desenvolvimento fetal. O período de maior risco, para o feto, corresponde ao primeiro trimestre de gestação, em que a velocidade de divisão e diferenciação celular são mais elevadas. Uma vez que a maioria das trabalhadoras só descobre que está grávida já no decurso deste período inicial da gestação (1º trimestre), qualquer política para a manipulação dos citotóxicos por mulheres grávidas deve, como tal, considerar tanto as situações de tentativa de gravidez como as de gravidez inesperada (Management and Awareness of Risks of Cytotoxic Handling MARCH, 2007a).

A entidade *Health & Safety Executive* (HSE), no que respeita às trabalhadoras gestantes, aconselha o seguinte: “não sendo possível determinar um nível seguro de exposição aos fármacos citotóxicos, estes indivíduos devem evitar a exposição ou reduzi-la ao mínimo possível” (HSE, 2002 citado por MARCH, 2007a).

De acordo com o MARCH (2007a) deve-se enfatizar a formulação de normas orientadoras para a redução da exposição ocupacional de todo o pessoal em todos os processos (*to all staff at all times*).

As mulheres grávidas, ou que pretendem engravidar, devem ter a possibilidade de desempenhar funções alternativas em caso de optarem por não trabalhar com fármacos citotóxicos, durante este período (MARCH, 2007a).

### 3.1.3. Elaboração da avaliação de risco na manipulação de fármacos citotóxicos

Assim a avaliação da natureza do trabalho é de igual importância, para tal deve-se dividir o local de trabalho em áreas específicas e determinar em quais delas ocorre a manipulação dos fármacos, por exemplo: preparação dos fármacos na farmácia, administração na sala de tratamentos, manipulação, transporte e eliminação dos resíduos citotóxicos nas instalações e internamento dos animais após administração. Devem ainda ser avaliadas as práticas e condições de trabalho, ou seja, analisar como é que as substâncias são usadas nas diferentes tarefas, as quantidades utilizadas, o nível de risco de exposição, a frequência e duração da manipulação, o número de trabalhadores expostos e quais as medidas de controlo do risco que já estão implementadas e são eficientes. Aconselha-se também a revisão da informação relacionada com incidentes e sintomas que podem ocorrer como resultado da exposição a citotóxicos, para isso devem ser analisados os registos de ocorrência, identificados os problemas associados ao armazenamento e transporte dos fármacos citotóxicos, determinado se os trabalhadores já sofreram efeitos adversos,

averiguado se já ocorreu alguma situação de derrame e determinado se os incidentes foram comunicados e tiveram um acompanhamento a longo prazo (WorkSafe Victoria, 2003).

Após esta avaliação deve-se determinar se cada uma das tarefas apresenta ou não probabilidade de causar lesão ou doença como resultado da manipulação dos fármacos citotóxicos e/ou dos seus resíduos (WorkSafe Victoria, 2003):

1. Tarefas com fraca probabilidade de causarem lesões ou doença são aquelas em que os empregadores têm um elevado grau de confiança nas práticas de trabalho, acreditando que estas são seguras e que os trabalhadores estão protegidos. É possível tirar esta conclusão quando os riscos foram eliminados ou reduzidos, os métodos de trabalho empregam as melhores práticas de controlo, o acondicionamento dos fármacos utiliza sistemas de prevenção de ruptura, os citostáticos são manipulados em áreas fechadas, ou seja no interior de Câmaras de Segurança Biológica (CSB) em salas específicas, e são utilizadas agulhas retrácteis ou então sistemas que não implicam o uso de agulhas.
2. Tarefas com probabilidade de causarem lesões ou doença, correspondem a tarefas que necessitam de ser melhoradas. São integradas nesta categoria as actividades cujos métodos de trabalho não empregam as melhores práticas de controlo, a preparação dos fármacos não ocorre no interior de uma CSB presente no interior de uma sala específica, a administração utiliza sistemas em que é necessário o recurso a agulhas, a limpeza das instalações é fraca, algumas actividades envolvem o contacto cutâneo, não são utilizados EPIs, como as luvas e a bata, os trabalhadores não receberam formação apropriada, as medidas de controlo não são mantidas nem verificadas e não existe nenhum plano de gestão de derrames.
3. Tarefas em que a probabilidade de causarem lesões ou doença é duvidosa. Nesta categoria são incluídas as actividades em que o empregador não tem a certeza se as práticas de trabalho asseguram a protecção dos trabalhadores. Neste caso, recomenda-se a realização de testes de limpeza (*wipe tests*) e a monitorização atmosférica para determinar se existe algum grau de contaminação. Estes testes devem ser específicos para cada local de trabalho de acordo com a substância utilizada. Recomenda-se ainda a eliminação ou redução, tanto quanto possível, da exposição.

É aconselhado fazer-se um registo do trabalho e dos resultados obtidos através da avaliação do risco, de forma a conseguir avaliar a eficiência dos controlos do risco e identificar quais as áreas que necessitam de ser melhoradas. Este registo deve conter informações referentes à avaliação, como o nome do avaliador, a data, a área de trabalho abrangida, a substância cuja informação foi estudada, os controlos implementados no local para prevenção dos riscos para a saúde, um resumo do processo, informações acerca da

periculosidade da(s) substância(s), o grau de exposição ou a natureza do risco identificado, a justificação das decisões tomadas acerca do risco e ainda toda a informação que contribuiu para se chegar a uma conclusão. Os resultados da avaliação devem ser de fácil acesso a qualquer trabalhador envolvido, o empregador deve manter cópias da avaliação de forma acessível, em arquivos frequentemente utilizados (WorkSafe Victoria, 2003).

A avaliação do risco deve ser revista e corrigida de forma periódica, pelo menos a cada cinco anos. Como tal, devem estar programadas revisões regulares de forma a verificar se a avaliação é válida e se ainda se aplica. Devem ser determinadas as situações que desencadeiam uma nova revisão ou correcção, como é o caso de incidentes resultantes da falha das medidas de controlo, sintomas relatados que podem estar associados à substância utilizada, introdução de um novo processo de trabalho ou alterações aos processos já existentes, aumento das horas de trabalho ou da frequência e duração da exposição, aumento das quantidades utilizadas ou disponibilização de nova informação relativa aos perigos de saúde das substâncias em causa. Deve também ser assegurado que a gerência, os supervisores, os representantes da segurança e saúde ocupacional e os comerciais introduzem os resultados da revisão no processo de avaliação, actualizando-a.

Recomenda-se o registo da data em que o processo de avaliação foi revisto, bem como os respectivos resultados, e ainda todas as acções que devem ser postas em prática, quando e por quem (WorkSafe Victoria, 2003).

### 3.2. *Gestão de risco*

O principal dever da entidade empregadora é eliminar quaisquer riscos para a saúde dos trabalhadores decorrentes da utilização de substâncias perigosas.

Antes de mais, os empregadores devem considerar se o risco pode ser eliminado ou reduzido ao valor mais baixo possível, pois esta é a melhor forma de conseguir proteger a saúde dos funcionários. Para atingir este objectivo pode-se, por exemplo, comprar fármacos citotóxicos já formulados com a concentração que pretendemos utilizar, eliminando assim a fase de preparação ou em alternativa estabelecer acordos de fornecimento com empresas ou instituições de saúde especializadas na preparação dos medicamentos citotóxicos (WorkSafe Victoria, 2003).

Quando a eliminação do risco é impraticável, os empregadores devem reduzir o risco tanto quanto possível. Assim a gestão do risco passa pela implementação das seguintes medidas (WorkSafe Victoria, 2003):

- Substituição, que consiste na utilização de substâncias menos tóxicas ou em estados físicos menos tóxicos. Por exemplo, deve-se optar pela compra de preparações de toma única, pela aquisição de substâncias no estado líquido em alternativa à formulação em pó, recurso a formas de maior diluição do fármaco citotóxico,

implementação de técnicas de manipulação que minimizam a produção de aerossóis, compra de fármacos veiculados em frascos em vez de ampolas, os quais devem ser preferencialmente de plástico ou então reforçados com invólucros de plástico.

- Isolamento, ou seja, separação dos trabalhadores das substâncias perigosas através do afastamento (distância) ou de barreiras com o intuito de prevenir ou reduzir o risco. Para atingir este objectivo, recomenda-se que as várias operações sejam realizadas através de sistemas fechados, que a preparação dos fármacos seja efectuada em salas seguras e especificamente desenhadas para tal, que as substâncias entregues na área de administração sejam transportadas em embalagens impermeáveis e seja criada uma área específica para a administração de citotóxicos, com acesso limitado apenas a pessoas autorizadas.
- Controlos técnicos, ou seja, instalações ou processos que reduzam a produção de substâncias, que suprimam ou limitem as substâncias, ou que reduzam a área de contaminação em caso de derrame ou fuga. Por exemplo, instalação de sistemas de ventilação e de filtração do ar, como é o caso das câmaras de fluxo laminar, utilização de agulhas de calibre elevado para a transferência de líquidos, utilização de sistemas que não recorram ao uso de agulhas para administrações IV e implementação de uma zona segura destinada ao armazenamento.
- Controlos administrativos, que incluem práticas de trabalho que contribuem para a redução da exposição dos trabalhadores aos fármacos citotóxicos e respectivos resíduos. No caso de persistir um determinado risco, os controlos administrativos devem ser utilizados para tentar reduzi-lo. O uso efectivo deste tipo de controlos depende da completa cooperação dos trabalhadores, para tal deve haver uma supervisão adequada e formação dos funcionários. Podem ser tomadas as seguintes medidas: distribuir pelos trabalhadores as responsabilidades referentes à segurança e à saúde ocupacional, reduzir o número de empregados que trabalham com citotóxicos, limpar as zonas de trabalho regularmente, manter os recipientes dos fármacos seguros e hermeticamente fechados quando não estão a ser utilizados, proibir actividades como comer, beber e fumar nos locais de trabalho, desenvolver e implementar operações padrão para todas as actividades de trabalho, fornecer informação, educação e formação aos funcionários, utilizar sinalização e rótulos que permitam identificar os fármacos citotóxicos (Anexo III), armazenar os resíduos citotóxicos em zonas específicas, claramente identificadas e separadas dos restantes resíduos, elaborar protocolos de emergência para situações de derrame.
- Equipamento de protecção individual, que funciona como uma barreira de protecção entre a pessoa e o “perigo”. Inclui fato-de-macaco, bata, touca, sapatos fechados ou

galochas, luvas de material e espessura apropriados, óculos de protecção e aparelhos de protecção respiratória. Os empregadores devem assegurar-se de que todos os trabalhadores fazem uma utilização correcta do EPI.

As medidas de gestão devem ser mantidas, revistas e, quando necessário melhoradas, alargadas ou substituídas, de forma regular. Os controlos também devem ser revistos sempre que a avaliação do risco assim o indicar, ou em caso de incidentes, lesões ou declaração de uma situação de doença ocupacional. Para que tal seja possível, devem existir inspecções frequentes, controlos visuais que assegurem que os controlos estão a ser correctamente aplicados no local de trabalho, testagem dos equipamentos, manutenção preventiva e obras de reparação (WorkSafe Victoria, 2003).

### 3.2.1. Elaboração de um plano de gestão do risco

Uma forma de monitorizar os controlos propostos e implementados consiste na elaboração de um plano de gestão do risco. A estrutura básica deste plano aborda os seguintes pontos: a história das actividades de saúde e segurança relacionadas com a manipulação de fármacos citotóxicos, incluindo todas as medidas de controlo e a sua eficácia; as medidas de controlo a curto, médio e a longo prazo; a formulação das prioridades essenciais para colocar os controlos em prática; a data para implementar os controlos; as pessoas responsáveis pela supervisão da implementação; a data da conclusão do processo e a assinatura da pessoa encarregada; as políticas relevantes e os procedimentos relativos ao trabalho com citotóxicos; os planos para as acções de formação; as reuniões com os trabalhadores; o fornecimento de toda a documentação das actividades; e ainda um processo para a revisão regular dos sistemas de gestão (WorkSafe Victoria, 2003).

### 3.2.2. Monitorização do estado da saúde dos trabalhadores

A vigilância da saúde dos trabalhadores é parte essencial do plano de gestão do risco. Quando há manipulação de químicos no local de trabalho, esta monitorização refere-se ao controlo e aconselhamento dos indivíduos, de forma a serem capazes de identificar alterações no seu estado de saúde resultantes da exposição ocupacional a determinadas substâncias (WorkSafe Victoria, 2003).

Apesar de já terem sido utilizados vários métodos para investigar os efeitos potenciais na saúde, resultantes da exposição a fármacos citotóxicos, poucos são aqueles em que os resultados não são inconclusivos e difíceis de interpretar. A vigilância da saúde pode corresponder a uma monitorização de parâmetros biológicos, ou seja, a medição e avaliação de uma substância ou dos seus metabolitos em tecidos e/ou nos fluidos corporais, ou no ar expirado de um indivíduo exposto. No entanto, o teste ideal deve respeitar uma série de requisitos – deve ser sensível, específico, quantitativo, rápido, reproduzível e barato. É

também importante que os procedimentos de colheita de amostras sejam pouco invasivos e não causem ansiedade desnecessária. Infelizmente, não existe nenhum teste que obedeça a todos estes requisitos, nem que permita a detecção de todos os fármacos citotóxicos. Como tal, as opiniões divergem acerca do valor dos testes biológicos de rotina, no que diz respeito à monitorização do estado de saúde dos trabalhadores responsáveis pela manipulação deste tipo de substâncias e seus resíduos (WorkSafe Victoria, 2003).

Por estas razões, várias entidades, entre as quais a WorkSafe Victoria (2003), não recomendam que a monitorização se efectue através de parâmetros biológicos, contudo as entidades empregadoras são responsáveis por se manterem actualizadas relativamente aos desenvolvimentos que ocorrem na área da vigilância da saúde ocupacional, e por aplicarem as recomendações actuais.

De qualquer modo deve ser elaborado um plano de monitorização do estado de saúde que deve responder às necessidades dos trabalhadores, assegurando-lhes segurança, protecção, liberdade de escolha e eliminação da discriminação sexual. A vigilância da saúde deve assentar nos seguintes princípios (WorkSafe Victoria, 2003):

1. O controlo do risco é a chave para a protecção da saúde dos trabalhadores. Assim sendo, o principal objectivo consiste na eliminação ou redução dos riscos existentes para a saúde, e também na certeza de que todas as medidas de controlo são mantidas e funcionam como foi pré-determinado.
2. Deve ser nomeado um médico para supervisionar o programa, sendo esta nomeação concretizada através de um acordo formal do qual todos os trabalhadores têm conhecimento. O médico pode ser oncologista, hematologista, de clínica geral ou de medicina ocupacional, idealmente com um interesse particular em fármacos citotóxicos, e deve ter o conhecimento e as capacidades necessárias para assegurar a vigilância do estado de saúde.
3. As publicações *Competencies for Health Surveillance* (1998) e *Guidelines for Health Surveillance* (1995) elaboradas pela National Occupational Health and Safety Commission (NOHSC), são algumas das fontes de aconselhamento ao médico, ou à equipa médica nomeada.
4. O programa de vigilância do estado da saúde é parte integrante do local de trabalho. Como tal, os trabalhadores e os representantes da segurança e saúde ocupacional devem ser envolvidos na elaboração e gestão do programa; o empregador deve assegurar-se de que o médico nomeado tem livre acesso ao local de trabalho e a todas as informações de que necessite, bem como contribua para as estratégias de gestão do risco do local de trabalho, participando nos encontros dos comités de segurança e saúde ocupacional; e ainda deve haver um registo da história dos

- incidentes e da execução das acções relativas à segurança e saúde no local de trabalho.
5. Os futuros trabalhadores devem receber aconselhamento e informação acerca dos riscos resultantes do trabalho com citotóxicos, ou seja, são informados da natureza do trabalho que vão desempenhar, dos potenciais riscos para a saúde, quais as vias de exposição, quais as medidas de controlo no local de trabalho, entre outras.
  6. A pré-contratação e a base do programa de vigilância da saúde são conduzidas pelo médico antes de os trabalhadores iniciarem a manipulação dos fármacos citotóxicos. Devem ser obtidos alguns dados demográficos, a história ocupacional e médica, a realização de um exame físico, aconselhamento na área da saúde e elaboração de um relatório para o empregador e para o futuro trabalhador.
  7. A vigilância do estado de saúde ocorre durante o período de tempo em que o funcionário trabalha com os fármacos citotóxicos, e permite: a recolha de dados que são introduzidos nos registos de controlo, a consulta médica após a ocorrência de um derrame ou lesão, e a revisão das medidas de controlo.
  8. O aconselhamento médico deve estar disponível a qualquer altura do período de trabalho.
  9. Os trabalhadores são livres de escolher se querem trabalhar com fármacos citotóxicos, e têm o direito de recusar. Devem existir alternativas disponíveis para os trabalhadores que não querem (ou não podem) lidar com citotóxicos e, neste caso, os trabalhadores não devem ser penalizados em termos de remuneração e condições de trabalho, sendo que todos os direitos devem ser mantidos.
  10. Os resultados da monitorização do estado de saúde devem ser disponibilizados aos respectivos trabalhadores.
  11. Os registos médicos dos trabalhadores são confidenciais e, portanto para ter acesso ao registo de um determinado trabalhador é necessário o seu consentimento por escrito.
  12. Quando há cessação de um contrato de trabalho que envolvia a manipulação de citotóxicos é concedida uma avaliação do estado de saúde. Nesta situação deve haver colheita de dados e um exame físico final. O trabalhador deve receber uma declaração que indica a duração e natureza do trabalho, os resultados da monitorização da saúde efectuada e um relatório que refere os incidentes associados ao trabalho com os citotóxicos.

## 4. REGRAS DE SEGURANÇA NAS DIFERENTES FASES DE MANIPULAÇÃO DOS CITOTÓXICOS

Considerando que qualquer manipulação de agentes citotóxicos acarreta algum grau de risco, importa pois enunciar quais as regras de segurança que deverão ser respeitadas e acatadas por todos os agentes manipuladores destas substâncias.

Assim serão abordadas essas mesmas regras, considerando as diferentes fases de manipulação que podem ocorrer.

### 4.1. *Recepção e Armazenamento*

Os trabalhadores devem realizar uma manipulação segura dos fármacos citotóxicos de forma a evitar a quebra dos recipientes onde são acondicionados, bem como na contenção dos derrames e durante as operações de recepção e armazenamento nas respectivas instalações (ASHP, 2006).

O pessoal responsável por estas tarefas deve estar ciente das precauções a ter, e deve seguir os procedimentos adequados à manipulação dos fármacos citotóxicos, e que são:

- Calçar dois pares de luvas de quimioterapia não estéreis para embalar e desembalar as caixas que contêm os fármacos citotóxicos (NIOSH, 2004b; ASHP, 2006);
- Examinar o exterior das caixas de cartão antes da sua abertura, de forma a verificar se estão ou não danificadas (NIOSH, 2004b; ASHP, 2006);
- Etiquetar de forma correcta os recipientes, as caixas e as prateleiras destinadas ao armazenamento dos fármacos (ASHP, 2006; WorkSafe BC, 2006);
- As prateleiras e as caixas devem apresentar barreiras protectoras, que possibilitem a contenção dos derrames acidentais, e ainda a redução da probabilidade de queda dos recipientes que contêm os fármacos (ASHP, 2006);
- Os fármacos citotóxicos devem ser armazenados separadamente dos outros tipos de fármacos, evitando assim a contaminação por substâncias citotóxicas e a exposição dos trabalhadores (NIOSH, 2004b; ASHP, 2006). Muitos dos fármacos citotóxicos têm pressões de vapor suficientes para permitir a sua volatilização à temperatura ambiente (NIOSH, 2004b; ASHP, 2006);
- Os fármacos que são facilmente confundíveis com outros (por serem semelhantes ou apresentarem etiquetas idênticas) devem ser separados pelas várias áreas da farmácia, de modo a prevenir a ocorrência de erros (ASHP, 2006);
- Estes fármacos devem ser armazenados a um nível igual ou inferior ao dos olhos (British Columbia Cancer Agency BCCA, 2009a);
- Os fármacos que necessitam de armazenamento refrigerado devem ser desembalados e refrigerados imediatamente após a sua recepção (BCCA, 2009a);

- Os fármacos citotóxicos que estão no frigorífico devem ser armazenados em grelhas individuais e em caixas anti-ruptura, separadamente das substâncias não citotóxicas (ASHP, 1990);
- O acesso às áreas de armazenamento dos fármacos citotóxicos deve ser reservado a pessoal autorizado (ASHP, 1990).

#### 4.1.1. Recepção de mercadoria danificada

As caixas que contêm citotóxicos e que se encontram danificadas devem ser manipuladas de forma segura, de acordo com as políticas e os procedimentos pré-estabelecidos (ASHP, 2006), o que pode implicar muitas vezes o seu retorno ao distribuidor após o acondicionamento adequado (BCCA, 2009a).

No momento da recepção, antes da abertura de uma embalagem danificada, o operador deve vestir o EPI apropriado e que inclui uma máscara respiradora e uns óculos de segurança para poder manipular a embalagem e investigar o seu conteúdo, uma vez que pode não existir qualquer tipo de ventilação protectora naquela zona (ASHP, 2006). A abertura de uma caixa danificada pode ser realizada no interior de uma CSB (no mínimo de Classe I) desde que o indivíduo esteja equipado com EPI (BCCA, 2009a).

#### 4.2. Acondicionamento e Transporte

Os fármacos citotóxicos devem ser transportados de forma a minimizar o risco de exposição a estas substâncias, como resultado de derrame ou quebra durante o trânsito (NIOSH, 2004b; ASHP, 2006).

Estes fármacos devem ser embalados em recipientes devidamente rotulados, selados e à prova de vazamento (ASHP, 1990; ASHP, 2006). No que diz respeito às embalagens, destinadas ao transporte dos fármacos citotóxicos, deve ser considerado o seguinte: embalar separadamente os fármacos citotóxicos dos não citotóxicos, proteger da luz (quando exigido) e da quebra durante o transporte, conter o derrame em caso de quebra ou ruptura do recipiente, utilizar embalagens de comprimidos que sejam de difícil acesso às crianças (se tal for adequado), rotular apropriadamente com instruções auxiliares, utilizar métodos para evitar o aquecimento dos fármacos que necessitam de refrigeração (BCCA, 2009a).

As embalagens podem ser reutilizadas, mas apenas para o transporte de fármacos citotóxicos e devem ser descontaminadas antes de uma nova utilização. Os materiais descartáveis, utilizados para embalar as substâncias citotóxicas, devem ser eliminados como resíduos citotóxicos (BCCA, 2009a).

Devem ser desenvolvidos e mantidos, dentro dos estabelecimentos, procedimentos específicos para o transporte deste tipo de fármacos. O pessoal envolvido no transporte

destes agentes deve ser treinado correctamente, de forma a cooperar com os procedimentos internos. O método de transporte não deve submeter a pressão os recipientes e as embalagens dos fármacos citotóxicos. Não devem ser utilizados tubos pneumáticos ou outro sistema de transporte mecânico, para o transporte dos fármacos citotóxicos (ASPH, 1990).

Todo o pessoal envolvido no transporte e recepção destes fármacos, quer pertença ao departamento farmacêutico ou não, deve ter conhecimento dos procedimentos a executar em caso de derrame. Os *kits* de derrame devem acompanhar as embalagens dos fármacos citotóxicos durante o seu transporte e devem ser de fácil acesso (ASHP, 2006; MARCH, 2007b).

#### 4.3. Preparação dos agentes quimioterápicos

A fase de preparação dos citotóxicos representa um risco elevado de exposição ocupacional. Por conseguinte, o desenho/planeamento, a construção e a manutenção do local de trabalho são de extrema importância. Devem existir salas correctamente higienizadas, câmaras de fluxo laminar bem como outros equipamentos especificamente desenhados, de forma a facilitar a preparação segura destes fármacos (WorkSafe Victoria, 2003).

Os estabelecimentos de saúde que não são capazes de fornecer as instalações, os equipamentos e a formação adequada aos trabalhadores, não devem realizar a preparação de citotóxicos. Nesta situação devem ser consideradas opções alternativas, como é o caso da compra de fármacos citotóxicos, previamente preparados, em doses únicas de administração, ou então a realização de acordos com instituições de saúde que dispõem das instalações e dos equipamentos necessários, assim como de equipas com formação adequada à preparação destes fármacos (WorkSafe Victoria, 2003; MARCH, 2009d).

Os agentes quimioterápicos devem ser preparados em espaços concebidos especificamente para tal, e devidamente higienizados. Estes espaços devem apresentar (Manual de Farmácia Hospitalar, 2005):

1. Antecâmara de entrada para higienização e mudança de roupa do operador, comunicando: por adufa (porta dupla após banqueteta) com a sala de preparação, e por guichet de vidro duplo (*transfer*) com a sala de preparação, para entrada e saída de materiais. Este espaço deve apresentar pressão positiva.
2. Sala de preparação, com pressão negativa e câmara de fluxo laminar vertical, com acesso por banqueteta para mudança de sapatos.

A concepção ergonómica, o esboço dos equipamentos e as práticas de trabalho são questões fundamentais que contribuem para minimizar os erros do operador, e como tal, devem ser valorizadas. Os factores a considerar no desenho do local de trabalho são: a

lotação necessária, o grau de controlo visual recomendado, a precisão de movimentos necessária, o *design* do equipamento e a existência de mobília ajustável (como cadeiras e descansos para os pés), os requisitos de armazenamento, e a presença de potenciais fontes de barulho (WorkSafe Victoria, 2003).

Outros aspectos a ter em conta no *design* e na criação de uma sala e antecâmara destinadas à preparação de fármacos citotóxicos são (WorkSafe Victoria, 2003):

- Facilitar o acesso para limpeza;
- Incorporar superfícies de trabalho e de mobília lisas e resistentes;
- Incorporar luzes rebaixadas;
- Reduzir o número de superfícies e de prateleiras, de modo a minimizar o risco de derrame ou a acumulação de partículas;
- Instalar um chuveiro de emergência no exterior da antecâmara;
- Assegurar que todos os equipamentos utilizados se destinam à sala de preparação;
- Certificar que a antecâmara é o único acesso à sala de preparação e que permite o acesso exclusivo a essa sala;
- Apresentar portas (antecâmara) com fecho automático e interligadas, de modo a que só se possa abrir uma de cada vez;
- Dispor de instalações que funcionam como vestiário, permitindo aos trabalhadores vestirem os EPIs;
- Assegurar que o *transfer* não permite acesso directo ao ambiente exterior (a não ser que exista um filtro HEPA que controle as emissões de substâncias), que tem portas de travamento e é dotado de um filtro HEPA;
- Apresentar zonas de comunicação entre a sala de preparação e as outras áreas;
- Conter um manómetro, que permite a monitorização do diferencial de pressão no interior da sala de preparação dos citotóxicos e que faz um registo diário desses valores;
- Considerar a incorporação de um alarme de manómetro, para alertar a ocorrência de diferenciais de pressão inadequados;
- Dispor um comando/interruptor de derrame que reverte a corrente de ar, minimizando a contaminação do ambiente exterior.

Devem ser empregues técnicas de manipulação e procedimentos específicos relativos aos citotóxicos, bem como deve ser utilizado equipamento adequado a essas substâncias, com o objectivo de reduzir o risco de exposição. Este equipamento deve incorporar, quando possível, um sistema fechado e ainda reduzir a probabilidade da ocorrência de pressões elevadas. Os métodos de controlo específicos incluem (WorkSafe Victoria, 2003):

- Utilização de seringas *Luer-lock* e acessórios para manter as conexões juntas;

- Utilização de seringas *Luer-slip* (apenas quando as seringas *Luer-lock* são incompatíveis);
- Utilização de conectores entre as seringas quando se pretende passar soluções de uma seringa para a outra;
- Utilização de agulhas de calibre elevado para reconstituir e elaborar os fármacos citotóxicos;
- Utilização de agulhas com filtro sempre que o fármaco é removido de uma ampola de vidro, ou se são visíveis partículas em suspensão;
- Utilização de dispositivos de ventilação (*venting devices*) para igualar as pressões e prevenir a passagem de pós, aerossóis e líquidos.

Todos os locais de armazenamento e manipulação de fármacos citotóxicos, existentes na sala de preparação estéril e na antecâmara, devem estar correctamente identificados com sinais de perigo visíveis e claros (Anexo III) (BCCA, 2009a; MARCH, 2009d). Também deve estar afixada uma lista com todos os agentes citotóxicos presentes nesses locais de trabalho (BCCA, 2009a).

#### 4.3.1. Câmara de Segurança Biológica

De acordo com a WorkSafe BC (2009a) e a MARCH (2009d) todas as operações de mistura, preparação e elaboração de *kits* de administração, envolvendo fármacos citotóxicos, devem ser realizadas numa área centralizada no interior de uma câmara de segurança biológica Classe II tipo B (Anexo II) especialmente desenhada para tal, que apresenta:

- Um sistema de exaustão de ar para a atmosfera exterior, que previne a recirculação de ar no interior de qualquer área de trabalho;
- Sistemas de exaustão e ventilação de ar, que permanecem em funcionamento durante um período de tempo suficiente para garantir que não há saída de substâncias contaminantes da CSB para o ambiente de trabalho; e
- Um aparelho de monitorização contínua que permite confirmar a existência de uma corrente de ar adequada e que a CSB funciona de forma correcta.

As condutas de ar da CSB devem permanecer limpas de modo a garantir um ambiente asséptico e a segurança do operador. O ar limpo deve chegar às zonas críticas, enquanto o ar contaminado deve conseguir escapar através da grelha traseira, e não através da abertura frontal do espaço de trabalho (BCCA, 2009a).

A CSB consiste numa cabine ventilada que contribui para a protecção do operador, da mistura de administração parenteral e do ambiente. Para que a câmara cumpra as suas funções deve-se evitar: a sua sobrecarga, movimentos rápidos no seu interior ou perto da

sua abertura frontal, movimentos desnecessários dentro e fora da abertura e actividades que possam dificultar ou impedir a corrente de ar (BCCA, 2009a).

Durante a preparação dos fármacos o operador deve manter o vidro frontal à altura recomendada pelo fabricante, de forma a proteger a face e o terço superior do corpo de eventuais aerossóis ou salpicos produzidos no interior da CSB (BCCA, 2009a).

É fundamental que os trabalhadores sejam informados e compreendam que a CSB não previne a contaminação, e que a eficácia destas cabines em reduzir a contaminação por fármacos citotóxicos depende da utilização e técnica do operador (BCCA, 2009a).

A CSB Classe II utilizada para a preparação de citotóxicos deve localizar-se afastada de portas, corredores, de sistemas de ar condicionado e de aquecimento (ASHRAE, 1990).

As CSB utilizadas para a preparação deste tipo de fármacos de administração intravenosa devem estar equipadas com filtros HEPA. Estes filtros retêm aproximadamente 99,9% das partículas em suspensão com 0,3 µm ou mais de dimensão, permitindo um ar ultra limpo. Embora o ar filtrado por um filtro HEPA não seja considerado como estéril, a presença de microorganismos no fluxo de ar filtrado é pouco provável. A contaminação de um produto estéril ocorre sobretudo pela introdução de material estranho (bactérias, partículas) a partir de fontes colocadas no interior da CSB ou a partir das mãos e/ou braços do operador. Para além de haver um comprometimento da esterilidade do fármaco, estas partículas contaminantes podem servir de transporte para partículas ou aerossóis das drogas citotóxicas (Chow & Moore, 1995 citado por BCCA, 2009a).

O fluxo de ar filtrado por um filtro HEPA, de cima para baixo, no interior de uma CSB tem as seguintes funções (Chow & Moore, 1995 citado por BCCA, 2009a):

- 1) Arrastar as partículas e os microorganismos, afastando-os do fármaco de forma a garantir a sua esterilidade;
- 2) Manter o ar contaminado no interior da câmara, protegendo assim o operador e a restante equipa que se encontra na vizinhança;
- 3) Filtrar as substâncias contaminantes antes de expulsar o ar da câmara para o ambiente exterior, através de ductos que abrem no topo do edifício.

Para manipulações realizadas a pelo menos 15 cm da abertura frontal da CSB, o fluxo de ar é capaz de conter e eliminar todos os aerossóis e vapores, libertados pelos fármacos citotóxicos, promovendo assim um ambiente de trabalho “limpo” no interior da câmara (BCCA, 2009a).

A maioria das CSB apresenta um dispositivo de luz ultra-violeta (UV), cuja função consiste em destruir os microorganismos presentes no ar ou nas superfícies, no período de tempo em que o ventilador da CSB está desligado. Se a câmara estiver em funcionamento contínuo não é necessário ligar a luz UV. É essencial ter algum cuidado com esta luz, pois pode afectar a visão e, portanto, não deve estar ligada enquanto os operadores estiverem a

trabalhar no interior ou na proximidade da câmara, ou se estiverem presentes na sala de preparação (BCCA, 2009a).

#### **a) Monitorização da CSB**

A CSB deve ser mantida em funcionamento contínuo, 24 horas por dia, sete dias por semana, a não ser que se encontre em manutenção. Deve estar equipada com dispositivos que permitam a monitorização dos seus parâmetros de funcionamento como o valor do fluxo de ar, o estado do ventilador (ligado/desligado), o estado da luz UV (ligada/desligada), entre outros. Os operadores devem conhecer os valores normais destes parâmetros, sendo capazes de detectar a ocorrência de avarias; deste modo, deve realizar-se uma monitorização constante do funcionamento da CSB (The University of Iowa – Environmental Health & Safety, 2006) (Anexo II).

#### **b) Limpeza e desinfeção**

As CSB devem ser limpas e desinfectadas regularmente, de forma a garantir um ambiente adequado à preparação de produtos estéreis. Para a realização de uma limpeza de rotina das superfícies, entre descontaminações, deve ser utilizada água (para injectáveis ou de irrigação) com ou sem uma pequena quantidade de produto de limpeza. Se as substâncias contaminantes são solúveis apenas em álcool, então para além do produto de limpeza deve-se utilizar álcool a 70%, isopropílico ou etílico. Contudo, de uma forma geral, o álcool não é um bom agente de limpeza sendo apenas um bom desinfectante, e o seu uso na CSB deve ser limitado. A CSB deve ser desinfectada com álcool a 70% antes de se proceder a qualquer manipulação asséptica. A utilização excessiva de álcool deve ser evitada, sobretudo em CSB com recirculação do ar (ou seja, Classe II Tipo A e, em menor grau, B1) pois podem formar-se vapores de álcool no interior da câmara (ASHP, 1990) (Anexo II).

#### **c) Descontaminação**

A CSB deve ser descontaminada de forma regular (idealmente, pelo menos uma vez por semana) (ASHP, 1990) e sempre que houver um derrame ou houver alteração da sua localização, ou ainda se se encontrar em manutenção (incluindo a situação de certificação) (ASHP, 2006) (Anexo II).

#### **4.3.2. Regras gerais de protecção na preparação de citotóxicos**

Os trabalhadores devem seguir as directivas de protecção, de forma a minimizar a libertação de partículas na área de preparação, e a possibilidade de exposição ocupacional aos fármacos citotóxicos (United States Pharmacopeia, USP 2007 citado por BCCA, 2009a). Como tal, os operadores devem evitar actividades que possam causar respingos,

pulverizações, aerossóis, punção da pele ou ingestão; ou seja, que aumentem o potencial de exposição. Algumas das acções a evitar são: expulsão do ar contido em seringas (utilizadas na preparação de citotóxicos) no interior da CSB; transferência de soluções de citotóxicos, das seringas para o interior dos recipientes dos resíduos; desconexão dos sistemas de perfusão dos sacos que contêm citotóxicos; “sangrar” os sistemas de perfusão com soluções de citotóxicos; aproximar as mãos enluvadas dos olhos e/ou face; comer, beber, mastigar pastilha elástica, fumar e aplicar maquilhagem em zonas, ou na proximidade de zonas, onde se verifica a manipulação, recepção, armazenamento ou administração de agentes citotóxicos (BCCA, 2009a).

Apesar de todas as precauções, irão existir sempre situações em que o fármaco pode penetrar a barreira de protecção. É o caso, por exemplo, da ocorrência de punção da pele ou quebra de um recipiente que contenha fármaco. Por esta razão, é importante estabelecer os procedimentos quer para lidar com o contacto accidental com os citotóxicos, quer para a limpeza dos derrames. A equipa deve estar familiarizada com estes procedimentos antes de haver a necessidade de os pôr em prática, de forma a evitar o pânico em situações de derrame (Chow & Moore, 1995 citado por BCCA, 2009a). E para além disso deve estar protegido por EPI, do qual falamos de seguida.

#### **a) Equipamento de protecção individual**

Os indivíduos que prestam cuidados oncológicos podem contactar com os fármacos citotóxicos durante as tarefas de recepção, armazenamento, preparação e eliminação das formas de administração oral, parenteral e tópica. Durante a manipulação destas substâncias pode haver contaminação do ambiente de trabalho. A utilização de EPI minimiza a exposição dos trabalhadores aos fármacos citotóxicos, pois constitui uma barreira física contra partículas estranhas presentes nas superfícies, ou que se formaram durante a preparação dos fármacos (BCCA, 2009a).

Os funcionários da área da saúde devem compreender a função, a utilização e as limitações do EPI e restante vestuário, para que possam prevenir a transferência de partículas (de fármacos citotóxicos) para o ambiente exterior, e auxiliar na limpeza da zona de preparação. O EPI e restante vestuário devem ser fornecidos (pelo empregador) e utilizados (pelos trabalhadores) com o objectivo de minimizar e prevenir a exposição desnecessária aos agentes citotóxicos (NIOSH, 2004b; ASHP, 2006; WorkSafe BC, 2006; MARCH, 2008). Como tal, os empregadores devem estabelecer um protocolo local acerca do EPI apropriado, e devem assegurar-se de que este equipamento é facilmente acessível a todos os trabalhadores envolvidos na manipulação dos citotóxicos (MARCH, 2008).

Os operadores, responsáveis pela composição dos fármacos citotóxicos, devem equipar-se correctamente antes de entrarem na zona de preparação, independentemente de ser ou não

necessária a existência de assepsia durante o processo (USP, 2007 citado por BCCA, 2009a; WorkSafe BC, 2006).

O EPI adequado é constituído por:

### **Pijama Cirúrgico**

É recomendada a utilização de pijamas cirúrgicos de algodão ou algodão/poliéster, de forma a reduzir a carga microbológica no ambiente da sala, e a limitar a contaminação pelos fármacos citotóxicos. Sempre que o operador sair da sala de preparação ou da antecâmara deve vestir, por cima do pijama cirúrgico, uma bata com botões. A utilização de pijama cirúrgico no exterior das instalações deve ser desaconselhada, e sempre que houver suspeita de contaminação o pijama cirúrgico deve ser lavado à parte (BCCA, 2009a).

### **Calçado**

De acordo com a WorkSafe BC (2006), o calçado dos trabalhadores deve obedecer às seguintes regras:

1. “O *design*, a construção e o material do calçado devem ser adequados à protecção necessária.”
2. “Para determinar qual a protecção necessária devem ser considerados os seguintes factores: deslizamento, terreno irregular, abrasão, protecção dos tornozelos e suporte dos pés, esmagamento, variações extremas de temperatura, substâncias corrosivas, perigo de punção, choque eléctrico e quaisquer outros perigos reconhecíveis.”

Os departamentos responsáveis pela preparação dos citotóxicos, devem desenvolver documentos específicos onde determinam a protecção necessária referente ao calçado em cada área de trabalho, tendo em consideração os seguintes riscos: exposição aos citotóxicos, perigo de punção, deslizamento, derrame de líquidos, e qualquer outro perigo reconhecível (BCCA, 2009a).

### **Cobre Sapatos**

O cobre sapatos minimiza a disseminação da contaminação pelas partículas de citotóxicos. Este EPI deve ser colocado antes de o trabalhador entrar na sala de preparação estéril, e deve ser removido com as mãos enluvadas mesmo antes de sair da mesma. O cobre sapatos utilizado deve ser eliminado nos contentores dos resíduos destinados aos fármacos citotóxicos, ou seja, não deve ser guardado para reentrar na sala de preparação estéril (ASHP, 2006).

### **Toucas**

Está comprovado que os trabalhadores são uma das principais fontes de partículas no interior da sala de preparação estéril (USP, 2007 citado por BCCA, 2009a). As toucas descartáveis (e as protecções para a barba, quando necessário) previnem a contaminação da CSB e do ar limpo da sala com partículas do cabelo e da pele. A touca descartável (que deve cobrir as orelhas e o cabelo completamente) deve ser utilizada por todos os operadores que trabalham na CSB e/ou na sala de preparação estéril (ASHP, 2006). A touca deve ser colocada antes da lavagem das mãos e do pijama cirúrgico ou bata. As toucas devem ser imediatamente removidas aquando da saída da sala de preparação estéril, e devem ser eliminadas no contentor dos resíduos citotóxicos (USP, 2007 citado por BCCA, 2009a; ASHP, 2006).

### **Máscara**

As máscaras cirúrgicas devem ser usadas quando se realizam preparações no interior da CSB (USP, 2007 citado por BCCA, 2009a). Deve-se ter a noção de que estas máscaras não protegem contra a inalação de aerossóis dos fármacos citotóxicos (ASHP, 2006; MARCH, 2008), no entanto protegem o ambiente limpo da sala da possível contaminação microbiana pelos trabalhadores (BCCA, 2009a).

### **Respiradores**

O respirador é um dispositivo de protecção individual que se coloca na face cobrindo, pelo menos, o nariz e a boca. É utilizado para reduzir o risco de inalação de partículas, gases e/ou vapores que estejam presentes no ar (BCCA, 2009a).

O respirador N95 (Anexo III) é um dos tipos de respiradores descartáveis, e apenas protege contra a inalação de partículas, não protegendo contra gases ou vapores (NIOSH, 2003). Sempre que se proceder à limpeza de derrames de fármacos citotóxicos no exterior da CSB, ou se realizarem operações de descontaminação ou limpeza da CSB, é aconselhado o uso de um respirador aprovado pela NIOSH (BCCA, 2009a).

### **Batas de quimioterapia**

As batas de quimioterapia ajudam a diminuir a exposição dos trabalhadores aos fármacos citotóxicos, pois constituem uma barreira contra partículas estranhas que se formam durante o processo de composição. Os indivíduos devem vestir batas de algodão, descartáveis e impermeáveis, que apresentem mangas compridas, punhos ajustáveis, frente fechada (MARCH, 2008) e que apertem nas costas (ASHP, 2006). As batas devem ser utilizadas em todas as actividades em que existe a possibilidade de exposição directa aos fármacos citotóxicos (NIOSH, 2004b; ASHP, 2006).

Estas batas não devem ser utilizadas em áreas diferentes, de forma a evitar a disseminação de substâncias contaminantes de uma área para a outra (WorkSafe BC, 2006) (Anexo III).

### **Luvas de quimioterapia**

As luvas de quimioterapia descartáveis ajudam a minimizar o risco de exposição ocupacional aos fármacos citotóxicos, uma vez que funcionam como uma barreira física contra as partículas dos fármacos presentes nas superfícies ou produzidas durante o processo de composição. Devem ser calçados dois pares de luvas de quimioterapia sempre que houver manipulação de fármacos citotóxicos e dos seus resíduos; estas luvas devem ser consideradas como resíduos citotóxicos (USP, 2007 citado por BCCA, 2009a).

Durante a sua utilização pode haver desgaste das luvas, bem como podem formar-se pequenas fendas, por esta razão as luvas devem ser manipuladas de forma suave para evitar que o material se rasgue ou sofra tensão. Devem ser utilizadas pinças de forma a prevenir actividades que possam rasgar ou causar tensão sobre as luvas, como é o caso da abertura de frascos, manipulação das superfícies aderentes dos rótulos ou selos. Os dois pares de luvas devem ser substituídos a cada 30 minutos, ou imediatamente após a ocorrência ou suspeita de ruptura, punção ou contaminação (NIOSH, 2004b; ASHP, 2006). Os operadores devem lavar bem as mãos antes de calçar as luvas e após a sua remoção (MARCH, 2008). Todos os trabalhadores que se encontram na sala de preparação estéril devem calçar dois pares de luvas de quimioterapia descartáveis (BCCA, 2009a), e devem assegurar-se de que o par de luvas exterior cobre totalmente o punho ajustável da bata (NIOSH, 2004b). Antes da remoção da bata de quimioterapia deve ser retirado primeiro o par de luvas exterior, só depois a bata e, no fim, o par de luvas interior (BCCA, 2009a).

As luvas de quimioterapia não devem ser revestidas por pó (*powder-free*) (ASHP, 2006; USP, 2007 citado por BCCA, 2009a). Se apenas estiverem disponíveis luvas com pó, este deve ser removido com o auxílio de um toalhete humedecido com álcool a 70% (ASHP, 2006), antes de o operador entrar na sala de preparação estéril – o álcool não deve ser aplicado sob a forma de spray (BCCA, 2009a).

Estudos sobre luvas indicam que muitos dos materiais com ou sem látex fornecem uma protecção efectiva contra a penetração, inclusive contra a penetração pela maior parte dos fármacos citotóxicos (ASHP, 2006). Preocupações recentes, no que respeita à sensibilidade ao látex por parte dos trabalhadores, desencadearam a avaliação de novos materiais para as luvas. Luvas constituídas por nitrilo, neoprene e poliuretano, que foram testadas com sucesso contra uma série de fármacos citotóxicos, demonstraram ser adequadas para a realização de quimioterapia (NIOSH, 2004b; ASHP, 2006). Devem estar disponíveis, para os trabalhadores utilizarem, luvas de quimioterapia aprovadas e sem látex (WorkSafe BC, 2006) (Anexo III).

### **Protecção dos olhos**

Não é necessário utilizar qualquer protecção dos olhos se a preparação dos fármacos citotóxicos ocorrer no interior de uma CSB com o vidro frontal para baixo (BCCA, 2009a). Devem ser utilizados óculos/óculos de segurança com protecções laterais nas operações de limpeza e descontaminação da CSB, ou ainda durante a limpeza de um derrame de citotóxico no exterior da CSB (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee ISOPP, 2007 citado por BCCA, 2009a).

As lentes de contacto podem absorver aerossóis dos fármacos e constituir um perigo potencial, em caso de salpico de uma solução citotóxica para os olhos. Durante a preparação dos fármacos citotóxicos de administração IV os trabalhadores devem optar, se possível, por óculos para correcção da visão em alternativa às lentes de contacto. Neste caso os óculos de segurança, que devem ser colocados por cima dos óculos de correcção da visão, devem apresentar protecções laterais (BCCA, 2009a) (Anexo III).

#### **b) Material e equipamento utilizados para a preparação e administração dos citotóxicos**

Actualmente, é comercializada uma grande variedade de material destinado à preparação dos fármacos citotóxicos. Contudo, não existe um único equipamento que permita a composição de todas as preparações de fármacos citotóxicos de administração IV (BCCA, 2009a).

A escolha do equipamento deve basear-se na redução da disseminação de partículas dos fármacos, e na contenção da produção e libertação de aerossóis e vapores para o ambiente e superfícies. A eficácia do equipamento e a garantia da segurança do paciente e do trabalhador são, igualmente, considerações importantes (BCCA, 2009a).

A equipa deve ser treinada de forma a praticar a técnica asséptica exigida, para cada um dos equipamentos utilizados, na preparação segura dos fármacos citotóxicos (ASPH, 2006 citado por BCCA, 2009a).

A escolha dos equipamentos mais adequados para a preparação de fármacos citotóxicos deve ter em conta as seguintes considerações (Anexo IV):

- Os equipamentos de ventilação (*venting devices*) igualam as pressões no interior do frasco do fármaco, minimizando a possibilidade da sua saída sob a forma de *spray* e/ou aerossóis (BCCA, 2009a);
- Os equipamentos de ventilação devem apresentar filtros (ASHP, 2006);
- A dimensão dos filtros deve ser suficientemente pequena para remover as partículas desejadas (BCCA, 2009a);

- Os sistemas fechados de transferência de fármacos devem ser utilizados em todas as manipulações com fármacos citotóxicos, de forma a prevenir a libertação de aerossóis e vapores para o interior da CSB (NIOSH, 2004b);
- Todas as conexões utilizadas, quer na manipulação quer na eliminação, devem ser do tipo *Luer-lock* (ASHP, 2006; WorkSafeBC, 2006);
- Devem ser escolhidos os equipamentos que implicam um menor número de manipulações para a preparação das misturas, de forma a reduzir a exposição de zonas críticas aos microorganismos (BCCA, 2009a).

De acordo com o NIOSH (2004b) os sistemas fechados, de transferência de fármacos, correspondem a todos os equipamentos que impedem mecanicamente a transferência de contaminantes ambientais para o interior dos sistemas, bem como impedem a fuga de fármacos citotóxicos ou seus vapores para fora do sistema.

Este tipo de equipamentos não substitui as câmaras de ventilação, e devem ser usados apenas no interior destas (USP, 2007 citado por BCCA, 2009a). Deve também ser utilizado EPI e empregues práticas de trabalho adequadas (NIOSH, 2004b).

Os dispositivos de ventilação (com filtro) devem ser utilizados sempre que se proceda à reconstituição ou remoção de fármacos citotóxicos contidos no interior de um frasco. A presença de um filtro hidrofóbico é fundamental, pois impede a saída de água para o exterior, e equilibra a pressão no interior do frasco de fármaco impedindo a libertação de aerossóis para o ambiente. No entanto, não impede a saída de vapores, os quais serão eliminados graças à ventilação adequada que se verifica no interior da CSB (BCCA, 2009a). Deve ser utilizada uma seringa descartável com conexão do tipo *Luer-lock* na preparação e administração dos fármacos citotóxicos, de forma a prevenir a ocorrência de gotejamentos e a separação acidental das conexões entre os equipamentos (seringa e agulha) (ASHP, 2006; WorkSafeBC, 2006). O aperto excessivo das conexões *Luer-lock* pode causar a quebra do(s) equipamento(s) (BCCA, 2009a) (Anexo IV).

A escolha da agulha deve ser realizada de acordo com: o comprimento e diâmetro adequados à dimensão do orifício do saco/frasco que será puncionado, o respectivo número de punções, e a viscosidade do fármaco a remover ou injectar. A escolha correcta do comprimento e diâmetro da agulha permite a prevenção da ocorrência de derrame (BCCA, 2009a). A utilização de agulhas pode aumentar o risco da criação de uma pressão positiva no interior do frasco para injectável. A aspiração da solução deverá ser efectuada com o mínimo de manipulações, diminuindo assim a probabilidade de ocorrência de derrames e picadas acidentais. Hoje em dia já existem sistemas que, sem recurso à agulha, permitem simplificar todo o processo, reduzindo os passos da manipulação, o tempo consumido por esta, e os riscos que implica (B.BRAUN, 2004). É o caso dos dispositivos que falamos de seguida.

O recurso a dispositivos de reconstituição como os *spikes*, em vez de agulhas, possibilita uma fácil aspiração e reconstituição do fármaco. A presença de um filtro de partículas de 5 µm permite a remoção de alguns resíduos que a solução possa conter, e a existência de um filtro retentor de aerossóis de 0,2 µm, permite reduzir de forma muito significativa a libertação destes. Asseguram ainda uma aspiração rápida e fácil de fármacos muito viscosos ou de grandes volumes de soluções. Esta conexão apresenta uma válvula anti-refluxo que permite retirar a seringa cheia, sem a necessidade de técnicas de compensação da pressão, e sem qualquer tipo de risco acessório para o manipulador (B.BRAUN, 2004). (Anexo IV).

Ao frasco que contém a solução de diluição é adaptado um sistema fechado de fácil preenchimento, apenas pela sua inversão. Este sistema possui uma válvula que permite conectar uma seringa *Luer-lock*, possibilitando assim a adição do fármaco à solução. Desta forma, evita-se o uso de agulhas, eliminando-se também o gotejo de citotóxico. Este sistema aumenta os níveis de segurança em ambas as fases, evitando procedimentos desnecessários e previnem situações de risco, como picadas acidentais, exposição a aerossóis e gotejamento de citotóxico sobre a pele. Estes sistemas fechados estão disponíveis em vários modelos (B.BRAUN, 2004) (Anexo IV).

Os conectores de seringas (*fluid-dispensing connector*) são dispositivos de transferência, que podem ser utilizados na manipulação de fármacos em pequenos volumes, quando transferidos para seringas perfusoras ou, eventualmente em caso de acidente, no sentido de aproveitar o fármaco de uma seringa cujo êmbolo foi contaminado, permitindo assim a passagem do fármaco para uma nova seringa (B.BRAUN, 2004). Ambas as extremidades do conector devem apresentar conexões *Luer-lock* (ASHP, 2006; WorkSafe BC, 2006), de forma a evitar a ocorrência de gotejamentos (BCCA, 2009a) (Anexo IV).

### **c) Outros equipamentos e procedimentos de segurança**

#### **Estações de segurança**

A estação de lavagem ocular e os chuveiros de emergência devem ser de fácil acesso (Canadian Society of Hospital Pharmacists CSHP, 2003-4; Canadian Association of Pharmacy in Oncology, 2004 citados por BCCA, 2009a) e devem localizar-se numa área bem iluminada e próxima da zona de preparação estéril (ISOPP, 2007 citado por BCCA, 2009a). Tanto o chuveiro de emergência como a estação de lavagem ocular devem estar correctamente identificados por um sinal bem visível (WorkSafe BC, 2006). O sinal deve corresponder a um símbolo de fácil compreensão, não sendo necessárias capacidades linguísticas para perceber o seu significado (Canadian Centre for Occupational Health and Safety CCOHS, 2005 citado por BCCA, 2009a). Os operadores devem ser informados da

localização e utilização das estações de segurança como parte da sua formação inicial de segurança (BCCA, 2009a) (Anexo V).

### **Lavagem das mãos**

A lavagem adequada das mãos com um sabão anti-microbiano ajuda a prevenir a contaminação microbiana dos produtos estéreis, e a remover partículas dos fármacos após a sua manipulação (Chow & Moore, 1995 citado por BCCA, 2009a). As mãos devem ser lavadas antes de o operador calçar as luvas de quimioterapia e imediatamente após a sua remoção (NIOSH, 2004b; ASHP, 2006). Os trabalhadores devem retirar todas as peças de joalheria, incluindo braceletes, anéis e relógios, antes de procederem à lavagem das mãos e dos braços, de forma a evitar que os materiais fiquem presos ou debaixo deles (Chow & Moore, 1995 citado por BCCA, 2009a; ASHP, 2006). Após a lavagem, as mãos devem ser secas por uma toalha limpa e de algodão (Chow & Moore, 1995 citado por BCCA, 2009a). Os operadores que trabalham num ambiente de composição estéril estão proibidos de usarem unhas artificiais ou extensores de unhas (USP, 2007 citado por BCCA, 2009a), uma vez que apresentam maior probabilidade de transportar microorganismos gram negativos nas unhas do que aqueles que têm apenas unhas naturais, tanto antes como após a lavagem das mãos (Boyce & Pittet, 2002 citado por BCCA, 2009a). Os trabalhadores com unhas naturais devem mantê-las limpas, aparadas e sem verniz (BCCA, 2009a).

As recomendações acerca da duração da lavagem das mãos e dos braços, antes da preparação das misturas para administração IV, ainda não estão bem definidas. De acordo com a BCCA (2009a) o operador deve lavar desde o cotovelo até às pontas dos dedos durante, pelo menos, 2-6 minutos. A lavagem das mãos deve demorar pelo menos 2-3 minutos, no caso da preparação de fármacos de administração parenteral destinados a pacientes imuno-deprimidos, ou na limpeza/descontaminação da CSB. Não são recomendadas escovas anti-microbianas pois podem causar irritação e ferimento da pele (USP, 2007 citado por BCCA, 2009a). Deve-se enxaguar com água a correr, no sentido mão cotovelo. Por fim, deve-se secar as mãos e os antebraços com uma toalha limpa ou estéril e sem algodão, ou com um secador de mãos de alta velocidade e ar fresco (BCCA, 2009a).

### **Práticas de trabalho**

#### **1) Preparação de fármacos citotóxicos estéreis**

As práticas de trabalho para a preparação de fármacos citotóxicos estéreis variam consoante se utilize uma CSB Classe II, Classe III ou um isolador (ASHP, 1990).

É essencial existir uma boa capacidade de organização, para minimizar a contaminação e maximizar a produtividade. Todas as actividades que não impliquem um ambiente crítico (por exemplo, verificação de rótulos, realização de cálculos) podem ser efectuadas antes de

o operador entrar na CSB ou no isolador. As CSB e os isoladores não devem estar demasiado lotados, de modo a evitar a contaminação desnecessária por citotóxicos. Devem utilizar-se, sempre que possível, seringas e conexões do tipo *Luer-lock* para a manipulação das substâncias citotóxicas, pois apresentam uma menor probabilidade de se separarem durante a composição dos fármacos (ASHP, 2006).

Em ambientes não controlados, devem-se evitar operações como a conexão dos sistemas de infusão aos recipientes com soluções citotóxicas, ou o sangramento destes sistemas com essas mesmas substâncias. O operador deve conectar o sistema de infusão ao recipiente final, no interior da CSB ou do isolador, antes de adicionar o fármaco citotóxico. Os dispositivos que permitem a transferência de substâncias através de sistemas fechados (*closed system drug-transfer device*) originam uma conexão “seca” entre o sistema de infusão e o recipiente final do fármaco citotóxico. Deve ser utilizado um novo sistema de infusão para cada dose de fármaco citotóxico. Após a conexão, o sistema não deve ser desconectado do recipiente final de fármaco citotóxico, prevenindo assim que o fluido residual presente no saco, frasco ou sistema, derrame e contamine os trabalhadores e o ambiente (ASHP, 2006).

Quando o operador procede à reconstituição dos fármacos citotóxicos no interior de frascos, é fundamental evitar a pressurização do conteúdo no seu interior. A pressurização pode fazer com que o fármaco se espalhe não só à volta da agulha, mas também através dos orifícios desta ou ainda através de conexões frouxas, permitindo a libertação de aerossóis do fármaco para a área de trabalho. Contudo, o excesso de pressão negativa pode conduzir ao vazamento de fármaco no momento em que a agulha é retirada do frasco. A manipulação dos fármacos citotóxicos, contidos em ampolas ou frascos, implica a utilização de seringas que devem conter apenas volumes correspondentes a três quartos do seu volume total, reduzindo assim o risco do êmbolo se desconectar do tambor da seringa. Assim que o diluente é formulado, a agulha é inserida no interior do frasco e o êmbolo é puxado para trás (de forma a criar uma ligeira pressão negativa no interior do frasco), entrando ar para dentro da seringa. Devem ser transferidas pequenas quantidades de diluente, ao mesmo tempo que volumes iguais de ar são removidos. A agulha deve ser mantida no frasco, e as substâncias devem ser agitadas cuidadosamente até se dissolverem. Mantendo o frasco invertido, o operador deve ir retirando volumes adequados da solução do fármaco, enquanto volumes iguais de ar são removidos em simultâneo. Mantendo o recipiente em posição invertida (na vertical), deve-se medir o volume necessário enquanto a agulha está inserida no seu interior, e qualquer excesso de fármaco deve permanecer dentro do frasco. Ainda com o recipiente na posição invertida, o êmbolo deve ser afastado do ponto inicial para induzir novamente uma ligeira pressão negativa antes da remoção da agulha. O canhão da agulha deve estar limpo antes da sua remoção do frasco (ASHP, 1990).

Nas situações de transferência de um fármaco citotóxico para um saco de infusão, deve-se prestar algum cuidado no momento da conexão do saco com o sistema de infusão, de forma a evitar a perfuração do saco ou de outros locais inapropriados. Depois de a solução citotóxica ser injectada para dentro do saco de infusão, o orifício de perfuração pelo sistema, o recipiente e o sistema devem ser descontaminados. A preparação final deve ser rotulada, o que inclui a colocação de um aviso auxiliar, e o orifício de perfuração deve ser coberto com uma protecção. O recipiente final do fármaco deve ser colocado, utilizando luvas limpas, no interior de um saco selado de forma a assegurar a contenção de possíveis derrames (ASHP, 2006).

Para retirar fármacos citotóxicos do interior de uma ampola, é necessário partir o topo da ampola de forma suave. Depois de o topo ser limpo com álcool, deve-se acoplar uma agulha com um filtro de 5 µm a uma seringa suficientemente larga, a qual será preenchida até três quartos do seu volume total. O fluido deve então ser aspirado através do filtro da agulha, a qual deve ficar limpa. De seguida, a agulha é substituída por outra com diâmetro e comprimento semelhantes aos da primeira; qualquer ar e fármaco em excesso devem ser injectados para dentro de um frasco estéril (deixando o volume desejado na seringa); deve-se evitar a formação de aerossóis. O fármaco pode então ser transferido para o interior de um saco de infusão ou frasco. Se a dose é para ser dispensada numa seringa, o êmbolo deve ser puxado para trás para limpar qualquer resíduo de fluido presente na agulha. A agulha deve ser substituída e a seringa deve ser descontaminada e etiquetada (ASHP, 2006).

Toda a equipa responsável pela preparação dos fármacos citotóxicos deve ser treinada no que respeita ao cumprimento rigoroso das técnicas de assepsia e de pressão negativa, necessárias para o trabalho com agentes citotóxicos estéreis. Após a fase de treino, a equipa deve demonstrar competência através do desempenho de um método objectivo, e a competência deve ser reavaliada de forma regular (ASHP, 2006).

Os sacos de transporte do fármaco, não devem ser colocados no interior da CSB ou da câmara de trabalho do isolador durante a preparação, de forma a evitar a contaminação accidental da superfície externa do saco. Após o término do processo de preparação, as superfícies do produto final devem ser descontaminadas. Tanto na CSB como no isolador, devem ser utilizadas luvas limpas para etiquetar e colocar os produtos finais no saco de transporte. A manipulação dos produtos finais e dos sacos de transporte com luvas contaminadas (com citotóxicos) irá resultar na disseminação da contaminação para os outros trabalhadores. Sempre que o operador duvidar acerca da limpeza das luvas, tanto das exteriores como das interiores, deve proceder à sua substituição por luvas novas (ASHP, 2006).

Os trabalhadores, antes de iniciarem as operações na câmara de segurança biológica de Classe II, devem lavar as mãos, calçar um par de luvas interiores adequadas, vestir uma bata revestida e de seguida um par de luvas exterior. A superfície de trabalho deve ser limpa com um detergente, hipoclorito de sódio, e ainda neutralizada ou desinfectada com álcool, consoante a data da última limpeza. No caso da CSB Classe II, o vidro frontal deve estar para baixo, permanecendo a um nível que permita a protecção da cara e dos olhos. O operador deve estar sentado de modo a que os seus ombros estejam ao nível da extremidade inferior do vidro frontal. Todos os fármacos e materiais necessários à preparação asséptica da dose, ou do lote pretendido, devem estar disponíveis e desinfectados com álcool a 70% ou outro desinfectante apropriado. O operador deve evitar sair e voltar a entrar na área de trabalho. Todos os itens devem ser colocados correctamente no interior da CSB, devendo permanecer afastados do ar não filtrado na zona frontal. De acordo com o *design* da CSB Classe II, a zona de trabalho corresponde à área situada entre as grelhas frontal e traseira. As características de contenção da CSB Classe II dependem do fluxo de ar através dessas grelhas e, como tal, nunca devem estar obstruídas. No interior da câmara deve estar presente um contentor pequeno, destinado aos resíduos cortantes, que deve ser colocado num dos cantos da câmara, junto à zona traseira (ASHP, 2006).

## 2) Preparação e manipulação de fármacos citotóxicos não injectáveis

De acordo com o NIOSH *Alert* (2004b), todos os fármacos pertencentes à lista dos agentes citotóxicos devem ser manipulados de acordo com as regras de segurança de manipulação dos fármacos citotóxicos.

Apesar das formas não injectáveis dos fármacos citotóxicos serem constituídas por porções variáveis de compostos citotóxicos e não citotóxicos, existe a possibilidade de exposição ocupacional dos trabalhadores bem como a contaminação ambiental por substâncias citotóxicas, se estes agentes não forem manipulados correctamente. Apesar da maior parte dos fármacos citotóxicos não estar disponível sob a forma de preparações líquidas (xaropes), este tipo de formulações é muitas vezes prescrito para crianças ou adultos que se alimentam através de um tubo alimentar. As prescrições de soluções orais extemporâneas podem ser de fácil preparação, consistindo na adição de um solvente ao pó ou liofilizado (Guia de preparação e administração de medicamentos por via parentérica, 2005), ou por outro lado, pode haver a necessidade de partir comprimidos ou abrir cápsulas. A trituração de comprimidos leva à formação de um pó muito fino que possibilita a contaminação ambiental. Os procedimentos, bem como o equipamento que deve ser utilizado, devem ser definidos de forma a evitar a libertação de aerossóis de pó ou líquido para o ambiente, durante a manipulação destes fármacos (ASPH, 2006).

O ASHP (2006) faz as seguintes recomendações no que respeita à manipulação de fármacos citotóxicos não injectáveis:

- a) Devem ser rotulados ou identificados como tal, de forma a prevenir uma manipulação incorrecta;
- b) Os fármacos citotóxicos sob a forma de cápsulas ou comprimidos não devem ser colocados em máquinas de contagem automática, pois estas podem submetê-los a algum *stress* e introduzir na área de trabalho contaminantes sob a forma de pó;
- c) Durante a manipulação rotineira dos compostos citotóxicos não injectáveis e equipamento contaminado, os trabalhadores devem usar dois pares de luvas de quimioterapia, cujas características devem obedecer às normas da American Society for Testing and Materials;
- d) As operações de contagem e vazamento devem ser realizadas de forma cuidadosa, e deve-se optar pela utilização de equipamento limpo;
- e) O equipamento contaminado deve ser inicialmente limpo com uma gaze embebida em água estéril; de seguida deve ser limpo com um detergente, uma solução de hipoclorito de sódio, e neutralizado; e por fim, lavado. A gaze e a água de lavagem contaminadas devem ser contidas e eliminadas no contentor dos resíduos citotóxicos;
- f) Deve-se evitar a abertura de cápsulas e a fragmentação de comprimidos; as formulações líquidas devem ser utilizadas sempre que possível;
- g) Os operadores devem utilizar batas impermeáveis e dois pares de luvas durante a composição dos fármacos citotóxicos (por exemplo, fragmentação, dissolução, ou na preparação de uma solução ou pomada). A composição deve ocorrer no interior de uma câmara ventilada;
- h) A preparação de fármacos citotóxicos não estéreis no interior de equipamentos destinados à preparação de compostos estéreis, deve ser realizada com cuidado. Devem ser utilizadas técnicas de contenção, desactivação e desinfectação;
- i) Os fármacos citotóxicos devem ser eliminados na sua forma final e na última dose, sempre que possível;
- j) Os recipientes a granel de fármacos citotóxicos líquidos, bem como as embalagens comerciais desenhadas especificamente para estes fármacos, devem ser manipuladas com cuidado de forma a evitar a ocorrência de derrames. Estes recipientes devem ser eliminados e mantidos no interior de sacos plásticos selados, para conter uma possível contaminação accidental;
- k) A eliminação das doses não utilizadas ou inutilizadas de fármacos citotóxicos deve realizar-se da mesma forma como se tratassem de fármacos citotóxicos injectáveis ou seus resíduos.

As normas orientadoras da MARCH (2008) referem ainda que, no que respeita à via oral, deve-se optar pelas formulações sólidas em detrimento das líquidas.

#### 4.4. Administração

Apenas os indivíduos que receberam formação acerca da administração de fármacos citotóxicos deverão ter permissão para desempenharem esta função (ASHP, 1990).

Devem ser avaliados os conhecimentos e a técnica de cada operador de forma individual, antes de os mesmos procederem à administração dos fármacos citotóxicos. Esta avaliação deverá ser realizada através de um exame escrito e de observação directa do desempenho de cada funcionário (ASHP, 1990).

Os trabalhadores responsáveis pela administração dos fármacos citotóxicos devem utilizar o EPI, descrito anteriormente, durante a realização desta operação (OSHA, 1999).

Deve existir um *kit* de administração de fármacos citotóxicos, devidamente rotulado, onde estão presentes o equipamento de protecção e de administração (OSHA, 1999).

De acordo com a OSHA (1999), os operadores devem obedecer às seguintes práticas de trabalho:

- a) Lavar as mãos antes de se equipar com o EPI e após a remoção das luvas. As batas e as luvas contaminadas devem ser trocadas imediatamente; os operadores devem receber formação de como retirar as luvas contaminadas de forma adequada. As luvas e as batas utilizadas devem ser eliminadas de acordo com as recomendações da ASHP (1990);
- b) Os sistemas e as bombas infusoras, com conexões *Luer-lock*, devem ser vigiados durante a administração para detectar a ocorrência de possíveis derrames. Durante a administração deve ser colocada, por debaixo do sistema, uma gaze absorvente e impermeável para recolher qualquer derrame que possa ocorrer. As zonas de conexão devem ser envolvidas por uma gaze estéril, e devem permanecer fixas.
- c) As operações de “sangramento” dos sistemas de perfusão ou de eliminação do ar das seringas, devem ser realizadas no interior da CSB. Se estas operações se realizarem nos locais de administração, a ASHP (1990) recomenda que o sistema seja inicialmente “sangrado” com uma solução livre de agentes citotóxicos (solução salina) ou que seja usado um sistema fechado com válvulas anti-refluxo.
- d) As seringas, os frascos e sacos de administração IV, e as bombas infusoras devem ser limpas com gazes estéreis para evitar a presença de substâncias contaminantes. As agulhas e seringas não devem ser esmagadas ou partidas, e devem ser colocadas num recipiente destinado a materiais cortantes contaminados, e de seguida num saco destinado aos fármacos citotóxicos, juntamente com os restantes materiais contaminados, para posterior eliminação.

- e) Os sistemas de perfusão devem ser eliminados de forma intacta. A eliminação do saco dos resíduos citotóxicos deve obedecer a uma série de requisitos relacionados com a eliminação dessas substâncias. Os fármacos não utilizados devem retornar aos serviços farmacêuticos.
- f) Os óculos de protecção devem ser submetidos a uma limpeza adequada com detergente. Todo o EPI deve ser eliminado após a saída da área de administração dos fármacos.
- g) Todas as zonas de administração dos fármacos citotóxicos devem possuir um *kit* de descontaminação de emergência, em caso de contacto entre as substâncias citotóxicas e os olhos e/ou a pele, e um *kit* de limpeza de derrames. Estas áreas devem ter afixado a ficha de segurança referente a cada fármaco citotóxico disponível no local de trabalho, de forma a orientar os operadores.
- h) Relativamente à administração, por via oral, de fármacos citotóxicos recomenda-se a utilização de EPI sempre que existir a possibilidade da ocorrência de salpicos ou respingos dos fármacos, se estes se apresentarem na forma líquida.

A administração de fármacos citotóxicos sob a forma de aerossóis requer controlos técnicos especiais, de forma a prevenir a exposição dos trabalhadores e de outras pessoas na vizinhança (OSHA, 1999).

Os operadores devem ter precauções para evitar o contacto com materiais potencialmente infecciosos. Nas situações em que é difícil ou impossível distinguir qual o tipo de fluido corporal, todos os fluidos corporais devem ser considerados como materiais provavelmente infectados, e deverão ser manipulados de acordo com as regras apresentadas no documento *Bloodborne Pathogens Standard* (BPS) (OSHA, 1999). Assim o pessoal que contacta com as excreções, sobretudo urina, de pacientes que realizaram tratamento com citotóxicos nas últimas 48 horas, deve utilizar luvas de látex, ou de outro material apropriado, e bata descartáveis que devem ser eliminadas após cada utilização ou sempre que se apresentarem contaminadas (OSHA, 1999).

#### 4.4.1. Extravasamento

O extravasamento consiste na administração desadequada ou acidental de quimioterápicos ao nível do tecido subcutâneo, em vez de ocorrer ao nível do compartimento intravenoso (MARCH, 2009c).

Os agentes descritos como vesicantes podem causar necrose extensa dos tecidos. A doxorubicina, epirrubicina e mitomicina, em caso de extravasamento, podem causar degradação dos tecidos durante várias semanas, sendo necessária a realização de excisão da pele e posterior enxerto (BCCA, 2007).

O pessoal deve conhecer os factores de risco que podem aumentar a probabilidade de extravasamento, ou seja: idade avançada (pacientes idosos normalmente têm veias mais frágeis), sensibilidade diminuída (devido, por exemplo, a neuropatia ou diabetes), confusão ou sedação, canulação após múltiplas tentativas, indivíduos pouco experientes, e utilização de canulas de aço, como é o caso das agulhas *butterfly* (MARCH, 2009c).

De forma a evitar este tipo de problemas, o operador deve ter bastante cuidado durante a realização da quimioterapia, para garantir que a administração destas substâncias se realiza numa veia intacta e com um bom fluxo sanguíneo. O fármaco pode vazar a partir de locais de punção recente ou a partir de veias obstruídas, por exemplo pela presença de massas obstrutivas ou coágulos. Como tal, a zona de introdução do cateter não deve ser próxima de um local recente de punção nem numa zona onde há compromisso da circulação sanguínea (BCCA, 2007).

Assim, para prevenir a ocorrência de extravasamento, o operador deve (MARCH, 2009c):

- Assegurar-se de que a via está patente, averiguando o retorno sanguíneo e realizando um *flush* com soro fisiológico, antes de proceder à administração dos fármacos citotóxicos, e ainda vigiando a zona durante a administração de forma a detectar sinais de vermelhidão, inchaço ou desconforto. Se existir alguma dúvida acerca da viabilidade da via, o operador deve recolocar a cateter.
- Não utilizar cateteres de aço para a administração de fármacos citotóxicos.
- Imobilizar o cateter de forma eficaz para prevenir o seu movimento. Para tal, utilizar uma compressa para permitir a rápida identificação do local de canulação.
- Receber formação sobre a administração de fármacos citotóxicos e, como tal, apresentar capacidades para prevenir, identificar e lidar com uma situação de extravasamento.
- Administrar as infusões de fármacos vesicantes, preferencialmente, através de um cateter central de forma a reduzir o risco de deterioração severa dos tecidos, na sequência da não observação de extravasamento de vesicante através de um cateter periférico.

A severidade do extravasamento depende do tipo de fármaco e do respectivo volume extravasado para os tecidos circundantes. O reconhecimento precoce de extravasamento é essencial para minimizar a deterioração dos tecidos. O operador deve suspeitar de extravasamento nas seguintes situações: o paciente demonstra desconforto, a zona de administração apresenta rubor (vermelhidão), descoloração venosa, endurecimento ou inchaço, há redução da taxa de infusão (atenção: tal não se verifica em caso de utilização de bomba infusora), e/ou sente resistência na administração de um *bolus* (MARCH, 2009c). Normalmente, os sinais não são imediatos, ocorrendo aproximadamente após 1-7 dias (vincristina/vinblastina) ou após 7-10 dias (doxorubicina) (Bexfield, 2006).

No caso de derrame perivascular de um fármaco vesicante, o operador deve agir com rapidez (Bexfield, 2006):

- Parar a infusão;
- Deixar o cateter no local;
- Tentar aspirar qualquer resíduo de fármaco ou sangue a partir do cateter, apesar de tal tarefa não ser possível na maior parte dos casos;
- Remover o cateter;
- Administrar um corticosteróide solúvel por via sistémica (IV), local (subcutânea) e tópica (creme/pomada) à volta do local de extravasamento.

No caso de extravasamento por doxorubicina ou epirubicina, seguir as seguintes indicações (Bexfield, 2006):

- Infiltrar a área com 2 a 5 ml de bicarbonato de sódio a 2,1%; deixar actuar durante 2 minutos e aspirar de seguida;
- Aplicar dimetilsulfóxido topicamente na área a cada 2 horas;
- Aplicar hidrocortisona em creme (ou equivalente);
- Aplicar compressas frias.

E no caso de extravasamento por vincristina ou vinblastina, proceder da seguinte forma (Bexfield, 2006):

- Infiltrar a área com 1500 unidades de hialuronidase;
- Aplicar calor e compressão.

#### *4.5. Eliminação dos desperdícios*

Dada a natureza, diversidade, perigosidade, grau de risco e consequentes procedimentos de manipulação, e tratamento diferenciado, a gestão dos resíduos hospitalares requererá uma atenção acrescida, não só dentro do espaço da unidade de saúde, como nas fases subsequentes realizadas fora desse espaço, até ao destino final e eliminação (despacho n.º 761/99).

Segundo o Decreto-Lei n.º 178/2006, um resíduo hospitalar consiste num resíduo resultante de actividades médicas desenvolvidas em unidades de prestação de cuidados de saúde, em actividades de prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e investigação, relacionada com seres humanos, ou animais, em farmácias, em actividades médico-legais, de ensino e em quaisquer outras que envolvam procedimentos invasivos, tais como acupunctura, *piercings* e tatuagens (Decreto-Lei n.º 178/2006).

A legislação em vigor classifica os resíduos hospitalares em não perigosos (grupos I e II) e perigosos (grupos III e IV) (despacho n.º 242/96). O resíduo perigoso corresponde a todo o resíduo que apresente, pelo menos, uma característica de perigosidade para a saúde ou

para o ambiente, nomeadamente os identificados como tal na Lista Europeia de Resíduos (LER) (Decreto-Lei n.º 178/2006). De acordo com o despacho n.º 242/96, os resíduos hospitalares dividem-se nos seguintes grupos:

- 1) Grupo I, diz respeito aos resíduos equiparados a urbanos – são aqueles que não apresentam exigências especiais no seu tratamento;
- 2) Grupo II, correspondente aos resíduos hospitalares não perigosos – são aqueles que não estão sujeitos a tratamentos específicos, podendo ser equiparados a urbanos;
- 3) Grupo III, refere-se aos resíduos hospitalares biológicos – são resíduos contaminados ou suspeitos de contaminação, susceptíveis de incineração ou de outro pré-tratamento eficaz, permitindo posterior eliminação como resíduo urbano; e
- 4) Grupo IV, diz respeito aos resíduos hospitalares específicos – são resíduos de incineração obrigatória. Os fármacos citotóxicos, bem como todo o material utilizado na sua manipulação e administração, pertencem a este grupo.

O decreto-lei n.º 178/2006 estipula que a gestão do resíduo constitui parte integrante do seu ciclo de vida, sendo da responsabilidade do respectivo produtor, extinguindo-se com a transmissão a um operador licenciado. Assim sendo, os produtores de resíduos devem proceder à separação dos resíduos na origem de forma a promover a sua valorização por fluxos e fileiras.

A recolha dos resíduos, sendo uma das primeiras fases do processo, vai condicionar todo o desenvolvimento posterior, com implicações de natureza diversa em todo o processo de gestão. Esta deverá ser encarada como forma de optimização do tratamento, minimização dos custos e sensibilização da população alvo. A triagem e o acondicionamento são os dois aspectos mais relevantes desta fase, visando a redução das diversas parcelas e a valorização das componentes recicláveis ou reutilizáveis (despacho n.º 761/99). O acondicionamento dos vários resíduos deverá obedecer aos seguintes requisitos (despacho n.º 242/96):

- A triagem e o acondicionamento devem ter lugar junto do local de produção.
- Os resíduos hospitalares devem ser devidamente acondicionados de modo a permitir uma identificação clara da sua origem e do seu grupo:
  - a) Os resíduos dos grupos I e II em recipientes de cor preta;
  - b) Os resíduos do grupo III em recipientes de cor branca, com indicativo de risco biológico;
  - c) Os resíduos do grupo IV em recipientes de cor vermelha, com excepção dos materiais cortantes e perfurantes que devem ser acondicionados em recipientes, contentores, imperfuráveis.

Os contentores utilizados para armazenagem e transporte dos resíduos dos grupos III e IV devem ser facilmente manuseáveis, resistentes, estanques, mantendo-se hermeticamente fechados, laváveis e desinfectáveis, se forem de uso múltiplo (despacho n.º 242/96).

Cada unidade de saúde deve ter um plano adequado à sua dimensão, estrutura e à quantidade de resíduos produzidos para a circulação destes, devendo o circuito ser definido segundo critérios de operacionalidade e de menor risco para doentes, trabalhadores e público em geral (despacho n.º 242/96).

As condições de armazenamento deverão ser as seguintes (despacho n.º 242/96):

1. Cada unidade de saúde deve ter um local de armazenamento específico para os resíduos dos grupos I e II, separado dos resíduos dos grupos III e IV, que deverão estar devidamente sinalizados;
2. O local de armazenamento deve ser dimensionado em função da periodicidade de recolha e ou da eliminação, devendo a sua capacidade mínima corresponder a três dias de produção;
3. Caso seja ultrapassado o prazo referido no número anterior e até um máximo de sete dias, deverá ter condições de refrigeração;
4. O local de armazenamento terá as condições estruturais e funcionais adequadas a acesso e limpeza fáceis;
5. Sempre que se justifique, deverá existir um plano específico de emergência.

O despacho n.º 242/96 estabelece ainda que os órgãos de gestão de cada unidade de saúde são responsáveis:

1. Pela sensibilização e formação do pessoal em geral e daquele afecto ao sector em particular, nomeadamente nos aspectos relacionados com a protecção individual e os correctos procedimentos;
2. Por celebrar protocolos com outras unidades de saúde ou recorrer a unidades devidamente licenciadas, quando não dispuserem de capacidade de tratamento dos seus resíduos;
3. Por manter um registo actualizado dos resíduos produzidos, devendo enviar à Direcção-Geral da Saúde, até 31 de Janeiro de cada ano, um relatório referente à produção dos mesmos no ano anterior, assim como a indicação do respectivo destino (revogado, actualmente os mapas de registo de resíduos devem ser enviados para a Autoridade Nacional de Resíduos através do SIRAPA) (portaria 1408/2006, alterada pela portaria 320/2007). Este registo abrange a quantidade e o tipo de resíduos produzidos, armazenados, transportados, tratados, valorizados ou eliminados, e também a sua origem e destino, bem como a identificação da operação efectuada (despacho 761/99).

A portaria n.º 209/2004 contém a Lista Europeia de Resíduos (LER), que identifica de forma exhaustiva os materiais que, sendo resíduos, devem ter um tratamento apropriado às suas características, agrupando-os por origens ou fontes geradoras (Cordovil, 2008).

Esta portaria define também as características de perigo atribuíveis aos resíduos – como é o caso, por exemplo, da toxicidade para a reprodução, dos efeitos carcinogénicos e mutagénicos –, sinalizando com um asterisco (\*) os materiais da LER que são considerados como perigosos. A Lista encontra-se dividida em vários capítulos e subcapítulos, que especificam a fonte geradora dos resíduos, atribuindo a cada resíduo um código de seis dígitos (os dois referentes ao capítulo, e quatro correspondentes ao subcapítulo). Os resíduos hospitalares com origem nos CAMVs e Hospitais Veterinários encontram-se no capítulo 18 – “Resíduos de Prestação de Cuidados de Saúde a Seres Humanos ou Animais ou Investigação Relacionada (excepto resíduos de cozinha e restauração não provenientes directamente da prestação de cuidados de saúde) – e no subcapítulo 18 02 – “Resíduos da Investigação, Diagnóstico, Tratamento e Prevenção de Doenças em Animais” –, onde os fármacos citotóxicos estão discriminados com o código 18 02 07 e o respectivo asterisco de resíduo perigoso.

O Decreto-Lei n.º 178/2006 estabelece que os produtores de resíduos perigosos são obrigados a efectuarem o seu registo no Sistema Integrado de Registo Electrónico de Resíduos (SIRER), actualmente substituído pelo Sistema Integrado pela Agência Portuguesa do Ambiente (SIRAPA), que agrega toda a informação relativa aos resíduos produzidos e importados para o território nacional e as entidades que operam no sector dos resíduos.

O incumprimento das acções referidas anteriormente corresponde a contra-ordenação, punível com coima (Decreto-Lei n.º 178/2006).

Em relação ao transporte de resíduos hospitalares poderá considerar-se em uma ou duas etapas. Na segunda hipótese, a primeira etapa fará parte da fase de recolha dentro da unidade hospitalar, desde o local de produção até ao local de armazenagem ou de tratamento, se este se situar dentro da área da unidade. A segunda etapa, esta especificamente de transporte dos resíduos para fora da unidade, processa-se desde o local de armazenagem ou recepção até ao destino final, com fase intermédia de tratamento, dentro ou fora do espaço da própria unidade de saúde. Dentro da unidade hospitalar, os princípios que devem reger esta recolha/transporte devem ter em conta a correcta e fácil identificação do tipo de resíduos e sua origem, de acordo com o definido no despacho n.º 242/96, a segurança dos profissionais e dos doentes, a garantia das condições de higiene da unidade e aspectos de natureza ética e estética. O transporte dos resíduos hospitalares perigosos, grupos III e IV, da unidade hospitalar até uma unidade de tratamento ou destino final, deve ser feito de acordo com o prescrito pela portaria n.º 335/97 e acompanhado pelo

modelo B da guia de acompanhamento de resíduos, prevista na portaria referida anteriormente. Quando os resíduos a transportar se encontram abrangidos pelos critérios de classificação de mercadorias perigosas, previstos no Regulamento Nacional do Transporte de Mercadorias Perigosas por Estrada (RPE), aprovado pela portaria n.º 1196-C/97, o produtor, o detentor e o transportador estão obrigados ao cumprimento desse Regulamento (despacho n.º 761/99).

De acordo com o despacho 761/99, a operação de valorização visa o reaproveitamento de alguns tipos de materiais, estando já identificadas algumas fileiras ou fluxos comuns às unidades de saúde. A sua rentabilidade resultará de uma boa triagem nos locais de produção.

Qualquer processo de tratamento, seja de natureza mecânica, física, química ou biológica, que altere as características dos resíduos, de modo a reduzir o seu volume ou perigosidade, bem como a facilitar a sua movimentação, valorização ou eliminação pode ser aplicado aos resíduos hospitalares, tendo em conta as suas características iniciais de risco efectivo. Os resíduos do grupo I e II, desde que devidamente incorporados no sistema, de gestão dos resíduos urbanos, terão o tratamento e o destino final que estiver definido para a área ou região. Os resíduos de risco biológico poderão ser incinerados, ou submetidos a um pré-tratamento, de natureza física ou química, que permita uma posterior eliminação como resíduo urbano. Os resíduos do grupo IV são de incineração obrigatória. Qualquer destes processos de tratamento poderá ser desenvolvido pela própria unidade de saúde, ou esta celebrar protocolos ou contratos com outras entidades, de natureza pública ou privada, desde que devidamente licenciadas (despacho n.º 761/99).

Um elemento chave de qualquer estratégia de gestão de resíduos consiste em criar políticas e sistemas que evitem e minimizem a produção de resíduos (WorkSafe Victoria, 2003).

A estratégia de gestão dos resíduos deve assentar nos seguintes pontos-chave (WorkSafe Victoria, 2003):

- Nomear um indivíduo como responsável pela manutenção de um sistema eficaz de eliminação dos resíduos, que esteja de acordo com os requisitos legais;
- Criar políticas e sistemas que evitem e reduzam a produção de desperdícios;
- Desenvolver e implementar políticas do tipo “do berço à cova” para gerir os resíduos citotóxicos, em concílio com as unidades responsáveis pela respectiva produção, com os indivíduos que fazem a sua manipulação e com a equipa responsável pela sua eliminação. Deve haver uma compreensão da cadeia de responsabilidades e envolvimento a todos os níveis no desenvolvimento e implementação de políticas;
- Realizar uma auditoria para identificar os resíduos citotóxicos produzidos pelo estabelecimento;

- Desenvolver e implementar uma estratégia de controlo, que inclui:
  - Procedimento para a identificação, separação, empacotamento, armazenamento, transporte, gestão e eliminação dos resíduos perigosos;
  - Um sistema para a gestão dos resíduos perigosos produzidos pelos pacientes e pelos serviços domiciliários a cargo do hospital;
  - Um transporte (interno e externo) e um fluxograma de eliminação (desde a origem dos resíduos até ao seu local de eliminação).

#### 4.5.1. Equipamento de Protecção Individual

O pessoal responsável pela manipulação diária dos resíduos citotóxicos (excluindo as situações de derrame), associada ao transporte no local de trabalho, deve utilizar o seguinte (WorkSafe Victoria, 2003):

- Vestuário de trabalho industrial;
- Luvas de cloreto de polivinilo (PVC);
- Botas de segurança.

As roupas de protecção devem ser utilizadas quer os resíduos pareçam estar bem empacotados ou não, e em caso de contaminação deve ser removida o mais rápido possível (WorkSafe Victoria, 2003).

#### 4.5.2. Lavagem da roupa

Devem ser tomadas algumas precauções no que respeita à lavagem do equipamento de protecção individual não descartável, que possa estar contaminado com substâncias citotóxicas. Devem ser seguidas as recomendações do fabricante ou fornecedor do EPI (WorkSafe Victoria, 2003). Recomenda-se a implementação de regras, tais como (WorkSafe Victoria, 2003):

- Proteger o pessoal da lavandaria contra resíduos citotóxicos;
- Prevenir a contaminação dos restantes materiais que estão a ser lavados;
- Assegurar de que o EPI é descontaminado antes de ser esterilizado ou reutilizado.

As roupas contaminadas com fármacos citotóxicos ou com excreções de pacientes, que receberam tratamento nas últimas 48 horas, são uma potencial fonte de exposição para os trabalhadores. As roupas sujas com sangue ou com outro material potencialmente infeccioso devem ser manuseadas de acordo com o BPS. As roupas contaminadas com agentes citotóxicos devem ser colocadas em sacos de lavandaria específicos e, de seguida, em sacos etiquetados e impenetráveis. O saco da lavandaria, juntamente com o seu conteúdo, deve ser pré-lavado e de seguida as roupas devem ser submetidas a uma segunda lavagem (OSHA, 1999). A lavagem deve ocorrer a temperaturas altas, na ordem dos 70 °C. Os colchões de cama devem ser limpos com uma solução de descontaminação

(WorkSafe Victoria, 2003). Os trabalhadores da lavandaria devem utilizar luvas de látex e batas enquanto manuseiam o material pré-lavado (OSHA, 1999).

Os indivíduos que manipulam roupa de cama suja, contaminada com fármacos ou metabolitos activos, devem vestir o seguinte EPI: bata e luvas de protecção (WorkSafe Victoria, 2003).

#### 4.6. Gestão dos derrames de fármacos citotóxicos

Para minimizar a exposição dos trabalhadores, pacientes e visitantes aos fármacos citotóxicos, deve haver uma correcta gestão e controlo dos derrames, conforme as políticas e procedimentos pré-determinados (BCCA, 2009b).

Estes procedimentos devem ser postos em prática para qualquer derrame de fármacos citotóxicos ou de excreções do paciente oncológico (a receber quimioterapia) (BCCA, 2009b).

A dimensão do derrame irá determinar quem está autorizado a conduzir os procedimentos de limpeza e descontaminação do derrame, e como é que será elaborada essa limpeza.

As estações de *kits* de derrame devem localizar-se em todas as áreas onde é possível a ocorrência de exposição. Estas áreas devem incluir as zonas de preparação, administração, eliminação, armazenamento e recepção, entre outras (BCCA, 2009b; MARCH, 2007c).

Os *kits* comprados a uma entidade comercial devem ser revistos cuidadosamente, de forma a assegurar de que contêm todos os itens que serão referidos neste trabalho. Os componentes deste *kit*, sempre que possível, não devem ser constituídos por látex (BCCA, 2009b).

Este *kit* deverá englobar englobar (BCCA, 2009b; MARCH, 2007c):

- A. Respiradores certificados pelo NIOSH;
- B. Equipamento de Protecção Individual: bata descartável – de material impermeável, com mangas compridas e justas, de frente fechada e reforçada, e que ata nas costas –, dois pares de luvas de quimioterapia, óculos de segurança descartáveis, cobertura para o calçado, touca, e uma máscara N95 ou outra máscara respiratória melhor;
- C. Outros materiais: pá e raspador descartáveis, contentor para materiais cortantes, material absorvente e descartável (compressas de gaze, toalhetes para derrames, polímero absorvente, etc.) em quantidade suficiente, dois sacos de plástico grandes e apropriados para resíduos citotóxicos (0,1 mm ou mais espesso), agente de descontaminação (detergente e água ou compressas de descontaminação equivalentes), aviso de perigo e fita plástica de perigo (para delimitar a área de quarentena onde ocorreu o derrame), e contentor para resíduos citotóxicos à prova de vazamento e perfuração.

São vários os procedimentos a observar aquando da ocorrência de derrame (Anexo VI). Assim, há a considerar os procedimentos nas seguintes situações: contaminação do pessoal, limpeza de derrames que ocorrem no interior da CSB, limpeza de derrames que ocorrem no exterior da CSB e que podem ser razoavelmente contidos e limpos no CAMV/hospital, e limpeza de derrames que ocorrem no exterior da CSB e que apresentam uma dimensão que ultrapassa a capacidade do CAMV/hospital para fazer a devida contenção e limpeza (BCCA, 2009b).

#### *4.7. Treino/Formação*

Os empregadores são responsáveis por fornecer um sistema de trabalho seguro para todos os trabalhadores envolvidos na preparação, administração, manipulação, transporte ou eliminação dos fármacos citotóxicos (desde o momento da recepção até à eliminação das substâncias perigosas); bem como assegurar que todos os indivíduos envolvidos nessas actividades estão devidamente treinados e são competentes para desempenhar as suas funções (MARCH, 2009e).

A formação deve ocorrer na fase de introdução, antes de os trabalhadores iniciarem o desempenho das tarefas que envolvem os fármacos citotóxicos e os respectivos resíduos, quando é adquirido um equipamento novo ou há alteração dos procedimentos. Deve ocorrer ainda, de forma contínua, havendo uma revisão a cada dois anos (WorkSafe Victoria, 2003). Os resultados da avaliação do risco devem permitir identificar quais os trabalhadores que requerem treino específico. Estes trabalhadores podem corresponder a: pessoal da farmácia, pessoal médico e de enfermagem, pessoal do laboratório, supervisores e gestores, pessoal da manutenção, do armazenamento, da limpeza, os responsáveis pelo transporte dentro das instalações, os responsáveis pela produção e manipulação dos resíduos (WorkSafe Victoria, 2003).

A formação e a informação, relacionadas com os fármacos citotóxicos e seus resíduos, devem englobar (WorkSafe Victoria, 2003; MARCH, 2009a,b,e):

- Perigos resultantes da exposição ocupacional aos fármacos citotóxicos e respectivos resíduos;
- Requisitos legais para a saúde e segurança;
- Requisitos legais acerca da gestão dos resíduos;
- O processo de gestão do risco;
- Medidas de controlo e práticas de trabalho (procedimentos padrão) que devem ser adoptadas durante a manipulação dos fármacos citotóxicos e seus desperdícios;
- Manutenção do equipamento;
- Selecção, utilização, limpeza e eliminação correcta do EPI;
- Procedimentos a pôr em prática em caso de acidente, lesão ou derrame;

- Acesso aos recursos de primeiros socorros;
- Armazenamento, transporte, tratamento e eliminação dos resíduos citotóxicos.

O programa de formação deve ser avaliado da seguinte forma (WorkSafe Victoria, 2003):

- Determinar a eficácia do treino (através da monitorização de como o trabalho está a ser realizado) de forma a averiguar se as medidas de controlo estão a ser postas em prática;
- Monitorizar de forma regular o desempenho dos trabalhadores para assegurar a manutenção de um trabalho competente. A monitorização contínua irá permitir determinar se é necessário treino adicional;
- Rever o programa de formação, para garantir que os tópicos e módulos fornecidos durante o treino são aplicáveis ao trabalho que está a ser desempenhado. Isto deve ser feito de cada vez que há alteração nas práticas de trabalho e/ou numa medida de controlo; ou a intervalos que não sejam superiores a dois anos.

Os empregadores devem manter um registo de cada sessão de formação fornecida aos trabalhadores, o qual deve incluir (WorkSafe Victoria, 2003):

- A data;
- Os tópicos discutidos;
- O nome da pessoa que conduziu a sessão;
- O nome dos trabalhadores;
- Avaliações relativas à formação;
- As competências avaliadas.

Deve ser desenvolvida e implementada uma estratégia de educação contínua, de forma a manter a equipa actualizada acerca das políticas e procedimentos que permitem uma manipulação segura dos citotóxicos (WorkSafe Victoria, 2003).

Os trabalhadores também têm responsabilidades, tais como (MARCH, 2009e):

- Desempenhar actividades potencialmente perigosas apenas quando devidamente treinados;
- Actualizar o respectivo conhecimento (nesta área) através do desenvolvimento profissional contínuo e aproveitando todas as oportunidades de formação;
- Assegurar que o equipamento e as instalações, fornecidas pelo empregador para um trabalho seguro, são utilizados correctamente, e que quaisquer defeitos detectados são rapidamente comunicados à pessoa responsável;
- Seguir os procedimentos operacionais de segurança, sempre que estes estiverem disponíveis;
- Participar nas auditorias dos procedimentos que se encontram em vigor;

- Cuidar da sua própria segurança e saúde, bem como da dos indivíduos afectos aos seus actos;
- Informar o empregador se se encontrarem gestantes.



### III. PARTE EXPERIMENTAL

#### 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos 10-20 anos, a Medicina Veterinária tem apresentado um desenvolvimento significativo, não só ao nível da aquisição de novos conhecimentos como também ao nível da disponibilidade de meios complementares de diagnóstico. Os donos dos animais de companhia procuram estar cada vez mais bem informados acerca das necessidades dos seus companheiros, recorrendo a todos os meios disponíveis para aumentar a sua qualidade de vida. Actualmente, verifica-se que os animais de companhia dispõem de uma melhor nutrição, vacinação – que previne a ocorrência de um grande número de doenças fatais –, melhores práticas médicas de prevenção e tratamento, legislação protectora, e ainda de uma ligação homem-animal cada vez mais forte. Como resultado, a esperança média de vida dos nossos animais de companhia aumentou. Por outro lado, os animais tornam-se mais susceptíveis ao desenvolvimento de doenças de curso prolongado, como é o caso das neoplasias. A neoplasia é, de uma forma geral, uma doença do animal idoso e sabe-se que corresponde a uma das principais causas de morte nos nossos animais.

O médico veterinário depara-se, cada vez com mais frequência, com o diagnóstico definitivo de neoplasia, sendo comum o recurso à quimioterapia como modalidade terapêutica para este tipo de casos. A quimioterapia implica a manipulação de fármacos com propriedades mutagénicas, carcinogénicas e teratogénicas, entre outras, colocando em risco a saúde daqueles que contactam com estas substâncias. A utilização dos agentes antineoplásicos em Medicina Humana tem uma história anterior à utilização em Medicina Veterinária, aliás como acontece com a maior parte das terapêuticas, e como tal temos a vantagem de poder aprender com alguns dos “erros” cometidos no passado, quando se iniciou o emprego destes agentes no tratamento de tumores em pessoas. Como já foi referido são diversos os estudos que comprovam a existência de risco ocupacional para os indivíduos que contactam com estes fármacos, seja durante a recepção e armazenamento, a preparação, a administração, a eliminação e até mesmo durante o transporte destas substâncias. Em Medicina Humana, as regras de segurança para a manipulação dos fármacos quimioterápicos são um assunto bastante abordado, existindo uma grande variedade de normas orientadoras definidas pelas mais variadíssimas instituições e entidades. A realidade em Medicina Veterinária é bastante diferente, pois são poucos os documentos oficiais que determinam quais as regras a pôr em prática para que seja possível uma manipulação segura dos fármacos antineoplásicos, não só para o próprio operador, como também para o paciente e para o ambiente. Apenas o *European College of Veterinary Internal Medicine of Companion Animals – Preventing Occupational and Environmental Exposure to Cytotoxic Drugs in Veterinary Medicine (2007)* – dispõe de um documento que contém as normas

orientadoras para a manipulação segura de citotóxicos em Medicina Veterinária, o qual foi elaborado com base nos princípios que regem a manipulação destes fármacos em Medicina Humana.

## 2. OBJECTIVO

Este trabalho teve por objectivo estabelecer uma comparação entre duas realidades, Medicina Veterinária vs. Medicina Humana, procurando contribuir para um incremento das condições de segurança e saúde na prática clínica em Medicina Veterinária, no que respeita à manipulação dos fármacos citotóxicos utilizados na terapêutica das doenças oncológicas, ou seja na quimioterapia.

Para tal, e com base nas regras de segurança elencadas na revisão bibliográfica para a realidade na Medicina Humana, foi elaborado um inquérito (Anexo VII), para o qual se procurou resposta junto da classe Médico-Veterinária quanto ao tipo de manipulação de fármacos citotóxicos que ocorre com maior frequência.

Face às respostas obtidas, procurou-se elencar as regras de segurança cuja implementação poderá contribuir para a minimização do risco para a saúde do operador, decorrente da exposição aos fármacos citotóxicos.

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo efectuado teve então por base a realização de um inquérito (Anexo VII) que foi disponibilizado *online* através de uma ferramenta do *Google Documents*, o *Marijuana Survey Test*, que funciona como uma espécie de base de dados, registando de forma anónima as respostas dos questionários enviados. O inquérito foi distribuído através de correio electrónico, sendo que a amostra populacional corresponde a uma fracção da classe Médico-Veterinária nacional, presente tanto em Centros de Atendimento Médico-Veterinário (CAMV)<sup>1</sup> como em Hospitais Veterinários. Foram enviados 250 questionários para 250 unidades de saúde diferentes, apenas 65 destes locais responderam ao inquérito. A escolha das unidades de saúde animal a contactar, para preenchimento do inquérito, foi aleatória e teve por base a informação disponível na página web de uma empresa farmacêutica (multinacional) com uma forte implantação em Portugal. Esta informação respeitava a CAMVs e Hospitais Veterinários, incluídos num programa de saúde animal, e que cobrem todo o território nacional.

O questionário foi enviado, pela primeira vez, no dia 30 de Agosto de 2010 e foi reenviado para o mesmo grupo de contactos no dia 13 de Setembro de 2010, acompanhado de um

---

<sup>1</sup> Entende-se como CAMV não a definição que é referida no regime jurídico aplicável, mas como um consultório ou clínica nos quais as actividades prestadas diferem das actividades de um Hospital Veterinário, principalmente no que respeita a instalações e meios para desenvolver essas mesmas actividades.

pedido de resposta ao questionário por parte daqueles que ainda não o tinham feito até aquela data. Foram contabilizados os questionários enviados até ao dia 26 de Setembro de 2010.

Os dados obtidos nos inquéritos foram analisados através do programa informático Microsoft Office Excel, que dispõe de uma série de ferramentas de cálculo e de construção de gráficos. Através deste programa, calcularam-se as frequências absolutas e/ou relativas das várias variáveis em estudo, as quais são apresentadas sob a forma de gráficos.

O questionário é constituído por um total de 24 perguntas, das quais 23 são de resposta fechada (escolha múltipla), e uma é de resposta mista (pergunta n.º19). As perguntas 9.1., 9.1.1, 16, 18 e 20.1. permitem assinalar mais do que uma opção de resposta, e as restantes perguntas são de resposta única.

A partir das respostas às perguntas n.º 1 e 2 do questionário pretende-se caracterizar a amostra, dividindo-a em duas classes distintas, médicos veterinários que trabalham em CAMVs e médicos veterinários que trabalham em Hospitais Veterinários, e permitem ainda fazer a separação entre as unidades em que se pratica quimioterapia daquelas em que não se pratica. Pensámos que seria interessante a análise diferenciada dos dados conforme se trata de CAMV ou Hospital Veterinário, uma vez que correspondem a realidades diferentes no que concerne a instalações e meios para a prestação de serviços de saúde. Como tal, os dados são apresentados separadamente para cada um destes tipos de unidades de saúde. As perguntas n.º 3 e 4 permitem identificar o grau de formação dos trabalhadores que manipulam os fármacos citotóxicos nas fases de preparação e administração.

Já as perguntas n.º 5 e 6 avaliam se os indivíduos estão preparados para uma eventual situação de derrame de citotóxico, ou seja, se sabem como actuar e se dispõem de material apropriado para o conterem.

Por seu lado, as perguntas n.º 7, 8 e 9 permitem avaliar se estão implementadas regras básicas de segurança, como a sinalização adequada das zonas onde os fármacos citotóxicos estão presentes; a existência de zonas específicas, com acesso condicionado, para a manipulação destes agentes, limitando assim o contacto a um número restrito de pessoas; e ainda a utilização de equipamento de protecção individual (EPI) que constitui uma barreira primária, protegendo não só o operador contra o contacto com os citostáticos, mas também o ambiente envolvente, pois evita a disseminação das partículas e aerossóis que se formam durante a sua manipulação. As perguntas n.º 9.1. e 9.1.1. reflectem o grau da protecção primária individual, discriminando o EPI (bata, luvas, máscara e viseira) utilizado em cada uma das etapas da manipulação dos citotóxicos (preparação, administração, internamento e limpeza das instalações).

A pergunta n.º 10 permite avaliar o grau de segurança com que é realizada a fase de preparação dos fármacos, reflectindo se existe ou não protecção do indivíduo, do produto e do ambiente.

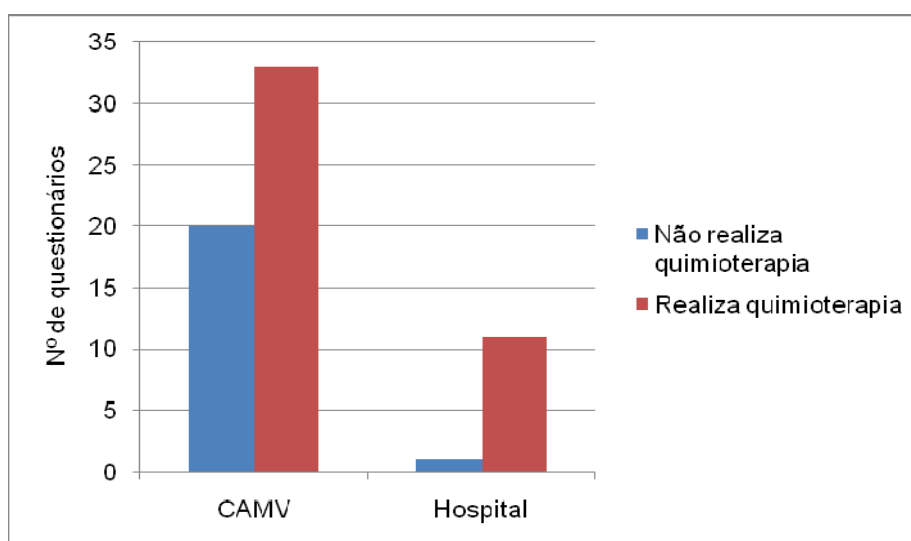
As perguntas seguintes (15 à 19, inclusive) permitem avaliar o grau de segurança, quer do próprio indivíduo quer do ambiente, durante os vários procedimentos inerentes à manipulação dos fármacos citotóxicos, nomeadamente as perguntas n.º 11, 12, 12.1. e 13 avaliam em simultâneo as fases de preparação e administração, a pergunta n.º 14 avalia a fase de administração (do ponto de vista da segurança do indivíduo, mas também do paciente), as perguntas n.º 15 e 19 avaliam a fase de internamento dos animais, as perguntas n.º 16 e 17 correspondem à fase de limpeza dos materiais e das instalações, e, por fim, a pergunta n.º 18 avalia a etapa da eliminação dos resíduos citotóxicos.

As perguntas 20 e 20.1. determinam se os proprietários dos animais, submetidos a quimioterapia, são informados acerca dos riscos associados a este tipo de tratamento, e qual o grau de informação que recebem.

#### 4. RESULTADOS

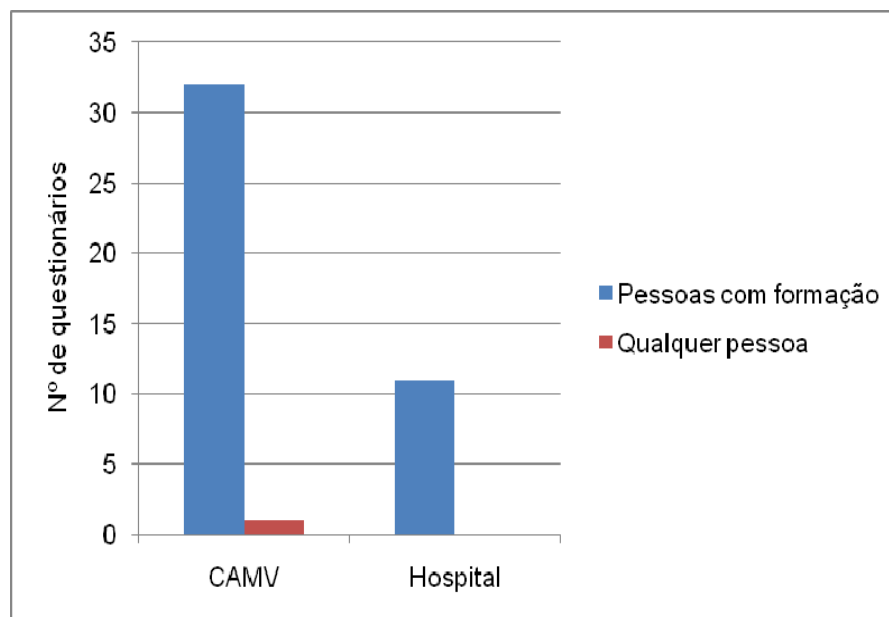
Foram recebidos 65 questionários, dos quais 53 (81,5%) correspondem a CAMVs e 12 (18,5%) a Hospitais Veterinários. No entanto, a realização de quimioterapia apenas ocorre em 44 destes estabelecimentos, 33 CAMVs e 11 Hospitais (gráfico 1), sendo sobre estes locais que o nosso estudo irá incidir. Verifica-se assim que no referente aos CAMVs cerca de 62% dos inquiridos que responderam realizam quimioterapia, já no que respeita aos hospitais 92% das respostas são positivas para a realização de quimioterapia.

Gráfico 1 – Frequência absoluta das unidades de saúde animal, CAMVs e Hospitais Veterinários, em que se pratica a administração de fármacos citotóxicos.



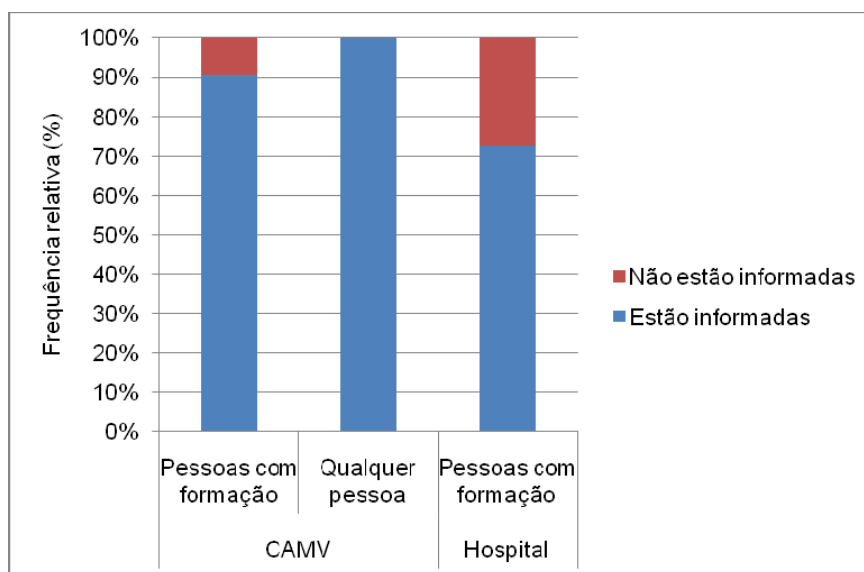
No gráfico 2, pretende-se analisar a frequência absoluta referente ao grau de formação dos indivíduos responsáveis pela preparação e/ou administração dos citotóxicos. Verifica-se que em todos os Hospitais analisados os indivíduos têm formação adequada à manipulação destes fármacos, e que nos CAMVs ocorre uma situação semelhante, à excepção de um único local em que a manipulação é feita por qualquer pessoa de forma indiscriminada.

Gráfico 2 – Grau de formação dos indivíduos responsáveis pela preparação e/ou administração dos citotóxicos (frequência absoluta).



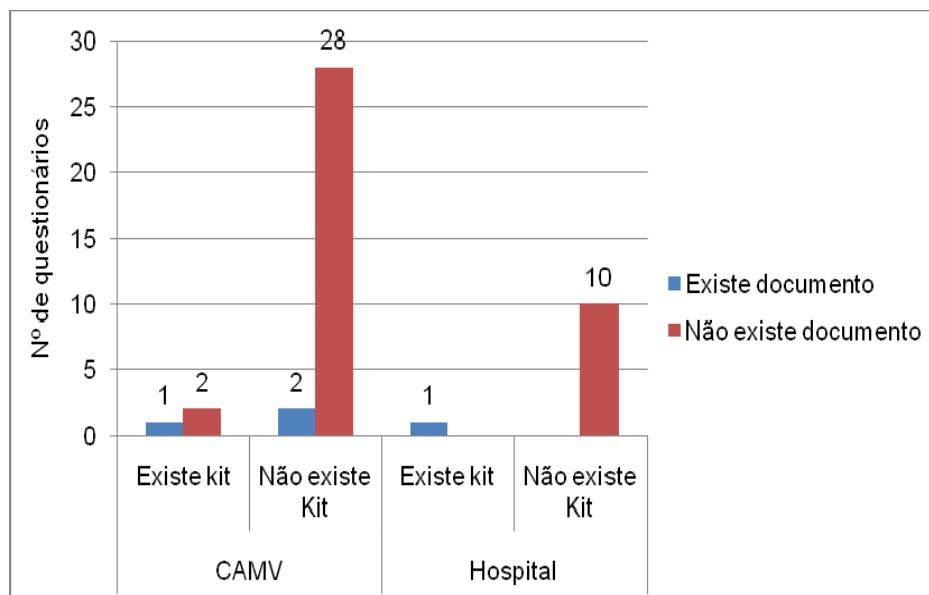
O gráfico 3 conjuga os resultados obtidos nas perguntas n.º 3 e 4, reflectindo o grau de formação dos indivíduos responsáveis pela manipulação dos citotóxicos e simultaneamente a posse de informação acerca do risco inerente a essa mesma manipulação. É possível concluir que, relativamente aos indivíduos que têm formação adequada, a frequência relativa daqueles que não estão informados acerca do risco associado à manipulação e que não sabem actuar em caso de derrame (ou contacto com o corpo), é superior nos Hospitais face aos CAMVs, cerca de 30% contra 10 % respectivamente. É possível ainda verificar que no CAMV em que a manipulação se realiza de forma indiscriminada, os trabalhadores estão devidamente informados dos riscos associados e dos procedimentos a realizar em caso de derrame.

Gráfico 3 – Frequência relativa da posse de informação, acerca do risco inerente à manipulação dos citotóxicos, em pessoas com e sem formação em CAMVs e Hospitais Veterinários.



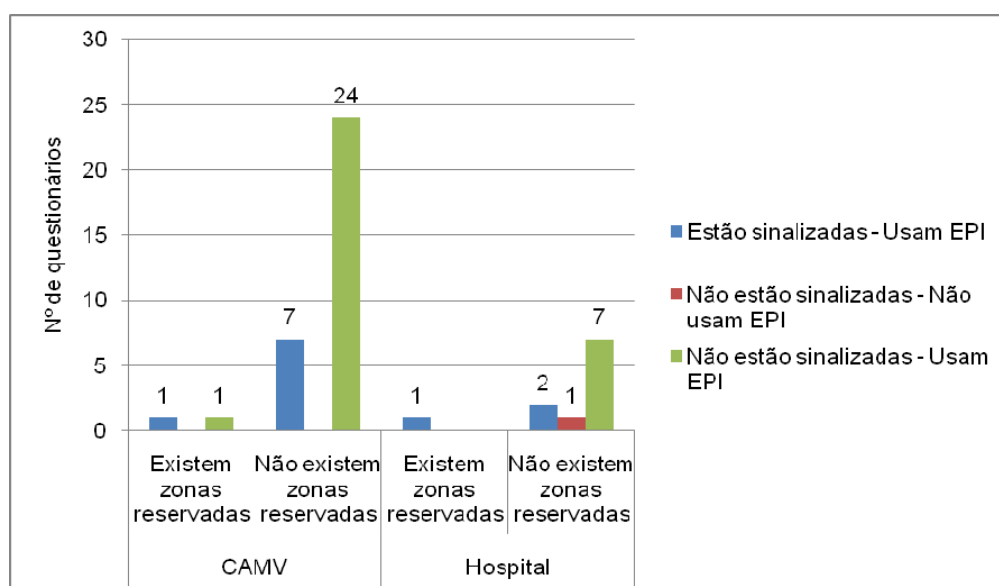
O gráfico 4 permite determinar se as unidades médico-veterinárias estão devidamente equipadas e preparadas para uma situação de derrame de fármacos citotóxicos, através da presença de *kits* de derrame nas várias áreas onde existem estes fármacos, e a existência de um documento explicativo dos procedimentos a realizar em caso de derrame e/ou contacto entre os fármacos e o corpo. Da análise do gráfico, verifica-se que apenas um número bastante reduzido de CAMVs e Hospitais Veterinários possui *kit* de derrame (3/33 dos CAMVs e 1/11 Hospitais, ou seja cerca de 9% em ambos os casos). Conclui-se ainda que dos 3 CAMVs que possuem *kit*, apenas 1 apresenta também um documento explicativo. A grande maioria dos CAMVs (28 em 33 CAMVs – 84,8%) não está equipada com *kit*, nem possui tal documento. Dos 11 Hospitais Veterinários analisados apenas 1 apresenta *kit* de derrame, sendo o único local que contém um documento explicativo dos procedimentos a pôr em prática numa situação de derrame ou contacto com fármaco.

Gráfico 4 – Frequência absoluta das unidades de saúde animal, CAMVs e Hospitais Veterinários, que possuem *kit* de contenção de derrame e documento explicativo de respectiva utilização.



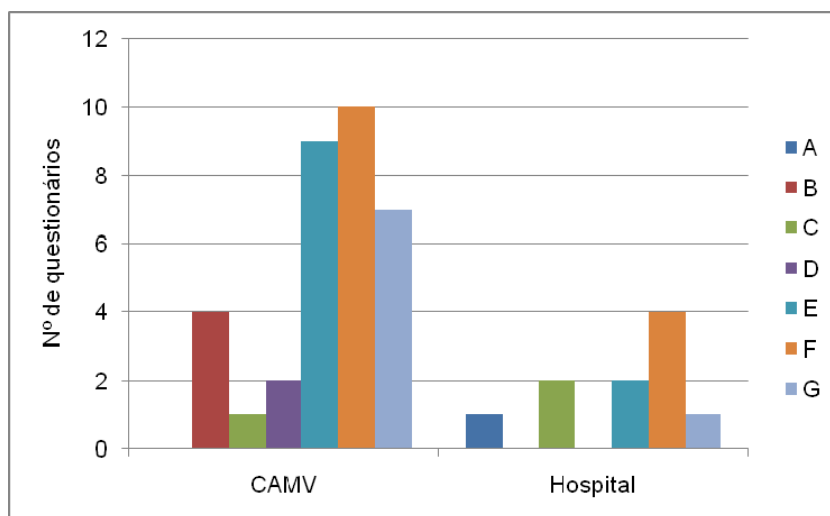
O gráfico 5 conjuga os resultados obtidos nas perguntas n.º 7, 8 e 9, permitindo concluir se estão implementadas ou não, algumas regras básicas de segurança nos estabelecimentos de saúde animal. Verifica-se que todos os CAMVs, abrangidos por este estudo, utilizam Equipamento de Protecção Individual (EPI), ao contrário do que acontece nos Hospitais Veterinários, pois uma das unidades analisadas não cumpre esta regra de protecção. São poucos os locais (1 CAMV e 1 Hospital) que dispõem de zonas reservadas à preparação e/ou administração de fármacos citotóxicos e que apresentam uma sinalização correcta dos espaços onde estes fármacos existem. Relativamente aos CAMVs e aos Hospitais que não possuem áreas reservadas à preparação e/ou administração dos citotóxicos, verifica-se a existência de sinalização adequada dos espaços em 1/5 de cada um destes tipos de estabelecimentos.

Gráfico 5 – Caracterização das unidades de saúde animal inquiridas, CAMVs e Hospitais Veterinários, quanto à existência ou não de zonas reservadas à preparação e/ou administração de fármacos citotóxicos e respectiva sinalização, bem como à utilização de EPI na realização daqueles procedimentos (frequência absoluta).



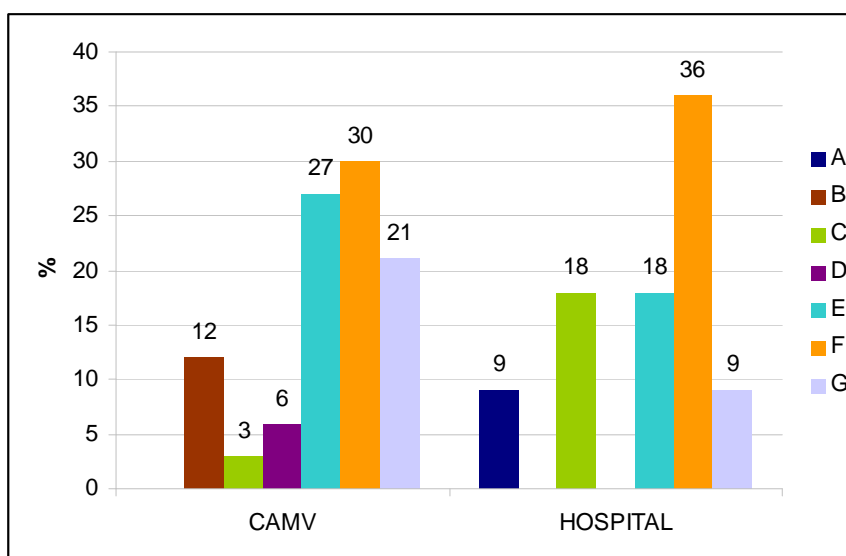
O grau de protecção individual pode ser avaliado por análise dos gráficos 6 e 7. Tanto nos CAMVs como nos Hospitais Veterinários a protecção individual utilizada é, de uma forma geral, razoável, sendo constituída na maioria dos casos por bata, luvas e máscara. Outra combinação de EPI que ocorre com alguma frequência corresponde à utilização de bata e luvas. No entanto, a utilização de um único EPI (Bata ou luvas ou máscara ou viseira) ocorre com significativa frequência.

Gráfico 6 – Caracterização do grau de protecção individual, quanto ao tipo de EPI utilizado nos procedimentos executados na quimioterapia (*Frequência absoluta*).



Legenda 1 – A – Bata; B – Luvas; C – Máscara; D – Viseira; E – Bata e luvas; F – Bata, luvas e máscara; G – Bata, luvas, máscara e viseira.

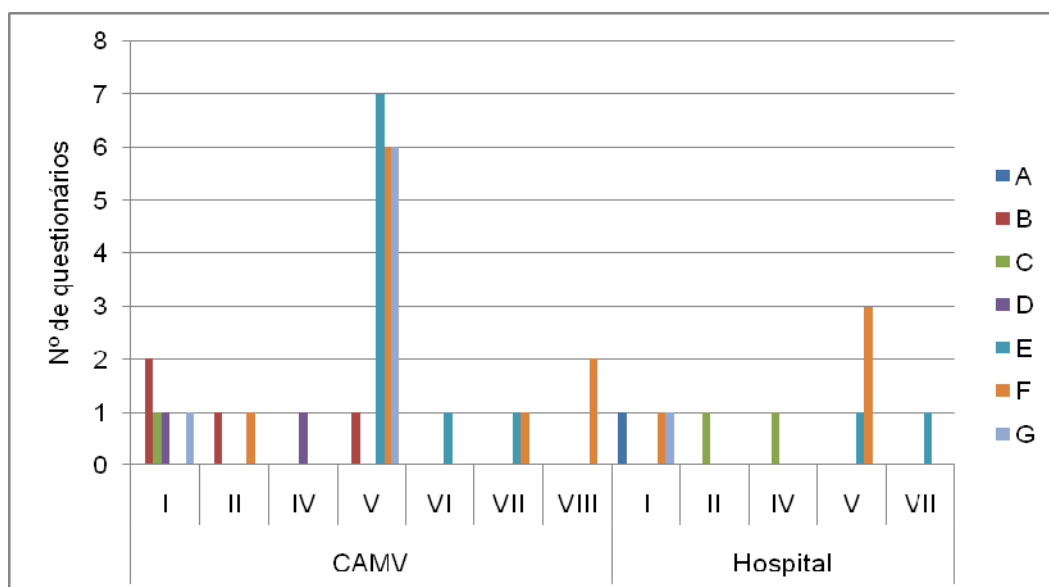
Gráfico 7 – Caracterização do grau de protecção individual, quanto ao tipo de EPI utilizado nos procedimentos executados na quimioterapia (*Frequência relativa*).



Legenda 2 – A – Bata; B – Luvas; C – Máscara; D – Viseira; E – Bata e luvas; F – Bata, luvas e máscara; G – Bata, luvas, máscara e viseira.

O gráfico 8 permite identificar qual o EPI utilizado em cada uma das etapas relacionadas com a manipulação dos agentes citotóxicos. Tanto nos CAMVs como nos Hospitais Veterinários, verifica-se que as fases de preparação e administração são aquelas em que existe uma maior protecção, havendo a utilização, no mínimo, de dois equipamentos de protecção (bata e luvas). É possível concluir ainda que na maioria dos locais analisados, só é utilizado EPI numa única fase da manipulação dos citotóxicos, e que esse EPI corresponde, na maior parte dos casos, a um só elemento de protecção.

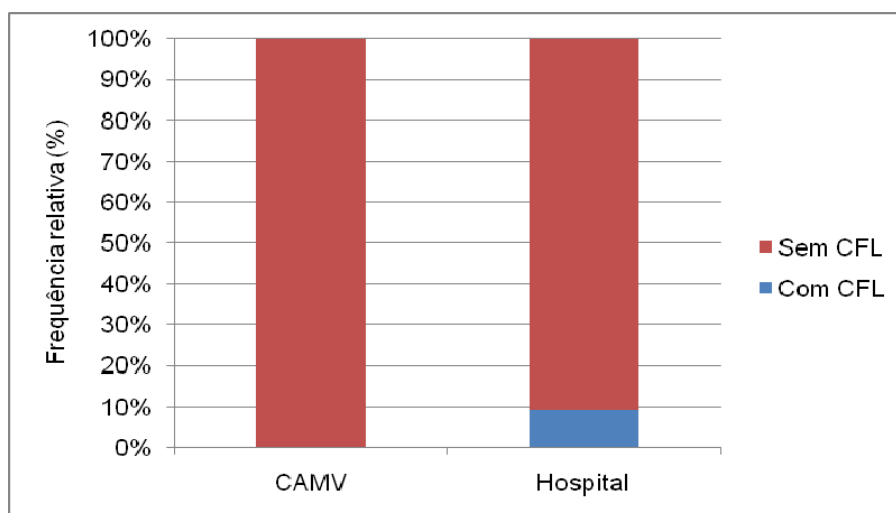
Gráfico 8 – Tipo de EPI utilizado em cada procedimento de manipulação de fármacos citotóxicos quer em CAMVs, quer em Hospitais Veterinários (*Frequência absoluta*).



Legenda 3 – A – Bata; B – Luvas; C – Máscara; D – Viseira; E – Bata e luvas; F – Bata, luvas e máscara; G – Bata, luvas, máscara e viseira. I – Preparação; II – Administração; III – Internamento; IV – Limpeza das instalações; V – Preparação e administração; VI – Preparação, administração e internamento; VII – Preparação, administração, internamento e limpeza das instalações; VIII – Preparação, administração, internamento e limpeza das instalações.

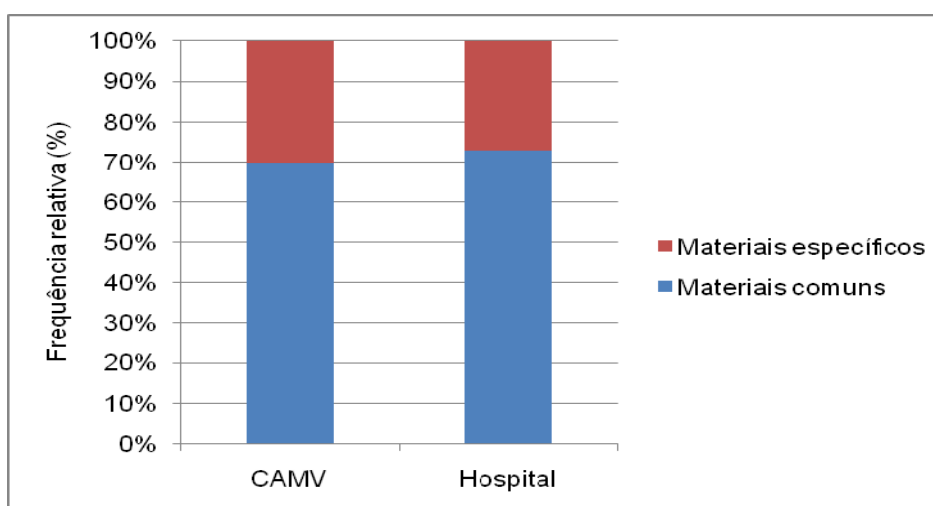
O gráfico 9 avalia o grau de segurança com que é realizada a preparação dos fármacos citotóxicos, ou seja, se ocorre no interior de uma Câmara de Fluxo Laminar (CFL) ou não. Pode-se concluir que em todos os estabelecimentos analisados, com a exceção de um Hospital, a preparação dos fármacos ocorre sem o recurso a uma CFL.

Gráfico 9 – Existência de Câmara de Fluxo Laminar, em CAMVs e Hospitais Veterinários, para a preparação de fármacos citotóxicos (*Frequência relativa*).



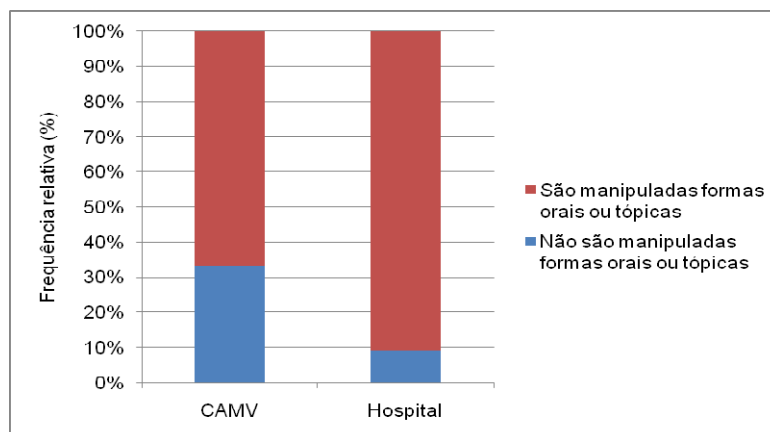
O gráfico 10 evidencia a frequência relativa da utilização de material específico para fármacos citotóxicos, nas fases de preparação e administração. Verifica-se que, tanto nos CAMVs como nos Hospitais Veterinários, a frequência relativa da utilização de material específico corresponde a cerca de 30%. Ou seja, a maioria dos estabelecimentos manipula os fármacos antineoplásicos com o mesmo tipo de materiais com que manipula os restantes fármacos.

Gráfico 10 – Utilização de material específico para fármacos citotóxicos, nas fases de preparação e administração (*Frequência relativa*).



No gráfico 11 é possível visualizar as frequências relativas da administração de fármacos pelas vias oral ou tópica. Verifica-se que há administração de fármacos citotóxicos por estas vias em cerca de 45% dos CAMVs e em cerca de 90% dos Hospitais.

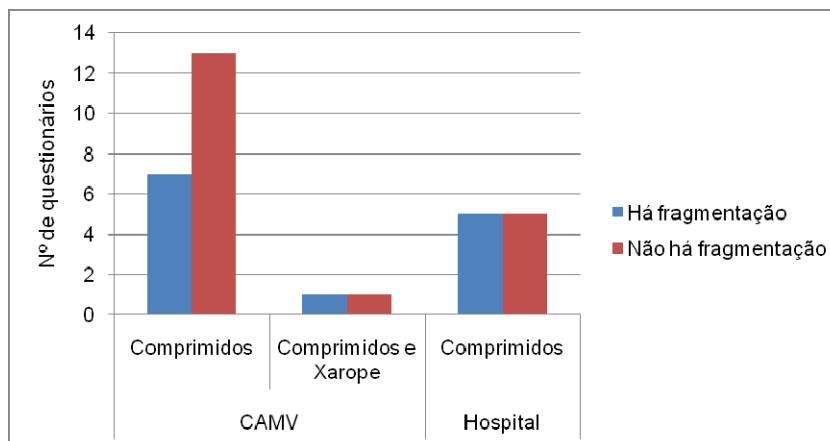
Gráfico 11 – Administração de fármacos citotóxicos pelas vias oral ou tópica, em CAMVs e em Hospitais Veterinários (*Frequência relativa*).



O gráfico 12 avalia se os fármacos administrados pela via oral são veiculados nas formas farmacêuticas comprimido ou xarope, e ainda, no caso da administração de comprimidos, se há a necessidade de proceder à sua fragmentação. Verifica-se que na grande maioria dos estabelecimentos (22 CAMVs e 10 Hospitais Veterinários, respectivamente 67 e 91% para cada tipo de unidade) há administração de fármacos citotóxicos pela via oral, principalmente sob a forma de comprimidos. Em dois CAMVs, ao contrário do que acontece nos Hospitais Veterinários, para além de haver administração sob a forma de comprimidos também se verifica a administração dos fármacos citotóxicos sob a forma de xarope.

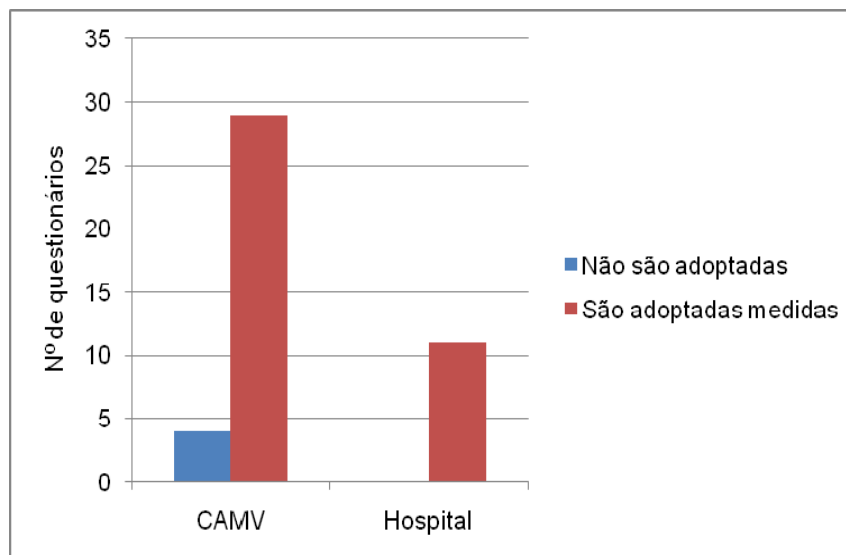
Na maioria dos CAMVs (n=13) não há fragmentação dos comprimidos, enquanto nos Hospitais Veterinários a proporção de fragmentação e não fragmentação dos comprimidos é igual.

Gráfico 12 – Administração de fármacos citotóxicos em comprimidos (com e sem fragmentação) e em xarope, nas unidades de saúde animal inquiridas (*Frequência absoluta*).



No gráfico 13 apresenta-se a frequência absoluta de adoção de medidas de contenção dos animais durante a administração dos fármacos citotóxicos, traduzindo o grau de segurança, quer do indivíduo quer do paciente, durante esta fase. Pela análise do gráfico verifica-se que na maioria dos CAMVs são adoptadas medidas de contenção, não se verificando esta situação em apenas 4 (12% do total de CAMVs) destes estabelecimentos. Por outro lado, todos os Hospitais Veterinários estudados adoptam medidas de contenção.

Gráfico 13 – Adopção de medidas de contenção dos animais durante a administração dos fármacos citotóxicos (*Frequência absoluta*).



Os gráficos 14 e 15 permitem avaliar o grau de protecção não só dos indivíduos como também do ambiente envolvente (inclusive dos animais que não estão sujeitos a quimioterapia), relacionando os resultados obtidos nas perguntas n.º 15 e 19.

No gráfico 14 é possível concluir que a proporção entre a existência de boxes específicas – destinadas exclusivamente a animais que realizam quimioterapia – e de boxes comuns – destinadas tanto a animais que realizam quimioterapia como a animais que realizam outro tratamento qualquer – é cerca de 50%, tanto em CAMVs como em Hospitais.

No gráfico 15 verifica-se que em cerca de 45% dos CAMVs os indivíduos passeiam os animais em locais menos frequentados por outras pessoas e animais. Tal situação só se verifica em cerca de 27% dos Hospitais analisados.

Gráfico 14 – Existência de boxes específicas (exclusivas para animais a realizar quimioterapia) e de boxes comuns (uso inespecífico) (*Frequência relativa*).

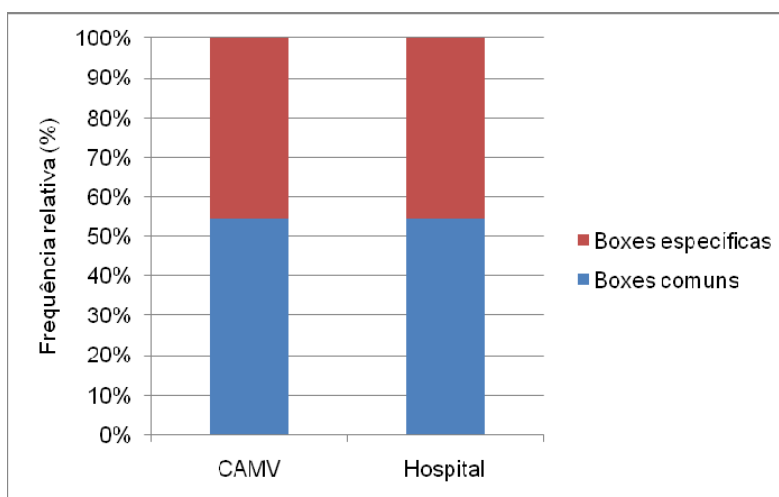
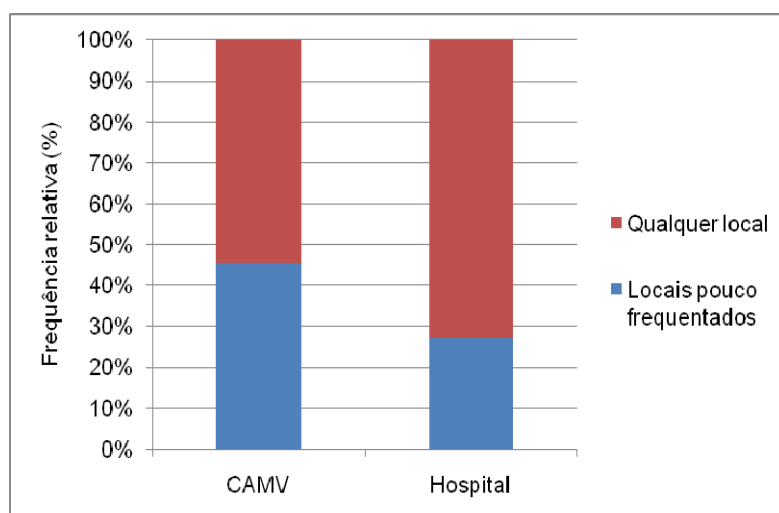


Gráfico 15 – Locais de passeio dos animais submetidos à administração de fármacos citotóxicos em CAMVs e Hospitais Veterinários (*Frequência relativa*).

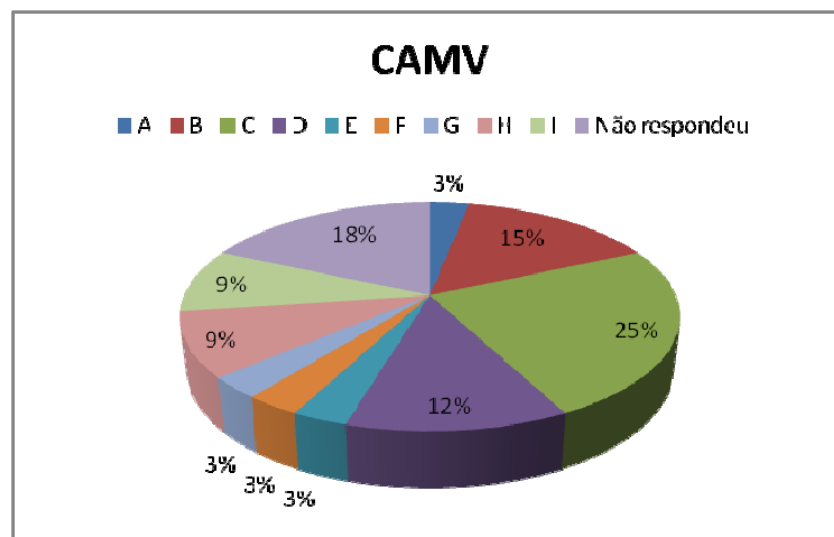


A eficácia da limpeza, e a implementação de regras de segurança nesta fase de contacto com os citotóxicos, são avaliadas por análise dos gráficos 16, 17 e 18.

Nos gráficos 16 e 17 é possível concluir que, das várias opções de resposta disponíveis no questionário, a utilização de EPI, durante a realização da limpeza das instalações/equipamentos, é aquela que se verifica com maior frequência tanto nos CAMVs como nos Hospitais Veterinários. A seguir à utilização do EPI, a opção mais escolhida pelos CAMVs diz respeito à realização da limpeza por pessoal treinado e informado dos riscos, enquanto nos Hospitais Veterinários a opção mais escolhida foi a existência de um protocolo de limpeza. São poucos os estabelecimentos em que se verifica mais do que uma opção. Verificou-se ainda que 6 CAMVs e 2 Hospitais Veterinários, ou seja 18% do total de estabelecimentos, não responderam a esta pergunta.

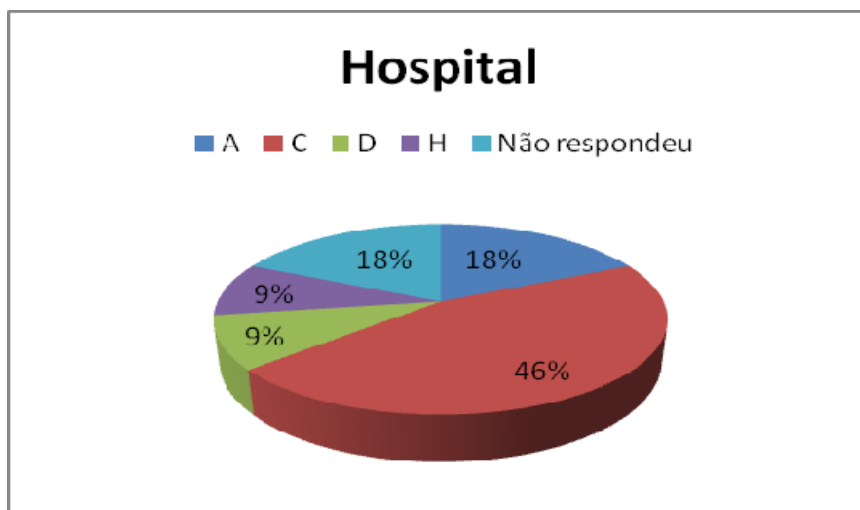
No gráfico 18 observam-se as frequências relativas do encerramento ou não, das áreas onde houve manipulação de citotóxicos, para a respectiva limpeza antes da ocorrência de outras actividades no local. Verifica-se que, tanto nos CAMVs como nos Hospitais, a proporção entre locais que são encerrados e locais que não são encerrados é sensivelmente a mesma, ou seja, cerca de 55%.

Gráfico 16 – Medidas adoptadas referentes à limpeza das instalações/equipamentos nos CAMVs  
(Frequência relativa).



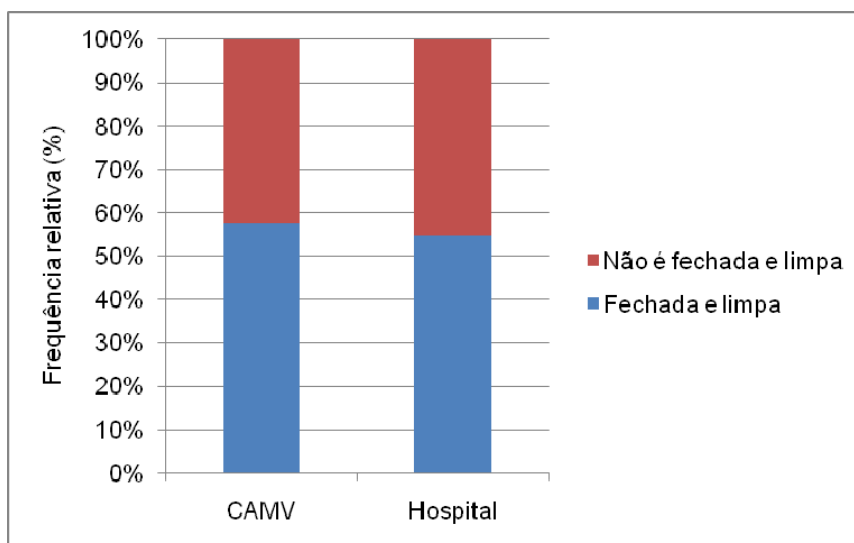
Legenda 4 – A – Existe um protocolo de limpeza que determina quais os cuidados a ter e quais os agentes de limpeza a utilizar (hipótese A); B – É realizada por pessoal treinado e informado acerca dos riscos (hipótese B); C – Verifica-se a utilização de material de EPI (hipótese C); D – A eficácia da limpeza é verificada regularmente (hipótese D); E – Hipóteses A e B; F – Hipóteses A, B e C; G – Hipóteses A, B, C e D; H – Hipóteses B e C; I – Hipóteses C e D.

Gráfico 17 – Medidas adoptadas referentes à realização da limpeza das instalações/equipamentos nos Hospitais Veterinários (*Frequência relativa*).



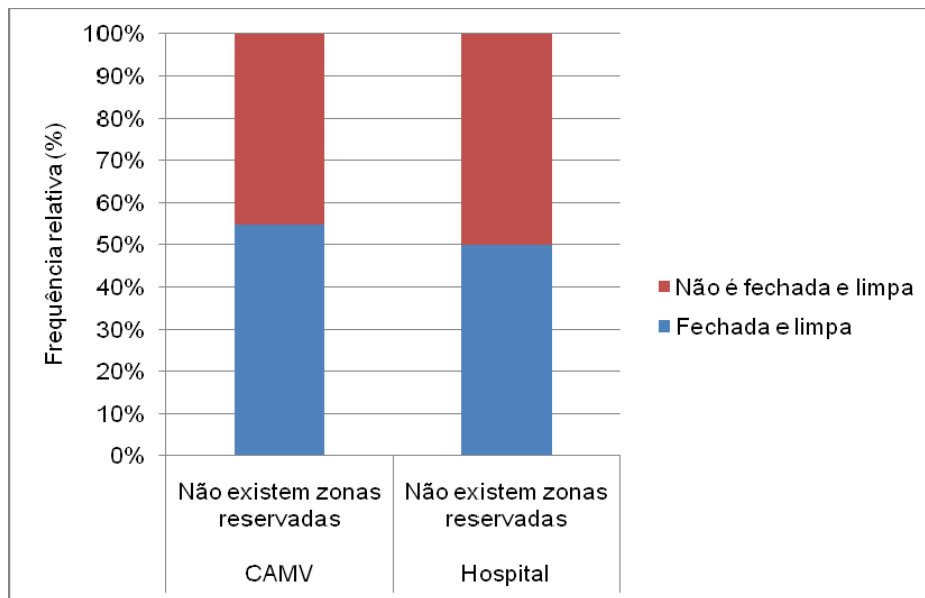
Legenda 5 – A – Existe um protocolo de limpeza que determina quais os cuidados a ter e quais os agentes de limpeza a utilizar (hipótese A); B – É realizada por pessoal treinado e informado acerca dos riscos (hipótese B); C – Verifica-se a utilização de material de EPI (hipótese C); D – A eficácia da limpeza é verificada regularmente (hipótese D); E – Hipóteses A e B; F – Hipóteses A, B e C; G – Hipóteses A, B, C e D; H – Hipóteses B e C; I – Hipóteses C e D.

Gráfico 18 – Frequência relativa do encerramento ou não, das áreas onde houve manipulação de fármacos citotóxicos, para a respectiva limpeza antes da ocorrência de outras actividades no local (*Frequência relativa*).



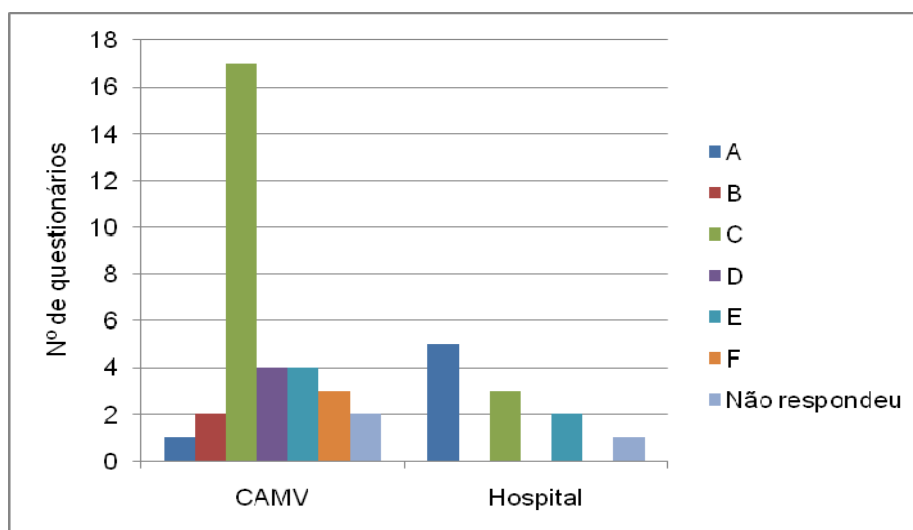
O gráfico 19 estabelece uma relação entre os resultados das perguntas n.º 8 e 17, de forma a determinar se nos estabelecimentos em que não existem áreas reservadas à manipulação de citotóxicos, os espaços são ou não encerrados e limpos antes de ocorrerem outras actividades no local. É possível verificar que o encerramento desses espaços não reservados ocorre em cerca de 50% dos estabelecimentos (quer CAMVs, quer Hospitais Veterinários).

Gráfico 19 – Frequência relativa do encerramento ou não, das áreas não reservadas onde houve manipulação de citotóxicos, para a respectiva limpeza antes da ocorrência de outras actividades no local.



O gráfico 20 destina-se a avaliar as estratégias de segurança que estão implementadas nos estabelecimentos, relativamente à fase de eliminação dos resíduos citotóxicos. Pela análise do gráfico verifica-se que, no caso dos CAMVs, a maioria apresenta, como estratégia única, um contrato com uma empresa devidamente licenciada responsável pela recolha, transporte e tratamento desses resíduos. No caso dos Hospitais Veterinários, a maioria possui, como estratégia única, contentores específicos devidamente identificados e reservados apenas para resíduos citotóxicos, em todas as áreas onde há manipulação destes fármacos. Em 9 dos 33 (27%) CAMVs existem contentores com mecanismos que evitam o contacto directo com as mãos/luvas; no entanto, este tipo de contentores não está presente em nenhum Hospital. Existe um número reduzido de estabelecimentos que pratica mais do que uma estratégia (n=13), no entanto os únicos estabelecimentos que cumprem todas as opções de resposta, correspondem a CAMVs. Verifica-se também que 3 dos estabelecimentos inquiridos não responderam à pergunta n.º 18.

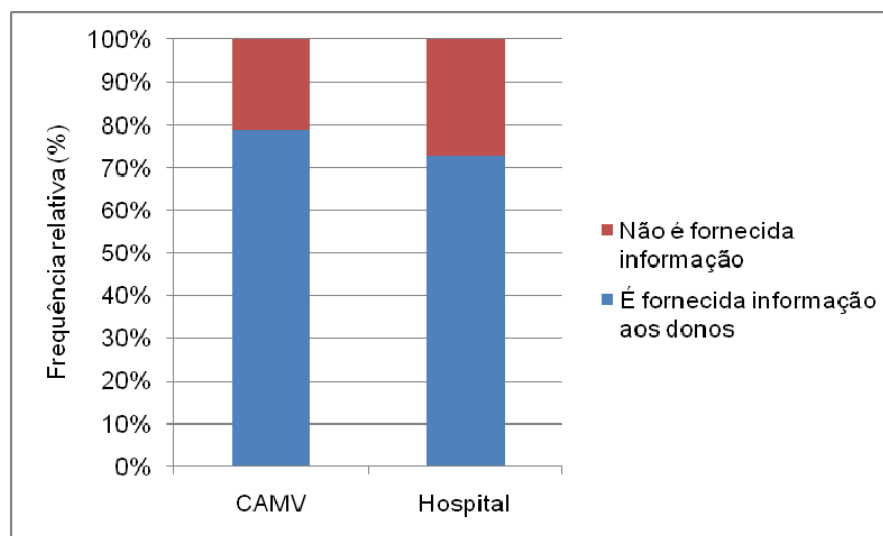
Gráfico 20 – Estratégias de segurança adoptadas na fase de eliminação dos resíduos citotóxicos quer em CAMVs, quer em Hospitais Veterinários (*Frequência absoluta*).



Legenda 6 – A – Dispõe de contentores específicos, devidamente identificados e reservados apenas para resíduos citotóxicos, em todas as áreas onde há manuseamento destes fármacos (hipótese A); B – Esses contentores apresentam mecanismos que evitam o contacto directo com as mãos/luvas (ex.: pedal) (hipótese B); C – Possui uma empresa devidamente licenciada responsável pela recolha, transporte e eliminação desse tipo de resíduos (hipótese C); D – Hipóteses A, B e C; E – Hipóteses A e C; F – Hipóteses B e C.

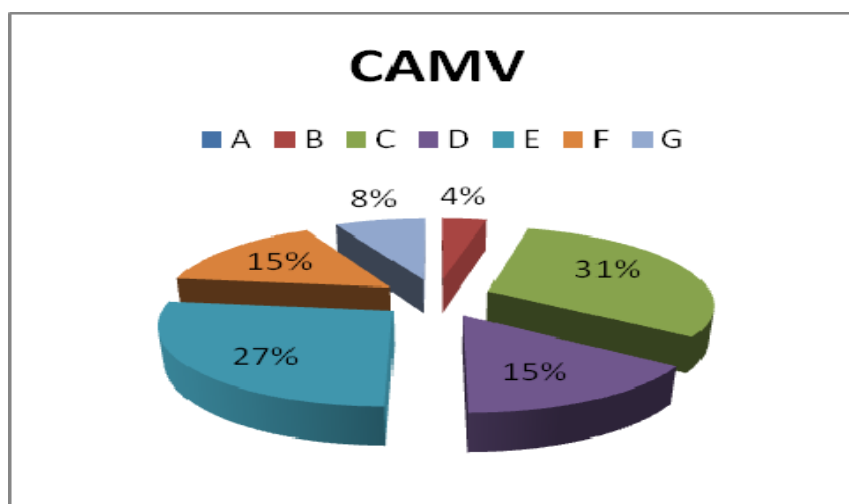
O gráfico 21 evidencia as frequências relativas dos estabelecimentos que disponibilizam, ou não, informação aos donos acerca do risco associado à quimioterapia e dos cuidados que devem ter para reduzir esse risco. Verifica-se que os valores das frequências são semelhantes entre CAMVs e Hospitais, em que cerca de 75-80% informa os donos e cerca de 20-25% não fornece qualquer informação referente a este aspecto.

Gráfico 21 – Disponibilização de informação, acerca do risco de exposição, aos proprietários de animais submetidos a quimioterapia (*Frequência relativa*).



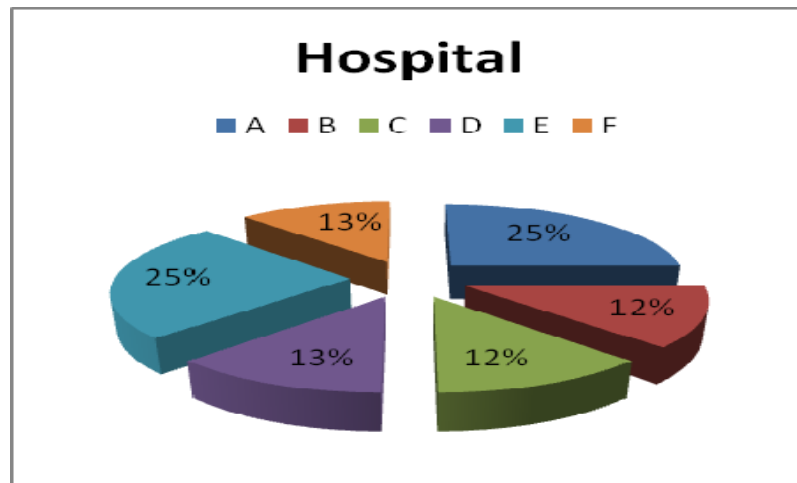
Os gráficos 22 e 23 reflectem o tipo de informação fornecida aos proprietários por parte dos clínicos quando tal acontece. Pela observação dos gráficos verifica-se que num número significativo de estabelecimentos, os donos são informados das três opções de resposta (A, B e C) presentes no questionário. A informação transmitida com maior frequência, nos CAMVs, consiste no aconselhamento dos donos para a utilização de luvas aquando da administração dos fármacos citotóxicos veiculados em formas farmacêuticas para administração oral. Nos Hospitais Veterinários, a informação fornecida mais frequentemente consiste no aconselhamento dos donos para que os seus animais realizem as necessidades em locais pouco frequentados por outras pessoas e animais.

Gráfico 22 – Tipo de informação disponibilizada aos proprietários de animais, submetidos a quimioterapia em CAMVs, acerca do risco de exposição (*Frequência relativa*).



Legenda 7 – A – Os animais sujeitos a quimioterapia devem fazer as suas necessidades em locais pouco frequentados por pessoas e por animais (hipótese A); B – Os donos devem evitar o contacto com os dejectos dos seus animais, quando tal não é possível devem utilizar luvas (hipótese B); C – Os donos devem utilizar luvas quando administram os fármacos citotóxicos veiculados em formas farmacêuticas para administração oral (hipótese C); D – Hipóteses A e B; E – Hipóteses A, B e C; F – Hipóteses A e C; G – Hipóteses B e C.

Gráfico 23 – Tipo de informação disponibilizada aos proprietários de animais, submetidos a quimioterapia em Hospitais Veterinários, acerca do risco de exposição (*Frequência relativa*).



Legenda 8 – A – Os animais sujeitos a quimioterapia devem fazer as suas necessidades em locais pouco frequentados por pessoas e por animais (hipótese A); B – Os donos devem evitar o contacto com os dejectos dos seus animais, quando tal não é possível devem utilizar luvas (hipótese B); C – Os donos devem utilizar luvas quando administram os fármacos citotóxicos veiculados em formas farmacêuticas para administração oral (hipótese C); D – Hipóteses A e B; E – Hipóteses A, B e C; F – Hipóteses A e C; G – Hipóteses B e C.

## 5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O questionário elaborado teve como população-alvo uma fracção da classe médico-veterinária nacional, a qual é constituída por profissionais que trabalham em CAMVs ou em Hospitais Veterinários. Assim sendo, a nossa amostra é formada por estes dois tipos de estabelecimentos médico-veterinários. Como a resposta ao inquérito foi perfeitamente anónima não nos é possível descartar a hipótese de que algumas respostas provenham da mesma entidade embora correspondendo cada uma delas a um médico veterinário. No entanto como o contacto foi dirigido ao director clínico pensamos que tal não deva ter acontecido. Como se observou anteriormente (gráfico 1), o número de respostas ao inquérito enviadas por Médicos Veterinários a exercer a sua actividade profissional em CAMVs onde se pratica a administração de fármacos citotóxicos (n=33) é três vezes superior ao número de respostas enviadas por Médicos Veterinários a exercer a sua actividade profissional em Hospitais Veterinários (n=11), onde essa prática também acontece. Esta situação reflecte, em parte, a realidade da prática clínica de animais de companhia e do tipo de unidades de saúde animal.

Face ao total de respostas ao inquérito, verifica-se que 32% (n=21) das unidades de saúde não realizam quimioterapia. Esse número é bastante superior no caso dos CAMVs, verificando-se a ausência de manipulação de fármacos citotóxicos em 20 dos 53 CAMVs abordados, ou seja cerca de 38% dos CAMVs que responderam. Em relação aos Hospitais Veterinários, apenas 1 dos 11 Hospitais (cerca de 8% do total de Hospitais Veterinários) não realiza quimioterapia. Em nossa opinião, esta situação relaciona-se com o facto dos CAMVs e dos Hospitais Veterinários corresponderem a duas realidades um pouco distintas, pois embora funcionem com o mesmo objectivo – prestação de cuidados médicos aos animais de companhia – os meios e condições para o fazerem são, de uma forma geral, diferentes. Os Hospitais normalmente correspondem a unidades de maior dimensão, possuem maior disponibilidade financeira, apresentando ao seu dispor uma variedade superior de meios de diagnóstico e de serviços, e, por consequência, têm acesso a um maior número e diversidade de casos clínicos. Como tal, é de esperar que a grande maioria dos Hospitais realize quimioterapia, mas que o mesmo não aconteça nos CAMVs.

De acordo com os resultados obtidos no questionário (gráfico 2), verifica-se que em todos os locais abordados, com excepção de um CAMV, a manipulação dos fármacos citotóxicos é realizada por indivíduos com formação adequada. No entanto, verifica-se também (gráfico 3) que nem todos os indivíduos que têm formação, estão informados acerca do risco associado à manipulação dos fármacos citotóxicos e sabem actuar em caso de derrame (ou contacto com o corpo). Ou seja, o conceito de “formação adequada” à manipulação de fármacos citotóxicos pode ser um pouco subjectivo, pois para alguns profissionais esse conceito equivale apenas a um grau académico – Licenciatura ou Mestrado em Medicina Veterinária

– o que só por si pode não ser suficiente para uma manipulação segura deste tipo de fármacos. Como tal, se os indivíduos não estão devidamente informados e não sabem actuar em caso de derrame, então não devem assumir que têm uma formação apropriada para esse tipo de manipulação. Da análise do gráfico 3, é então possível concluir que cerca de 30% dos profissionais que trabalham em Hospitais Veterinários, e que de acordo com as respostas ao questionário têm formação específica para a manipulação de citotóxicos, desconhecem o risco associado a essa operação e não sabem qual o procedimento a tomar em caso de derrame ou contacto com o fármaco. No caso dos CAMVs, esta situação só se verifica em 10% dos locais. Por outro lado, os profissionais que trabalham em CAMVs, onde não recebem formação específica para a manipulação dos fármacos citotóxicos, responderam positivamente quanto ao conhecimento/informação do risco daí resultante e sabem actuar numa situação de derrame.

Numa situação de derrame de fármaco citotóxico, é fundamental a existência de um *kit* de derrame e de um documento explicativo dos procedimentos a pôr em prática, de forma a controlar o derrame e a evitar a sua disseminação. No entanto, o número de estabelecimentos que possui tais ferramentas (*kit* e documento) é bastante reduzido (1 CAMV e 1 Hospital). A grande maioria (n=38, cerca de 84%) das unidades veterinárias não dispõe de qualquer uma destas ferramentas (não tem *kit* nem documento). Esta situação reforça a ideia anterior de que os profissionais da área de Medicina Veterinária, que contactam com os fármacos citotóxicos, não recebem uma formação específica para essa manipulação, sendo elevado o risco desse contacto quer para os próprios profissionais, quer para o ambiente envolvente.

De uma forma geral, verifica-se que são utilizados Equipamentos de Protecção Individual (EPI) por parte dos indivíduos afectos à manipulação dos fármacos citotóxicos, existindo apenas um Hospital que não o faz (gráfico 5). Em 51% das unidades de saúde em que há utilização de EPI, este é constituído no mínimo por três elementos – bata, luvas e máscara – , o que permite uma protecção razoável do operador sobretudo se esses equipamentos forem específicos para o contacto com fármacos citotóxicos (gráficos 6 e 7). No entanto, após a realização deste questionário e da visita a alguns estabelecimentos, penso que a grande maioria dos EPIs corresponde, provavelmente, àqueles que são utilizados na prática diária, não sendo de todo específicos, como o deverão ser, para este tipo de substâncias. Desta forma, a protecção torna-se inferior, pois as batas “comuns”, utilizadas na prática diária, e as luvas cirúrgicas não são impermeáveis e, como tal, permitem o contacto dos fármacos com o corpo numa situação de derrame; as máscaras cirúrgicas, também são porosas, não evitando a inalação dos aerossóis que se formam durante a manipulação dos fármacos citotóxicos. Ainda pela análise do gráfico 6 é possível concluir que em 10 dos 43 estabelecimentos em que há utilização de EPIs, os indivíduos utilizam apenas um elemento

de protecção – no caso dos CAMVs, o equipamento mais utilizado corresponde às luvas, enquanto nos Hospitais corresponde à máscara. Esta situação reflecte um grau de protecção muito baixo e insuficiente para a manipulação segura dos fármacos citotóxicos, a qual representa um elevado risco ocupacional nestes locais. O gráfico 8 conjuga os resultados obtidos entre os vários EPIs e as fases de manipulação dos fármacos em que se verifica a sua utilização. Pode-se concluir, que as fases de preparação e administração são aquelas em que ocorre um maior grau de protecção (81,4%), sendo as etapas em que os indivíduos optam, com mais frequência, pela utilização de mais do que um EPI (77,1%) (nomeadamente bata e luvas). A utilização de mais do que dois EPIs ocorre também nestas duas fases da manipulação. Existe um número reduzido de unidades veterinárias (18,6 %) que valorizam as fases de internamento e limpeza das instalações, e as que o fazem correspondem, principalmente, àquelas em que o grau de protecção é maior devido à utilização de um número de EPIs superior.

Para além do EPI, existem outras regras básicas de segurança, como a correcta sinalização dos espaços onde estão presentes os fármacos citotóxicos, e ainda a existência de zonas reservadas à manipulação destas substâncias, com acesso condicionado a pessoal autorizado. O gráfico 5 analisa a existência destas regras de segurança, permitindo concluir que são poucos os locais (1 CAMV e 1 Hospital) que dispõem de zonas reservadas e, em simultâneo, apresentam uma sinalização correcta dos espaços. Verifica-se ainda que o número de estabelecimentos que não dispõem de áreas específicas para a manipulação dos fármacos citotóxicos é bastante elevado (31 CAMVs e 10 Hospitais Veterinários). A existência de tais zonas é difícil de concretizar, pois requer a existência de espaço suficiente para o fazer, o que se torna particularmente difícil nos CAMVs, devido à sua área normalmente reduzida. Como tal, o resultado encontrado nos CAMVs corresponde ao esperado. A realidade nos Hospitais Veterinários deveria ser um pouco diferente, pois apresentam instalações de dimensão maior face às instalações dos CAMVs. Contudo, a ausência de zonas reservadas à manipulação de fármacos citotóxicos neste tipo de estabelecimentos, pode estar relacionada com uma questão de rentabilidade, ou seja, torna-se pouco rentável prescindir de um espaço que pode ser útil para a realização de consultas, por exemplo. No entanto, a existência de tais zonas é uma questão importante, no sentido em que permite limitar o espaço de contaminação pelos fármacos citotóxicos, havendo uma menor exposição das restantes pessoas (outros funcionários e donos dos animais) que circulam naquele estabelecimento. Dos CAMVs e Hospitais Veterinários que não possuem zonas reservadas, verifica-se que 1/5 apresenta os espaços, onde existem fármacos citotóxicos, correctamente identificados. Portanto, o EPI é a regra de segurança a que obedece um maior número de estabelecimentos, seguida da sinalização dos espaços com citotóxicos e, por último, a existência de zonas reservadas para a sua manipulação.

Para que a preparação dos fármacos citotóxicos ocorra de forma segura, é necessário que ocorra no interior de uma câmara de fluxo laminar vertical (CFLV). Segundo este estudo, apenas um Hospital obedece a este requisito (gráfico 9). Este resultado já era esperado, uma vez que a aquisição e manutenção de uma CFL são bastante dispendiosas, estando ao alcance de uma minoria (como é o caso, por exemplo, dos Hospitais Veterinários Escolares); para além do factor financeiro, existe ainda o factor espaço, pois estas câmaras são de grande dimensão e requerem uma série de condições técnicas para funcionarem de forma segura. A segurança da fase de preparação pode ser também avaliada através do recurso, ou não, a materiais específicos para fármacos citotóxicos, como é o caso dos sistemas de infusão e outros equipamentos (Cyto-Ad Z<sup>®</sup>, Connect Z<sup>®</sup> e Chemoprotect<sup>®</sup> Spike da CODAN, por exemplo). A utilização destes materiais e equipamentos reflecte não só a segurança da fase de preparação, como também da fase de administração. Através deste estudo é possível concluir que apenas 30% dos CAMVs e dos Hospitais Veterinários, que administram fármacos citotóxicos, recorrem ao uso deste tipo de materiais e equipamentos (gráfico 10). Nos restantes estabelecimentos utiliza-se o mesmo tipo de materiais que se utiliza para os restantes fármacos, e que não garantem protecção contra a formação de aerossóis e de gotejamento. A não utilização de material específico para fármacos citotóxicos, aliada à não utilização de CFL para a preparação dos fármacos, aliada ainda a uma utilização insuficiente, em quantidade e qualidade, de EPIs traduz-se num risco consideravelmente elevado, em termos segurança e saúde ocupacional.

A segurança das fases de preparação e administração depende ainda da via de administração dos fármacos. Deve evitar-se ao máximo a administração de fármacos veiculados em formas farmacêuticas para administração por via oral ou tópica, pois implica um maior risco de exposição. Nas situações em que tal não é possível, havendo administração de fármacos sob a forma de comprimidos, deve-se evitar a sua fragmentação, pois origina a formação de partículas e pó que facilmente se espalham e aos quais os operadores vão estar expostos. No entanto, verifica-se que na maioria dos estabelecimentos (22 CAMVs e 10 Hospitais) são administrados fármacos citotóxicos por via oral e/ou tópica (gráfico 11). Em relação à via oral, a maior parte dos profissionais recorre à administração de comprimidos (n=30), existindo apenas dois CAMVs em que há administração de citotóxicos sob a forma de xarope, para além de comprimidos (gráfico 12). A fragmentação de comprimidos, que é necessária para adequação da quantidade a administrar em função do animal em causa, realiza-se em apenas 8 dos 22 CAMVs em que há utilização de fármacos sob esta forma, enquanto no caso dos Hospitais Veterinários a prática de fragmentação é mais frequente, ocorrendo em metade desses estabelecimentos (gráfico 12).

Para que seja possível uma administração segura é fundamental que se faça uma boa contenção dos pacientes, nomeadamente quando a via endovenosa é a escolhida para a administração, de forma a evitar extravasamentos e derrames dos fármacos citotóxicos. Verifica-se que não são adoptadas medidas de contenção em 4 dos 33 (12%) CAMVs avaliados (gráfico 13). Todos os Hospitais Veterinários (100%) abrangidos pelo estudo realizam uma boa contenção dos animais, para que a administração possa ocorrer de forma tranquila.

Os animais sujeitos a quimioterapia devem ser internados em boxes destinadas exclusivamente a este tipo de pacientes, pois há eliminação de metabolitos dos fármacos citotóxicos em várias secreções e fluidos corporais, havendo risco de contaminação das superfícies das boxes. No entanto, a utilização deste tipo de boxes, destinadas apenas a pacientes oncológicos, só ocorre em cerca de 50% dos estabelecimentos (CAMVs e Hospitais) (gráfico 14). A razão desta situação talvez se relacione com um número insuficiente de boxes para o internamento de todos os animais que o necessitam; ou da ausência de espaço e/ou capital para investir na aquisição de mais boxes. Nos locais onde não existe diferenciação entre as boxes, se não se realizar uma limpeza e desinfeção correctas, há um risco acrescido de exposição a estas substâncias.

Tal como referido anteriormente, normalmente há eliminação de metabolitos e/ou dos próprios fármacos nas secreções e fluidos corporais, inclusive na urina – sobretudo nas 48h após a sessão de quimioterapia – como tal a micção destes animais representa um risco quer para as pessoas quer para os outros animais, que circulam na via pública. Por esta razão, recomenda-se que os pacientes oncológicos sejam passeados em locais pouco frequentados, de forma a reduzir o risco de exposição. Os resultados do questionário indicam que os CAMVs têm maior cuidado em relação a este aspecto do que os Hospitais Veterinários. Cerca de 45% dos CAMVs procura locais mais restritos, enquanto apenas cerca de 27% dos Hospitais tem este aspecto em conta (gráfico 15).

Relativamente à fase de limpeza das instalações (gráficos 16 e 17), verifica-se que a opção do questionário, escolhida com maior frequência, tanto nos CAMVs como nos Hospitais, corresponde à utilização de EPI durante a realização desse procedimento. No entanto, concluímos anteriormente que esta era a fase em que os profissionais utilizavam o EPI com menos frequência; portanto, estes resultados são um pouco contraditórios. De seguida, a opção mais escolhida pelos CAMVs diz respeito à realização da limpeza por pessoal treinado e informado acerca do risco de exposição aos fármacos citotóxicos, enquanto nos Hospitais a opção mais escolhida foi a existência de um protocolo de limpeza. São poucos os estabelecimentos em que se verifica a observância de mais do que uma opção. Verifica-se ainda que 6 CAMVs e 2 Hospitais não responderam a esta pergunta (nº. 16). A ausência de resposta, por parte de alguns CAMVs e Hospitais Veterinários, pode ter ocorrido por

lapso, ou seja, os indivíduos “saltaram” por engano a pergunta nº. 16, passando da nº. 15 para a nº. 17, ou por outro lado pode estar relacionada com alguma dificuldade na interpretação da própria pergunta ou das respectivas opções de resposta. Pode ainda significar que nenhuma das opções disponibilizadas é observada nessas unidades de saúde, reflectindo neste caso um risco bastante elevado durante esta fase de contacto com os fármacos ou resíduos citotóxicos. Sempre que há manipulação dos fármacos citotóxicos, seja durante a preparação, a administração e/ou o internamento, esses espaços devem ser encerrados e submetidos a uma correcta limpeza. Esta regra é particularmente importante nos estabelecimentos em que não existem áreas reservadas para a manipulação destes fármacos, que, como vimos, acontece na esmagadora maioria dos CAMVs e Hospitais Veterinários. De acordo com os resultados obtidos verifica-se que, tanto nos CAMVs como nos Hospitais Veterinários, a proporção entre locais que encerram e locais que não encerram é sensivelmente a mesma, ou seja, cerca de 50% (gráfico 18). Portanto, o número de locais em que não existem áreas reservadas à manipulação de citotóxicos e que não encerram e limpam as zonas onde houve manipulação, é bastante elevado (45% dos CAMVs e 50% dos Hospitais Veterinários) (gráfico 19).

A fase de eliminação dos resíduos citotóxicos corresponde a outra fase de risco e, como tal, importa avaliar o grau de segurança com que é realizada. Nos CAMVs a estratégia adoptada com maior frequência consiste na celebração de um contrato com uma empresa devidamente licenciada responsável pela recolha, transporte e tratamento desses resíduos (gráfico 20). No caso dos Hospitais Veterinários, verifica-se que um número significativo (n=5) apresenta como estratégia única a existência de contentores específicos devidamente identificados e reservados a resíduos citotóxicos, em todas as áreas onde há manipulação destes fármacos. As três opções de resposta foram escolhidas, em simultâneo, apenas por 4 estabelecimentos, os quais correspondem a CAMVs. A presença de contentores dotados de mecanismos que evitam o contacto directo com as mãos/luvas só se verifica, também, em CAMVs. Portanto, no que respeita à fase de limpeza, os CAMVs apresentam, de uma forma geral, um grau de protecção superior ao verificado nos Hospitais Veterinários. É de referir ainda que 3 dos estabelecimentos (2 CAMVs e 1 Hospital Veterinário) não responderam a esta pergunta (n.º 18), o que pode ter ocorrido por lapso, ou seja, os indivíduos “saltaram” por engano a pergunta nº. 18, passando da nº. 17 para a nº. 19, ou por outro lado pode ter havido alguma dificuldade na interpretação da própria pergunta ou das respectivas opções de resposta. Pode ainda significar que nenhuma das opções disponíveis é observada nesses estabelecimentos, reflectindo neste caso um risco bastante elevado durante esta fase de contacto com os fármacos ou resíduos citotóxicos.

Nalguns casos, quando os fármacos são administrados pela via oral (comprimidos), a terapêutica é realizada em casa, pelos proprietários dos animais. É, portanto, de extrema

importância informá-los acerca dos riscos associados à realização de quimioterapia e dos cuidados que devem ter, não só pela razão referida anteriormente, mas também devido à eliminação dos metabolitos através das secreções e fluidos corporais, como também já foi explicado. No entanto, cerca de 30% dos CAMVs e dos Hospitais Veterinários não transmitem tais informações, aumentando assim o risco de exposição dos proprietários dos animais, bem como das restantes pessoas que com eles contactam (gráfico 21). A informação a disponibilizar aos proprietários é, talvez, a única situação que não apresenta quaisquer condições ou impedimentos que justifiquem o seu não cumprimento ou observância sendo algo essencial não só quando os fármacos citotóxicos são administrados em casa aos animais mas também nas restantes situações – os animais que fazem quimioterapia em CAMVs ou Hospitais Veterinários, na maioria dos casos, regressam a casa após o tratamento; isto implica que estejam em contacto com os seus proprietários nas 48h seguintes à administração, que corresponde ao período de maior eliminação dos metabolitos. Os proprietários devem pois ser alertados para os cuidados que devem ter, sobretudo se existirem crianças ou pessoas imunodeprimidas que possam contactar com os animais.

No que respeita ao grau da informação transmitida aos proprietários quando isso acontece, podemos concluir que, de uma forma geral, é transmitida uma informação razoável. Pela observação dos gráficos 22 e 23 verifica-se que em 27% dos CAMVs e 25% dos Hospitais Veterinários os proprietários são informados das três opções de resposta (A, B e C) presentes no questionário. A informação transmitida com maior frequência, nos CAMVs, consiste no aconselhamento dos proprietários para a utilização de luvas aquando da administração dos fármacos citotóxicos sob a forma de comprimidos. Nos Hospitais Veterinários, a informação transmitida mais frequentemente consiste no aconselhamento dos proprietários para que os seus animais realizem as necessidades em locais pouco frequentados por outras pessoas e animais.

Com o intuito de melhorar a prática de quimioterapia em Medicina Veterinária, apresentamos de seguida algumas propostas que, em nossa opinião, sendo implementadas contribuirão para a redução do risco associado à manipulação dos fármacos citotóxicos.

Assim as instalações dos CAMVs e Hospitais Veterinários que vão ser construídas de raiz, e onde é prevista a manipulação de fármacos citotóxicos, devem ser concebidas de forma a englobar uma área específica para a prática de quimioterapia. Os restantes estabelecimentos, que já possuem instalações construídas, devem tentar adaptar ao máximo o espaço, de forma a criar esta área. A situação ideal consiste na existência de espaços específicos para cada uma das fases da manipulação dos fármacos; no entanto, tal situação implica a disponibilidade de uma área considerável unicamente dedicada à quimioterapia, o que se torna pouco praticável. Em alternativa, sugere-se a existência de um

espaço único e específico para todos os procedimentos que envolvam os fármacos citotóxicos. No entanto, esse espaço deve apresentar zonas de trabalho distintas e bem delimitadas: armazenamento, preparação, administração e internamento. De acordo com a revisão bibliográfica, a fase de preparação deve ocorrer no interior de uma câmara de segurança biológica (CSB), idealmente Classe II Tipo B. Esta condição, ao contrário do que acontece em Medicina Humana, pode ser impraticável em Medicina Veterinária, pois a aquisição e manutenção destas câmaras acarretam uma elevadíssima despesa monetária, que poderá não estar ao alcance da grande maioria das unidades veterinárias. Assim sendo, se não é possível uma manipulação segura no interior de uma CSB, recomenda-se que a fase de preparação não ocorra nestes CAMVs e Hospitais Veterinários. Em alternativa, devem ser estabelecidos acordos com entidades que disponham deste tipo de câmaras e das condições essenciais de segurança para a preparação dos fármacos citotóxicos. Desta forma, é possível eliminar uma das fases de maior risco ocupacional. Estas entidades podem corresponder, por exemplo, a Hospitais de Medicina Humana. Sendo outra opção a criação de Centros de Quimioterapia de Medicina Veterinária, dotados de todas as condições para a preparação adequada destes fármacos, que poderão assim fornecer os CAMVs e Hospitais Veterinários que necessitem de fármacos citotóxicos. Nestas situações, os estabelecimentos poderão proceder à encomenda de determinadas doses de fármacos, as quais devem ser transportadas cumprindo todas as regras de acondicionamento – para evitar eventuais derrames de fármacos – e de preservação, para prevenir a ocorrência de alterações das propriedades farmacológicas.

No momento da preparação, deve ser utilizado exclusivamente material adequado aos fármacos citotóxicos – nomeadamente sistemas de perfusão e de transferência fechados, em que não seja necessária a utilização de agulhas e com conexões *Luer-lock* (Anexo III) – uma vez que restringem a formação de aerossóis/vapores e de gotejamentos, reduzindo o risco de exposição ocupacional.

As formulações de administração por via oral (comprimidos e xarope) ou tópica devem ser evitadas. Quando tal não é possível, deve optar-se pelas formulações sólidas em que a fragmentação não seja necessária. Nas situações, em que a fragmentação de comprimidos é inevitável, esta operação deve ocorrer em ambiente controlado, no interior de uma CSB.

Cada estabelecimento é responsável por elaborar os procedimentos padrão para cada etapa da manipulação dos fármacos citotóxicos, e todos os trabalhadores devem estar informados acerca dos mesmos, sendo capazes de desempenha-los de forma correcta.

Todos os indivíduos que, de forma directa ou indirecta, contactam com os fármacos citotóxicos e/ou com os seus resíduos, devem ter recebido formação específica para a manipulação destes agentes e, como tal, estão informados acerca dos riscos decorrentes desse contacto, conhecem os procedimentos a que devem obedecer para reduzirem o risco

de exposição, e sabem actuar numa situação de derrame ou contacto com o corpo. As capacidades dos trabalhadores devem ser avaliadas e actualizadas de forma contínua pelos empregadores.

Deve haver uma correcta sinalização (Anexo III) de todas as áreas (instalações e mobílias) onde estão presentes fármacos citotóxicos, as quais devem apresentar, igualmente, um *kit* de derrame e os respectivos procedimentos a pôr em prática nessa situação. O acesso às zonas de manipulação dos citotóxicos deve ser limitado apenas ao pessoal autorizado.

O local de armazenamento dos fármacos citotóxicos deve ser exclusivo para estes medicamentos. Estes locais devem apresentar características que previnam a queda dos recipientes dos fármacos e ainda, características que permitam a contenção do fármaco numa situação de derrame.

O Equipamento de Protecção Individual (EPI) deve ser utilizado, de forma correcta, em todas as fases de contacto com os fármacos e/ou resíduos citotóxicos. Este equipamento deve ser constituído, no mínimo, por bata, luvas e máscara de quimioterapia, viseira (sempre que houver manipulação de fármacos que se encontrem na forma líquida) (Anexo III) e protecção de calçado. O utilizador de EPI deve fazer um uso adequado do mesmo, como tal deve proceder à sua eliminação imediatamente antes de abandonar a zona onde esteve em contacto com os fármacos ou resíduos citotóxicos, de forma a reduzir a contaminação de outras áreas. O empregador é responsável tanto pela aquisição do EPI, como pela sua disponibilização aos trabalhadores. Como tal, deve informar-se acerca das características dos vários equipamentos, de forma a certificar-se de que escolhe os mais adequados à manipulação segura dos citotóxicos.

A administração deve ocorrer num local calmo, e os pacientes devem manter-se tranquilos durante toda a sessão de quimioterapia. Recomenda-se a prática de medidas de contenção, como por exemplo a sedação dos animais que se apresentem agitados. Os indivíduos responsáveis por esta fase devem vigiar não só os animais (comportamento e sinais vitais), como também o local de administração, de forma a actuarem precocemente numa situação de extravasamento do fármaco. Recomenda-se a realização de *flush*, com uma solução salina fisiológica, anterior à remoção do cateter.

A zona de internamento dos doentes oncológicos não deve coincidir com a dos restantes doentes. Devem existir boxes, roupa de cama e liteiras, específicos para os animais a realizar quimioterapia. Todos os materiais que contactaram com estes animais devem ser considerados como potencialmente contaminados, e requerem uma manipulação cuidadosa. Sempre que um animal tem “alta”, deve-se proceder à limpeza da boxe onde se encontrava, de acordo o protocolo pré-determinado.

Todas as zonas de manipulação de fármacos citotóxicos devem estar equipadas com contentores específicos para este tipo de resíduos, de incineração obrigatória. Estes

contentores devem apresentar, idealmente, mecanismos que evitem o contacto com as mãos/luvas dos indivíduos, de forma a reduzir o risco de contaminação dessas superfícies. Os CAMVs e Hospitais Veterinários devem estabelecer acordos, com entidades devidamente licenciadas, para a recolha, transporte e eliminação destes resíduos de elevado risco biológico. Os sistemas de infusão devem ser eliminados de forma intacta, juntamente com o respectivo saco de administração do fármaco.

No que diz respeito à limpeza das instalações afectas à quimioterapia, recomenda-se a elaboração de um documento explicativo dos procedimentos a realizar, e das substâncias que devem ser empregues. Os indivíduos responsáveis pela limpeza devem obedecer às condições determinadas nesse documento, bem como devem estar informados acerca dos riscos associados ao contacto com os fármacos e/ou resíduos citotóxicos. As áreas em que houve manipulação de citotóxicos devem ser fechadas e limpas antes da ocorrência de outras actividades no local. Esta situação é particularmente importante nos CAMVs e Hospitais Veterinários que não dispõem de zonas reservadas às várias etapas da manipulação dos citotóxicos. Deve haver, de forma regular, uma avaliação da eficácia da limpeza.

A roupa que esteve em contacto com os animais que realizaram quimioterapia deve ser manipulada com algum cuidado, recomendando-se a utilização de EPI (bata e luvas) durante essa manipulação. A roupa deve ser lavada separadamente, a temperaturas na ordem dos 70°C, e o procedimento deve ser repetido no mínimo duas vezes.

Os proprietários do paciente oncológico, por estarem em contacto com ele, devem ser alertados para os riscos associados à quimioterapia. Assim sendo, o proprietário deve ser informado dos seguintes cuidados: passear o seu animal em locais pouco frequentados por outras pessoas e animais, utilizar luvas para a manipulação dos dejectos e/ou outras secreções corporais do animal (saliva, vómito), recolher as fezes para o interior de um saco de plástico, o qual pode ser eliminado juntamente com o lixo doméstico, ou em alternativa eliminar as fezes directamente no sistema de canalização doméstica, diluir a urina com água, limpar a liteira diariamente, lavar à parte as roupas que estiveram em contacto com o animal, e ainda lavar com sabão as superfícies onde estiveram deitados. Os donos também devem ser informados acerca da manipulação correcta dos fármacos citotóxicos administrados pela via oral; assim sendo, o veterinário deve aconselhar a utilização de luvas para a manipulação destes fármacos e ainda o seu armazenamento fora do alcance das crianças. O proprietário e, sobretudo crianças e grávidas, devem evitar o contacto próximo com o animal, durante o período da realização de quimioterapia (sobretudo durante o período de risco, que varia consoante o fármaco administrado).

Recomendamos ainda a elaboração de uma lista de verificação, de forma a identificar os processos/actividades mais importantes e específicos, relativos à manipulação de fármacos

citotóxicos, cujo cumprimento irá permitir uma redução significativa do risco associado (Anexo I).

## 6. CONCLUSÃO

Como já referido este trabalho pretendeu, face às regras/normas orientadoras e metodologias de segurança para a utilização de fármacos citotóxicos, já estabelecidas e implementadas em unidades de saúde Humana, aferir se na actividade Médico-Veterinária em Portugal essas mesmas regras estavam de algum modo implementadas e eram observadas por todos os operadores de forma a reduzir o risco inerente à exposição aos fármacos citotóxicos, conseguindo assim uma manipulação segura desses fármacos.

Para tal, foi realizada uma revisão bibliográfica, que incidiu particularmente sobre as normas orientadoras da manipulação segura destes fármacos nos Centros de Medicina Humana, pois trata-se de uma temática pouco abordada em Medicina Veterinária. Foi também elaborado um questionário através do qual se pretendeu determinar as condições em que ocorre o contacto com os citotóxicos, na prática diária dos Centros de Atendimento Médico-Veterinário (CAMVs) e Hospitais Veterinários. Com o intuito de melhorar a interpretação dos resultados obtidos pelo questionário, foram visitados três CAMVs e um Hospital Veterinário, localizados na região de Lisboa. O Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, onde se realizou o estágio curricular, serviu como local de referência, embora as suas condições para a prática de quimioterapia sejam uma situação excepcional.

Relativamente à realidade em Medicina Humana, a bibliografia consultada pertence, na sua maioria, a entidades e/ou organizações internacionais (Americanas, Australianas, Inglesas, entre outras), que sugerem as linhas orientadoras para a manipulação segura dos fármacos considerados perigosos. Em Portugal, as unidades de saúde criam os seus próprios procedimentos, obedecendo a critérios legislados e com base nessas linhas orientadoras, as quais são adaptadas e aplicadas a uma realidade concreta. Por esta razão, e para uma maior integração de conhecimentos nesta área, foi também visitado o Hospital São Francisco de Xavier, em particular os seus Serviços Farmacêuticos.

É impossível estabelecer qualquer grau de comparação entre as realidades de Medicina Veterinária e Medicina Humana, em termos de segurança e saúde ocupacional na manipulação dos fármacos citotóxicos, pois correspondem a dois extremos opostos. A revisão bibliográfica reflecte a realidade na Medicina Humana, onde existe uma preocupação evidente com a segurança e saúde dos profissionais, estando bem definidas as regras a que deve obedecer a manipulação destes fármacos. Neste caso, para além das regras estarem pré-determinadas, verifica-se também o seu cumprimento. Trata-se de um ambiente muito mais controlado, onde a manipulação de fármacos citotóxicos ocorre desde a altura da 2ª Guerra Mundial (1940). Para além destes factos, importa salientar ainda o

factor económico, pois as duas realidades divergem igualmente neste ponto. A disponibilidade financeira de um Hospital de Medicina Humana é bastante superior à existente num Hospital de Medicina Veterinária, onde o capital é, quase exclusivamente, de origem particular. Divergem ainda na frequência de contacto com estes fármacos, verificando-se que em Medicina Humana ocorre um contacto diário, enquanto em Medicina Veterinária esse contacto é, no máximo, semanal e, em quantidades bem inferiores. Ainda assim, estas duas realidades convergem num ponto, na prestação de cuidados de saúde; que neste caso particular, sujeita os profissionais (de ambas as áreas) ao contacto com fármacos cujas propriedades – mutagénicas, carcinogénicas, teratogénicas, etc – põem em risco a sua saúde.

Como já referido, o documento elaborado pelo *European College of Veterinary Internal Medicine of Companion Animals – Preventing Occupational and Environmental Exposure to Cytotoxic Drugs in Veterinary Medicine (2007)* – corresponde ao único documento oficial que contém as normas orientadoras para a manipulação segura de citotóxicos em Medicina Veterinária, tendo o mesmo sido elaborado com base nos princípios que regem a manipulação destes fármacos em Medicina Humana.

Este trabalho permite-nos concluir que, na prática clínica de Medicina Veterinária em Portugal, os profissionais não cumprem as recomendações incluídas nesse documento, pelo que se pretende assim alertar a classe médico-veterinária nacional para a importância deste tema e para a urgência na implementação de regras que tornem a manipulação dos citotóxicos mais segura, a qual representa um risco que, apesar de “invisível”, é um risco bastante real.

Conscientes de que as condições em Medicina Veterinária são muito diferentes das verificadas em Medicina Humana, pensamos contudo que existem algumas práticas de segurança que são relativamente fáceis de aplicar e financeiramente acessíveis, e que contribuem, por certo, para uma redução considerável do risco ocupacional.

Com este trabalho esperamos ter, de algum modo, contribuído para que, num futuro próximo, as falhas que foram identificadas por nós possam ser eliminadas e que todos, ou a maioria dos intervenientes nas diferentes fases incluídas na terapêutica com fármacos citotóxicos em Medicina Veterinária, realizem os procedimentos inerentes ao respectivo cargo de forma segura e com risco mínimo face à exposição a essas substâncias.



**BIBLIOGRAFIA**

- American Society of Hospital Pharmacists. (1990). ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs, *American Journal of Hospital Pharmacy*, 47, 1033-49.
- American Society of Hospital Pharmacists. (2006). ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs, *American Journal of Health-System Pharmacy*, 63, 1172-93.
- Argyle, D. (2003). The Molecular Biology of Cancer. In J. M. Dobson & B. D. X. Lascelles, *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*, (2<sup>nd</sup> ed.). (pp. 1-2). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association.
- Argyle, D. J. & Khanna, C. (2007). Tumor Biology and Metastasis. In S. J. Withrow & D. M. Vail, *Small Animal Clinical Oncology*, (4<sup>th</sup> ed.). (pp. 31). St. Louis, Missouri: Saunders.
- B.BRAUN (2010). *Manipulação de Citostáticos*. Acedido em Set. 27, 2010, disponível em: <http://www.bbraun.pt/index.cfm?A11EB8AA2A5AE62662EF58731AD83C3F>
- B.BRAUN (real.) (2004). *Boas Práticas na Preparação e Administração de Citostáticos*, [DVD]. Lisboa, Porto e Coimbra: B.BRAUN Medical, Lda.
- Bexfield, N. (2006). The Safe Use of Cytotoxic Drugs in Companion Animal Practice, *European Journal of Companion Animal Practice*, 16, 51-62.
- British Columbia Cancer Agency (2009a). *Module 1: Safe Handling of Hazardous Drugs Including Recommended Procedures and Techniques*, Acedido em Set. 3, 2010, disponível em: <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdoonlyres/D0AB44C4-4505-49BA-9F88-67F65015C3BE/35053/3Module1.pdf>
- British Columbia Cancer Agency (2009b). *Spill Management of Cytotoxic Agents*. Acedido em Set. 13, 2010, disponível em : [http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdoonlyres/B10C0DC3-D799-45E8-8A61-A93F00906737/38182/V\\_30\\_SpillManagement\\_1Aug09.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdoonlyres/B10C0DC3-D799-45E8-8A61-A93F00906737/38182/V_30_SpillManagement_1Aug09.pdf)
- Canadian Centre for Occupational Health and Safety (2010a). *Emergency Showers and Eyewash Stations*. Acedido em Set. 13, 2010, disponível em: [http://www.ccohs.ca/oshanswers/safety\\_haz/emer\\_showers.html](http://www.ccohs.ca/oshanswers/safety_haz/emer_showers.html)
- Canadian Centre for Occupational Health and Safety (2010b). *Safety Glasses and Face Protectors*. Acedido em set. 27, 2010, disponível em: <http://www.ccohs.ca/oshanswers/prevention/ppe/glasses.html>
- Centers for Disease Control and Prevention – Morbidity and Mortality Weekly Report (1988). *Assessing Exposures of Health-Care Personnel to Aerosols of Ribavirin – California*. Acedido em Nov. 5, 2010, disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001276.htm>
- Chun, R., Garrett, L. D. & Vail, D. M. (2007). Cancer Chemotherapy. In S. J. Withrow & D. M. Vail, *Small Animal Clinical Oncology*, (4<sup>th</sup> ed.). (pp. 163-164, 172-186). St. Louis, Missouri: Saunders.
- CODAN (2010a). *CODAN Cyto®*. Acedido em Set. 27, 2010, disponível em: <http://www.codan.de/products.asp?ProductID=45&language=ENG>

- CODAN (2010b). *Withdrawal, Preparation and Administration Sets*. Acedido em Set. 27, 2010, disponível em:  
<http://www.codan.de/products.asp?ProductID=51&language=ENG>
- Connor, T. H., Anderson, R. W., Sessink, P. J., Broadfield, L. & Power, L. A. (1999). Surface Contamination with Antineoplastic Agents in Six Cancer Treatment Centers in Canada and the United States [abstract], *American Journal of Health-System Pharmacy*, 56 (14), 1427-1432.
- Cordovil, L. T. B. V. (2008) *Estratégias para o Tratamento de Resíduos Hospitalares de Origem Animal*, Dissertação de Mestrado em Engenharia Civil. Lisboa: Instituto Superior Técnico – Universidade Técnica de Lisboa.
- Decreto-Lei n.º 178/2006 de 5 de Setembro. Diário da República n.º 171 – 1ª Série. Ministério do Ambiente, do Ordenamento do Território e do Desenvolvimento Regional. Lisboa.
- Despacho n.º 242/96 de 13 de Agosto. Diário da República n.º 187 – II Série. Ministério da Saúde. Lisboa.
- Despacho n.º 761/99 de 31 de Agosto. Diário da República n.º 203 – II Série. Ministérios da Saúde e do Ambiente. Lisboa.
- Dobson, J. M. (2003). TNM Classification and Clinical Staging. In J. M. Dobson & B. D. X. Lascelles, *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*, (2<sup>nd</sup> ed.). (pp. 18). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association.
- Dorr, R. T. & Alberts, D. S. (1992). Topical Absorption and Inactivation of Cytotoxic Anticancer Agents in vitro [abstract], *Cancer*, 70 (4), 986-987.
- Ensslin, A. S., Huber, R., Pethran, A., Römmelt, H., Schierl, R., Kulka, U. & Fruhmann, G. (1997). Biological Monitoring of Hospital Pharmacy Personnel Occupationally Exposed to Cytostatic Drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 70 (3), 205-208.
- European College of Veterinary Internal Medicine of Companion Animals (2007). *Guidelines*. Acedido a Fev. 6, 2010, disponível em: [http://www.ecvim-ca.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=72&Itemid=70](http://www.ecvim-ca.org/index.php?option=com_content&view=article&id=72&Itemid=70)
- Favier, B., Gilles, L., Desage, M. & Latour, J. F. (2003). Analysis of Cyclophosphamide in the Urine of Antineoplastic Drug Handlers. *Bull Cancer*, 90 (10), 905-909.
- Fransman, W., Vermeulen, R. & Kromhout, H. (2004). Occupational Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Dutch Hospitals: A Pilot Study, *Annals of Occupational Hygiene*, 48 (3), 237-244.
- Goloni-Bertollo, E. M., Tajara, E. H., Manzato, A. J. & Varella-Garcia, M. (1992). Sister Chromatid Exchanges and Chromosome Aberrations in Lymphocytes of Nurses Handling Antineoplastic Drugs. *International Journal of Cancer*, 50 (3), 341-344.
- Grummt, T., Grummt, H-J & Schott, G. (1993). Chromosomal Aberrations in Peripheral Lymphocytes of Nurses and Physicians Handling Antineoplastic Drugs. *Mutation Research Letters*, 302 (1), 19-24.

- Guia de de Preparação e Administração de Medicamentos por Via Parentéria (2005).  
*Glossário: Reconstituição*. Acedido em Set. 13, 2010, disponível em:  
<http://www.injectaveis.com/glossario.html>
- Hartmann. *Foliadress® Protect Reinforced Gown*. Acedido em Set. 27, 2010, disponível em:  
[http://www.hartmann.co.uk/protect\\_reinforced\\_gown.php](http://www.hartmann.co.uk/protect_reinforced_gown.php)
- Hemminki, K., Kyyrönen, P. & Lindbohm, M. L. (1985). Spontaneous Abortions and Malformations in the Offspring of Nurses Exposed to anaesthetic gases, cytostatic Drugs, and other Potential Hazards in Hospitals, based on Registered Information of Outcome [abstract], *Journal of Epidemiology and Community Health*, 39, 141-147.
- Hohenhaus, A. E., Peaston, A. E. & Maddison, J. E. (2002). Cancer Chemotherapy. In J. Maddison, S. Page & D. Church, *Small Animal Clinical Pharmacology*. (293-294, 298-302, 305-312, 315-319, 323), China: W B Saunders.
- Interface Equipamento e Técnica, Lda. (2009a). *Ensaios em Câmaras Horizontais e Verticais*. Acedido em Set. 17, 2010, disponível em:  
[http://www.interface.co.pt/servicos\\_int.asp?ID\\_servico=5&ID\\_subservico=71](http://www.interface.co.pt/servicos_int.asp?ID_servico=5&ID_subservico=71)
- Interface Equipamento e Técnica, Lda. (2009b). *Fluxo de Ar Laminar*. Acedido em Set. 17, 2010, disponível em:  
[http://interface.pt/produtos\\_detalhe.asp?ID\\_categoria=1&ID\\_subcategoria=104&ID\\_produtos=270](http://interface.pt/produtos_detalhe.asp?ID_categoria=1&ID_subcategoria=104&ID_produtos=270)
- Kleinberg, M. L. & Quinn, M. J. (1981). Airborne Drug Levels in Laminar-flow Hood [abstract], *American Journal of Hospital Pharmacy*, 38 (9), 1301-1303.
- Knobloch, A., Mohring, S.A.I., Eberle, N., Nolte, I., Hamscher, G. & Simon, D. (2010a). Cytotoxic Drug Residues in Urine of Dogs Receiving Anticancer Chemotherapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 384-390.
- Knobloch, A., Mohring, S.A.I., Eberle, N., Nolte, I., Hamscher, G. & Simon, D. (2010b). Cytotoxic Drug Residues in Serum of Dogs Receiving Anticancer Chemotherapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 379-383.
- Kopjar, N. & Garaj-Vrhovac, V. (2001). Application of the Alkaline Comet Assay in Human Biomonitoring for Genotoxicity: a Study on Croation Medical Personnel Handling Antineoplastic Drugs, *Mutagenesis*, 16, 71-78.
- Kromhout, H., Hoek, F., Uitterhoeve, R., Huijbers, R., Overmars, R. F., Anzion, R. & Vermeulen, R. (2000). Postulating a Dermal Pathway for Exposure to Antineoplastic Drugs amog Hospital Workers. Applying a Conceptual Model to the Results of Three Workplace Surveys, *Annals os Occupational Hygiene*, 44 (7), 551-560.
- Labuhn, K., Valanis, B., Schoeny, R., Loveday, K. & Vollmer, W. (1998). Nurse's and Pharmacist's Exposure to Antineoplastic Drugs: Findings Industrial Hygiene Scans and Urine Mutagenicity Tests [abstract], *Cancer Nursing*, 21, 79-89.
- Lana, S. E. (2003). Chemotherapy. In J. M. Dobson & B. D. X. Lascelles, *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*, (2<sup>nd</sup> ed.). (pp. 86, 89, 96-102). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association.
- LaRue, S. M. & Gillette, E. L. (2007). Radiation Therapy. In S. J. Withrow & D. M. Vail, *Small Animal Clinical Oncology*, (4<sup>th</sup> ed.). (pp. 193-194). St. Louis, Missouri: Sauders.

- Lascelles, B. D. X. (2003). Principles of Oncological Surgery. In J. M. Dobson & B. D. X. Lascelles, *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*, (2<sup>nd</sup> ed.). (pp. 73-74). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association.
- M. & Bos, R. P. (1992b). Occupational Exposure to Antineoplastic Agents at Several Departments in a Hospital, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 64 (2), 105-112.
- Mader, R. M., Rizovski, B., Steger, G. G., Wachter, A., Kotz, R. & Rainer, H. (1996). Exposure of Oncologic Nurses in the Treatment of Osteosarcoma [abstract], *Archives of Environmental Health*, 51 (4), 310-314.
- Management and Awareness of Risks of Cytotoxic Handling (2007a). *MARCH Guideline: Pregnancy in Staff Handling Cytotoxics*. Acedido em Jul. 15, 2010, disponível em: [http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/PNF1\\_PregnancyInStaff.aspx](http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/PNF1_PregnancyInStaff.aspx)
- Management and Awareness of Risks of Cytotoxic Handling (2007b). *MARCH Guideline: Handling and Containment from Goods Received to Clinical Areas*. Acedido em Jul. 15, 2010, disponível em: [http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/PNF1\\_HandlingAndContainment.aspx](http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/PNF1_HandlingAndContainment.aspx)
- Management and Awareness of Risks of Cytotoxic Handling (2007c). *MARCH Guideline: Spillages: management and containment*. Acedido em Jul. 15, 2010, disponível em: [http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/PNF1\\_Spillages.aspx](http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/PNF1_Spillages.aspx)
- Management and Awareness of Risks of Cytotoxic Handling (2008). *MARCH Guideline: Personal Protective Equipment (PPE): selection and use*. Acedido em Jul. 15, 2010, disponível em: [http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/PNF1\\_PersonalProtectiveEquipment.aspx](http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/PNF1_PersonalProtectiveEquipment.aspx)
- Management and Awareness of Risks of Cytotoxic Handling (2009a). *MARCH Guideline: Administration of Anticancer Drugs: safe practice*. Acedido em Jul. 15, 2010, disponível em: <http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/AdministrationOfAnticancerDrugs.aspx>
- Management and Awareness of Risks of Cytotoxic Handling (2009b). *MARCH Guideline: Education on Cytotoxic Risks and Safe Handling*. Acedido em Jul. 15, 2010, disponível em: <http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/EducationOnCytotoxicRisks.aspx>
- Management and Awareness of Risks of Cytotoxic Handling (2009c). *MARCH Guideline: Extravasation*. Acedido em Jul. 15, 2010, disponível em: <http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/Extravasation.aspx>
- Management and Awareness of Risks of Cytotoxic Handling (2009d). *MARCH Guideline: Preparation of Cytotoxic Drugs: facilities and good practice*. Acedido em Jul. 15, 2010, disponível em: <http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/PreparationOfCytotoxicDrugs.aspx>

- Management and Awareness of Risks of Cytotoxic Handling (2009e). *MARCH Guideline: Responsibilities of Employers and Practitioners*. Acedido em Jul. 15, 2010, disponível em:  
<http://www.marchguidelines.com/members/guidelines/ResponsibilitiesOfEmployersAndPractitioners.aspx>
- Martins, I. & Rosa, H. V. D. (2004). Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos, *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho*, 2, 118-125.
- McDevitt, J. J., Lees, P. S. J. & McDiarmid, M. A. (1993). Exposure of Hospital Pharmacists and Nurses to Antineoplastic Agents [abstract], *Journal of Occupational Medicine*, 35 (1), 57-60.
- McDiarmid, M.A., Schaefer, J., Richard, C.L., Chaisson, R. E. & Tepper, B. S. (1992). Efficacy of Engineering Controls in Reducing Occupational Exposure to Aerosolized Pentamidine, *Chest*, 102, 1764-6.
- McNiel, E. (2003). Radiation Therapy. In J. M. Dobson & B. D. X. Lascelles, *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*, (2<sup>nd</sup> ed.). (pp. 105, 109). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association.
- Medical Supplies Center (2010). *Protective Wear*. Acedido em Set. 27, 2010, disponível em: <http://www.medicalsuppliescenter.com/detail.php?pid=4659&cid=35>
- Ministério da Saúde (2005). *Manual de Farmácia Hospitalar*. Lisboa: MS.
- Minoia, C., Turci, R., Sottani, C., Schiavi, A., Perbellini, L., Angeleri, S., Draicchio, F. & Apostoli, P. (1998). Application of High Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry in the Environmental and Viological Monitoring of Health Care Personnel Occupationally Exposed to Cyclophosphamide and Ifosfamide, *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 12 (20), 1485-1493.
- Modiano, J. F. & Breen, M. (2007). The Etiology of Cancer. In S. J. Withrow & D. M. Vail, *Small Animal Clinical Oncology*, (4<sup>th</sup> ed.). (pp. 3). St. Louis, Missouri: Saunders.
- National Institute for Occupational Safety and Health (2003). *Understanding Respiratory Protection Against SARS: What is a respirator and what is a NIOSH-approved N-95 respirator?*. Acedido em Set. 13, 2010, disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/nppt/topics/respirators/factsheets/respsars.html>
- National Institute for Occupational Safety and Health (2004a). *Antineoplastic Agents: Occupational Hazards in Hospitals*, Acedido em Jan. 30, 2010, disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-102/pdfs/2004-102.pdf>
- National Institute for Occupational Safety and Health (2004b). *NIOSH ALERT: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings*. Acedido em Jan. 30, 2010, disponível em <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
- Neal, A. D., Wadden, R. A. & Chiou, W. L. (1983). Exposure of Hospital Workers to Airborne Antineoplastic Agents [abstract], *American Journal of Hospital Pharmacy*, 40 (4), 597-601.
- Operational Directives and Information Circulars (2005). *Safe Handling of Cytotoxic Drugs*. Acedido em Set. 28, 2010, disponível em: [http://www.health.wa.gov.au/CircularsNew/circular.cfm?Circ\\_ID=11950#attachments](http://www.health.wa.gov.au/CircularsNew/circular.cfm?Circ_ID=11950#attachments)

- Pethran, A., Schierl, R., Hauff, K., Grimm, C-H., Boos, K-S. & Nowak, D. (2003). Uptake of Antineoplastic Agents in Pharmacy and Hospital Personnel. Part 1: Monitoring of Urinary Concentrations, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 76 (1), 5-10.
- Portaria n.º 209/2004 de 3 de Março. Diário da República n.º 53 – I Série-B. Ministérios da Economia, da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e Pescas, da Saúde e das Cidades, Ordenamento do Território e Ambiente. Lisboa.
- Pyy, L., Sorsa, M. & Hakala, E. (1988). Ambient Monitoring of Cyclophosphamide in Manufacture and Hospitals [abstract], *American Industrial Hygiene Association Journal*, 49 (6), 314-317.
- Rogers, K. S. & Coppoc, G. L. (2001). Chemotherapy of Neoplastic Diseases. In H. R. Adams, *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (8<sup>th</sup> ed.). (1064-65, 1069-70, 1072, 1074, 1078).
- Selevan, S. G., Lindbohm, M-L, Hornung, R. W. & Hemminki, K. (1985). A Study of Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs and Fetal Loss Nurses [abstract], *The New England Journal of Medicine*, 313 (19), 1173-1178.
- Sessink, P. J. M., Anzion, R. B., Van den Broek, P. H. H. & Bos, R. P. (1992a). Detection of Contamination with Antineoplastic Agents in a Hospital Pharmacy Department, *Pharmacy World & Science*, 14, 16-22.
- Sessink, P. J. M., Boer, K. A., Scheefhals, A. P. H., Anzion, R. B. M. & Bos, R. P. (1992b). Occupational Exposure to Antineoplastic Agents at Several Departments in a Hospital: Environmental Contamination and Excretion of Cyclophosphamide and Ifosfamide in Urine of Exposed Workers, *International Archives of Environmental Health*, 64, 105-112.
- Sessink, P.J., Van de Kerkhof, M. C., Anzion, R. B., Noordhoek, J. & Bos, R. P. (1994). Environmental Contamination and Assessment of Exposure to Antineoplastic Agents by Determination of Cyclophosphamide in Urine of Exposed Pharmacy Technicians: Is Skin Absorption an Important Exposure Route? [abstract], *Archives of Environmental Health*, 49 (3), 165-169.
- Shreiber, C., Randon, K., Pethran, A., Schierl, R., Hauff, K., Grimm, C-H., Boos, K-S., & Nowak, D. (2002). Uptake of Antineoplastic Agents in Pharmacy Personnel. Part II: Study of Work-related Risk Factors, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 76, 11-16.
- Skov, T., Maarup, B., Olsen, J., Winthereik, H. & Lynge, E. (1992). Leukaemia and Reproductive Outcome Among Nurses Handling Antineoplastic Drugs [abstract], *British Journal of Industrial Medicine*, 49, 855-861.
- Sotaniemi, E. A., Sutinen, S., Arranto, A. J., Sutinen, S., Sotaniemi, K. A., Lehtola, J. & Pelkonen, R. O. (1983). Liver Damage in Nurses Handling Cytostatic Agents, *Acta Medica Scandinavica*, 214, 181-189.
- Stücker, I., Caillard, J-F., Collin, R., Gout, M., Poyen, D. & Hémon, D. (1990). Risk of Spontaneous Abortion Among Nurses Handling Antineoplastic Drugs, *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 16, 102-7.

- The Royal Children's Hospital Melbourne. *Clinical Guidelines: Cytotoxic Drugs – The Management of*. Acedido em Set. 28, 2010, disponível em:  
[http://www.rch.org.au/rchcpg/index.cfm?doc\\_id=8948#Top](http://www.rch.org.au/rchcpg/index.cfm?doc_id=8948#Top)
- The University of Iowa – Environmental Health and Safety (2009). *Use of Biological Safety Cabinets*. Acedido em Set. 7, 2010, disponível em:  
<https://research.uiowa.edu/ehs/files/documents/biosafety/BSC.pdf>
- Ündeg̃er, Ü., Bas̃aran, N., Kars, A. & Güç, D. (1999). Assessment of DNA Damage in Nurses Handling Antineoplastic Drugs by the Alkaline COMET Assay, *Mutations Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 439, 277-285.
- United States Department of Labor Occupational Safety Health Administration (n. d.). *OSHA Technical Manual*. Acedido em Jan. 30, 2010, disponível em:  
[http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm\\_i/otm\\_i\\_1.html](http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_i/otm_i_1.html)
- Valanis, B., Vollmer, W. M. & Steele, P. (1999). Occupational Exposure to Antineoplastic Agents: Self- Reported Miscarriages and Stillbirths Among Nurses and Pharmacists [abstract], *Journal of Occupational & Environmental Medicine*, 41 (8), 632-638.
- Wick, C., Slawson, M. H., Jorgenson, J. A. & Tyler, L. S. (2003). Using a Closed-System Protective Device to Reduce Personnel Exposure to Antineoplastic Agents [abstract], *American Journal of Health-System Pharmacy*, 60 (22), 2314-2320.
- Wikimedia Commons (2010). *Syringe*. Acedido em Set. 27, 2010, disponível em:  
<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Syringe.jpg>
- Withrow, S. J. & Vail, D. M. (2007). The Biology and Pathogenesis of Cancer. In S. J. Withrow, *Small Animal Clinical Oncology*, (4<sup>th</sup> ed.). (pp. 1-2, 13-17, 19-26). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Withrow, S. J. (2007). Surgical Oncology. In S. J. Withrow & D. M. Vail, *Small Animal Clinical Oncology*, (4<sup>th</sup> ed.). (pp. 157-158). St. Louis, Missouri: Saunders.
- WorkSafe BC (2006). *Part 6 Substance Specific Requirements: Cytotoxic Drugs*. Acedido em Set. 12, 2010, disponível em:  
<http://www2.worksafebc.com/publications/OHSRegulation/Part6.asp#SectionNumber:6.42>.
- WorkSafe Victoria (2003). *WorkSafe Victoria: Handling Cytotoxic Drugs in the Workplace*. Acedido em Jul. 15, 2010, disponível em:  
[http://www.worksafe.vic.gov.au/wps/wcm/connect/25d4c0004071f542a5cdf1fb554c40/handling\\_cytotoxic.pdf?MOD=AJPERES](http://www.worksafe.vic.gov.au/wps/wcm/connect/25d4c0004071f542a5cdf1fb554c40/handling_cytotoxic.pdf?MOD=AJPERES)



## ANEXO I – LISTA DE VERIFICAÇÃO

### Preparação:

- Acesso condicionado a pessoal autorizado.
- Sinalização adequada.
- Operadores com formação prática.
- Operadores com conhecimento dos riscos associados.
- Operadores com conhecimento de actuação em caso de derrame de fármaco citotóxico.
- Operadores com conhecimento de actuação em caso de contacto de fármaco citotóxico com o corpo.
- Câmara de Segurança Biológica (CSB).
- Materiais específicos para citotóxicos (seringas com conexão *Luer-lock*, sistemas fechados, entre outros).
- Manual de operações.
- Equipamento de Protecção Individual (EPI):
  - Bata de quimioterapia;
  - Luvas de quimioterapia;
  - Respirador aprovado;
  - Protecção de calçado;
  - Viseira (sempre que há risco de salpicos).
- Presença de *kit* de derrame.
- Protocolo com o modo de actuação, em caso de derrame, afixado em zona apropriada.
- Evitar a manipulação de formas farmacêuticas de administração oral ou tópica.
- Optar pela manipulação de formas farmacêuticas sólidas em vez de líquidas.
- Evitar a fragmentação de comprimidos.
  - Quando há necessidade de o fazer, realizar no interior de uma CSB.
- Contentores para resíduos de incineração obrigatória. Os quais apresentam:
  - Mecanismos que evitam o contacto com as mãos/luvas do operador.
- Eliminação de todos os materiais contaminados, ou potencialmente contaminados, no interior de contentores de resíduos de incineração obrigatória (incluindo todo o EPI).

**Administração:**

- Acesso condicionado a pessoal autorizado.
- Sinalização adequada.
- Operadores com formação prática.
- Operadores com conhecimento dos riscos associados.
- Operadores com conhecimento de actuação em caso de derrame de fármaco citotóxico.
- Operadores com conhecimento de actuação em caso de contacto de fármaco citotóxico com o corpo.
- Materiais de administração específicos para citotóxicos.
- Manual de operações.
- Equipamento de Protecção Individual (EPI):
  - Bata de quimioterapia;
  - Luvas de quimioterapia;
  - Respirador aprovado;
  - Protecção de calçado;
  - Viseira (sempre que há risco de salpicos).
- Presença de *kit* de derrame.
- Protocolo com o modo de actuação, em caso de derrame, afixado em zona apropriada.
- Contentores para resíduos de incineração obrigatória. Os quais apresentam:
  - Mecanismos que evitam o contacto com as mãos/luvas do operador.
- Local apropriado para a realização da administração.
- Sedação/tranquilização dos pacientes que não se manifestam cooperativos.
- Utilização de métodos de contenção, sempre que necessário.
- Vigilância dos animais (sinais vitais e comportamento).
- Vigilância do local de administração.
- Realização de *flush* com uma solução salina, antes da remoção do cateter.
- Eliminação do sistema acoplado ao cateter e ao saco que continha o fármaco citotóxico administrado (sem desconectar nenhuma das partes).
- Eliminação de todos os materiais contaminados, ou potencialmente contaminados, no interior de contentores de resíduos de incineração obrigatória (incluindo todo o EPI).

**Internamento:**

- Acesso condicionado a pessoal autorizado.
- Sinalização adequada.
- Operadores com formação prática.
- Operadores com conhecimento dos riscos associados.
- Operadores com conhecimento de actuação em caso de derrame de fármaco citotóxico.
- Operadores com conhecimento de actuação em caso de contacto de fármaco citotóxico com o corpo.
- Manual de operações.
- Equipamento de Protecção Individual (EPI):
  - Bata de quimioterapia;
  - Luvas de quimioterapia;
  - Protecção de calçado;
  - Viseira (sempre que há risco de salpicos).
- Contentores para resíduos de incineração obrigatória. Os quais apresentam:
  - Mecanismos que evitam o contacto com as mãos/luvas do operador.
- Materiais de uso exclusivo para os pacientes oncológicos:
  - Boxes.
  - Liteiras.
  - Roupa de cama.
- Manipulação cuidadosa de todos os materiais que contactaram com estes animais.
- Manipulação cuidadosa dos dejectos e secreções corporais dos animais.
- Limpeza adequada das boxes, de acordo com protocolo pré-existente, entre utilizações por diferentes animais.
- Passeio dos animais em locais pouco frequentados por pessoas e outros animais.
- Eliminação de todos os materiais contaminados, ou potencialmente contaminados, no interior de contentores de resíduos de incineração obrigatória (incluindo todo o EPI).

**Armazenamento:**

- Acesso condicionado a pessoal autorizado.
- Sinalização adequada.
- Operadores com formação prática.
- Operadores com conhecimento dos riscos associados.
- Operadores com conhecimento de actuação em caso de derrame de fármaco citotóxico.

- Operadores com conhecimento de actuação em caso de contacto de fármaco citotóxico com o corpo.
- Manual de operações.
- Equipamento de Protecção Individual (EPI):
  - Bata de quimioterapia;
  - Luvas de quimioterapia;
  - Respirador aprovado;
  - Protecção de calçado;
  - Viseira (sempre que há risco de salpicos).
- Presença de *kit* de derrame.
- Protocolo com o modo de actuação, em caso de derrame, afixado em zona apropriada.
- Contentores para resíduos de incineração obrigatória. Os quais apresentam:
  - Mecanismos que evitam o contacto com as mãos/luvas do operador.
- Zona de armazenamento exclusivo de fármacos citotóxicos.
- Armários com características que previnem a queda dos frascos.
- Armários com características que permitem a contenção do derrame.

**Limpeza/eliminação:**

- Operadores com formação prática.
- Operadores com conhecimento dos riscos associados.
- Operadores com conhecimento de actuação em caso de derrame de fármaco citotóxico.
- Operadores com conhecimento de actuação em caso de contacto de fármaco citotóxico com o corpo.
- Manual de operações.
- Documento explicativo dos produtos/substâncias que devem ser empregues.
- Equipamento de Protecção Individual (EPI):
  - Bata de quimioterapia;
  - Luvas de quimioterapia;
  - Viseira (sempre que há risco de salpicos).
- Limpeza das áreas, onde houve manipulação de citotóxicos, antes da ocorrência de outras actividades nesse local.
- Avaliação regular da eficácia da limpeza.
- Lavagem da roupa, que contactou com os pacientes oncológicos, separadamente da restante.
- Lavagem da roupa, que contactou com os pacientes oncológicos, a 70 °C.

- Lavagem da roupa, que contactou com os pacientes oncológicos, pelo menos duas vezes.
- Contrato com uma empresa, devidamente licenciada, responsável pela recolha, transporte e eliminação dos resíduos de incineração obrigatória.

**Informação transmitida aos Proprietários:**

- Conhecimento dos riscos de exposição aos fármacos citotóxicos.
- Passear o animal em locais pouco frequentados por pessoas e outros animais.
- Utilizar luvas para a manipulação dos dejectos e/ou outras secreções corporais do animal.
- Colocar as fezes no interior de um saco de plástico e eliminá-lo no lixo doméstico, ou despejar as fezes no sistema de canalização doméstica.
- Diluir a urina com água.
- Limpar a liteira diariamente.
- Lavar à parte as roupas que contactaram com o animal.
- Lavar com sabão as superfícies onde o animal esteve deitado.
- Utilizar luvas para a manipulação dos comprimidos.
- Armazenar os comprimidos fora do alcance das crianças.
- Evitar o contacto próximo com o animal, durante o período de realização de quimioterapia (sobretudo mulheres grávidas e crianças).

**Equipamento de Protecção Individual (EPI)**

Batas de quimioterapia:

- De algodão.
- Descartáveis.
- Impermeáveis.
- Frente fechada.
- Mangas compridas.
- Punhos elásticos ajustáveis.
- Apertam nas costas.
- Eliminação da bata imediatamente antes de abandonar aquela área.
- Eliminação no contentor de resíduos de incineração obrigatória.

Luvas de quimioterapia:

- Descartáveis.
- Sem pó.
- Dois pares.
- Lavagem das mãos antes de calçar as luvas e após a sua remoção.

- Substituição de ambos os pares de luvas a cada 30 minutos.
- Substituição imediata, de ambos os pares de luvas, sempre que se apresentem danificadas.
- Par de luvas exterior cobre totalmente o punho ajustável da bata.
- Aquando da eliminação do EPI: 1º remover o par de luvas exterior, depois a bata e, por fim, o par de luvas interior.
- Eliminação no contentor de resíduos de incineração obrigatória.

#### Protecção respiratória:

- Respirador aprovado.

#### Protecção calçado:

- Colocado antes da entrada na sala de preparação estéril.
- Removido com as mãos enluvadas, imediatamente antes de o operador sair da sala.
- Eliminado no contentor de resíduos de incineração obrigatória.

#### Protecção dos olhos:

- Protege totalmente os olhos.
- Dotada de protecções laterais (limpeza de derrame).
- Colocada por cima dos óculos de correcção da visão, sempre que necessário.

#### **Kit de derrame**

- Respirador certificado pela *International Organization for Standardization* (ISO).
- Bata de quimioterapia.
- Dois pares de luvas de quimioterapia.
- Óculos de segurança descartáveis.
- Protecção de calçado.
- Máscara N95, ou outra com características superiores.
- Pá descartável.
- Raspador descartável.
- Contentor para materiais cortantes.
- Material absorvente e descartável (compressas de gazes, toalhetes para derrames) em quantidade suficiente.
- Dois sacos de plástico grandes e apropriados para resíduos citotóxicos.
- Agente de descontaminação.
- Aviso de perigo.
- Fita plástica de perigo.
- Contentor para resíduos citotóxicos à prova de vazamento e perfuração.

## ANEXO II – CÂMARA DE SEGURANÇA BIOLÓGICA (CSB)

### CSB Classe I

A câmara de segurança biológica Classe I é desenhada para fornecer protecção apenas ao operador e ao ambiente. Este tipo de câmara não protege o produto da contaminação porque o ar “sujo” da sala entra continuamente, através da zona frontal da câmara, para passar pela zona de trabalho (Interface, 2009b).

Como unidade de contenção parcial, a câmara de Classe I é adequada à realização de trabalhos que envolvam agentes de risco baixo ou moderado, onde existe uma necessidade de contenção, mas não de protecção do produto (Interface, 2009b).

Ao contrário das *hottes* convencionais, o filtro HEPA das câmaras de Classe I protege o ambiente ao filtrar o ar anteriormente à sua eliminação por exaustão (Interface, 2009b).

A protecção do operador é possível pelo movimento constante do ar para o interior da câmara e longe do operador (Interface, 2009b).

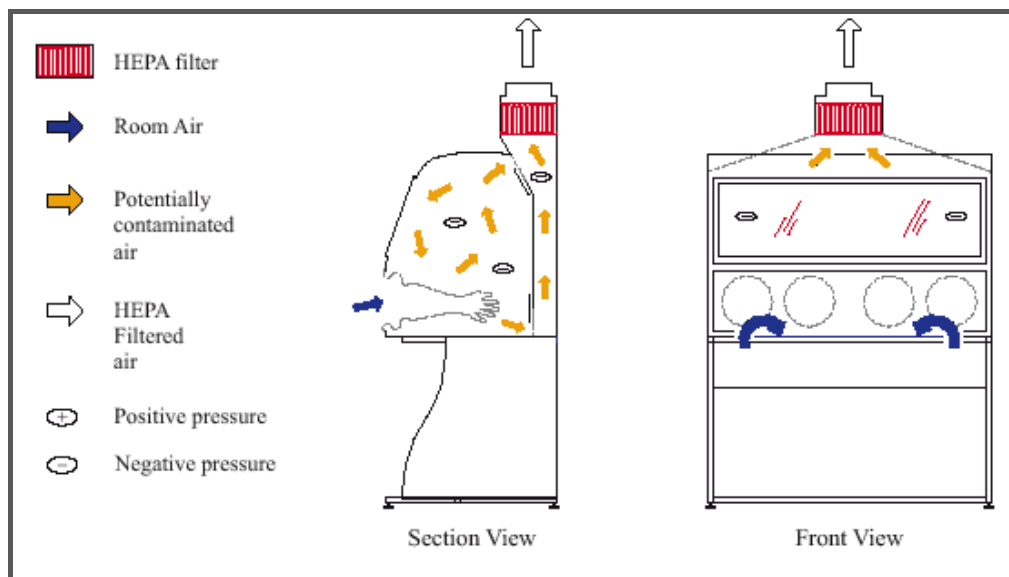


Ilustração 1 – CSB Classe I (adaptado de Public Health Agency of Canada PHAC, 2005).

### CBS Classe II

Uma câmara de Classe II deve cumprir os requisitos necessários à protecção do produto, do operador e do ambiente (Interface, 2009b).

Em geral, as câmaras são classificadas pelo método através do qual certos volumes de ar são recirculados ou eliminados por exaustão (Interface, 2009b).

As câmaras de segurança biológica de Classe II possuem três características chave (Interface, 2009b):

- Uma abertura de acesso frontal com um fluxo cuidadosamente contínuo para o interior da câmara;

- Um fluxo de ar que é filtrado por um filtro HEPA, vertical e unidireccional (em direcção à câmara);
- Ar filtrado (por um filtro HEPA) que é eliminado por exaustão para a sala onde se encontra a câmara; ou eliminado por exaustão através de um sistema de exaustão específico das instalações.

O fluxo de ar vertical e unidireccional, assim como a abertura de acesso frontal são características comuns à maioria das câmaras desta Classe. No entanto, uma vez que os vários *designs* de Classe II permitem diferentes padrões de fluxo de ar, velocidades, posição do filtro HEPA, taxas de ventilação e métodos de exaustão, torna-se necessária uma subclassificação de tipos, para diferenciar os vários *designs* das câmaras de Classe II (Interface, 2009b).

#### Câmaras Classe II Tipo A:

São câmaras que mantêm uma velocidade média mínima de fluxo de entrada de 0,4 m/s, através da abertura de acesso à área de trabalho (Interface, 2009a). O ar filtrado por um filtro HEPA entra de cima para baixo, proveniente de um sistema de ventilação. Após a passagem pelo filtro HEPA, o ar de exaustão pode sair para a sala ou para o exterior através de um sistema de exaustão com conexão tipo *canopy*. O ar que passa pelo filtro HEPA, direccionado para o topo da câmara é uma mistura de ar recirculado e de ar que entra de novo, num *plenum* comum (Interface, 2009b). Estas câmaras recirculam 70% do ar (Interface, 2009a), fazendo exaustão de apenas 30% do ar filtrado, por um filtro HEPA, para a sala ou para um sistema de exaustão exterior (BCCA, 2009a).

As câmaras do tipo A são indicadas para trabalhar com agentes biológicos de nível 1, 2 e 3, na ausência de produtos químicos tóxicos, voláteis e radionucleótidos voláteis (Interface, 2009a).

Dentro desta classe existem ainda os Tipos A1 e A2 (Interface, 2009b).

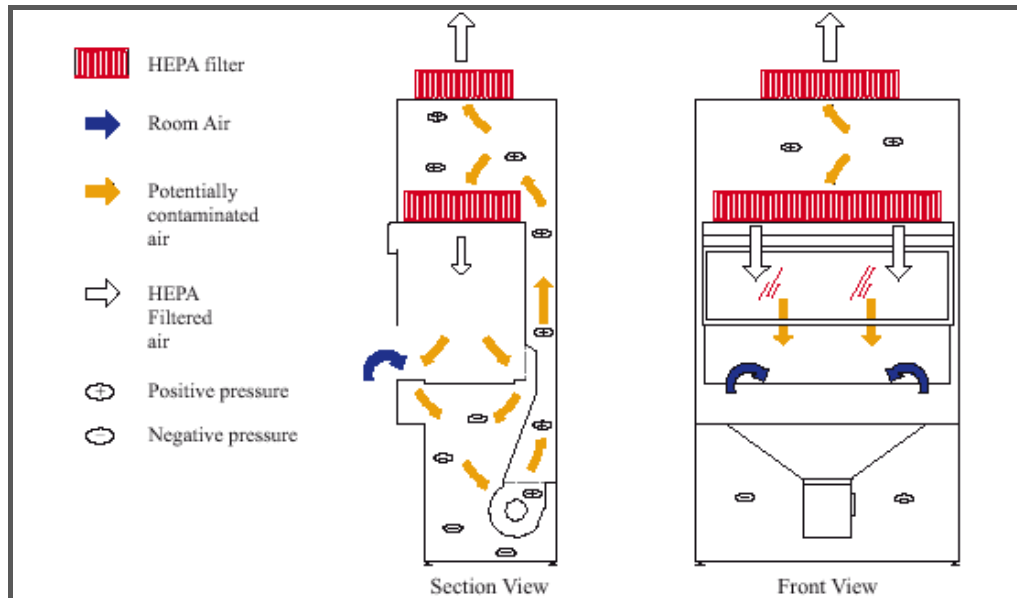


Ilustração 2 – CSB Classe II Tipo A1 (adaptado de PHAC, 2005).

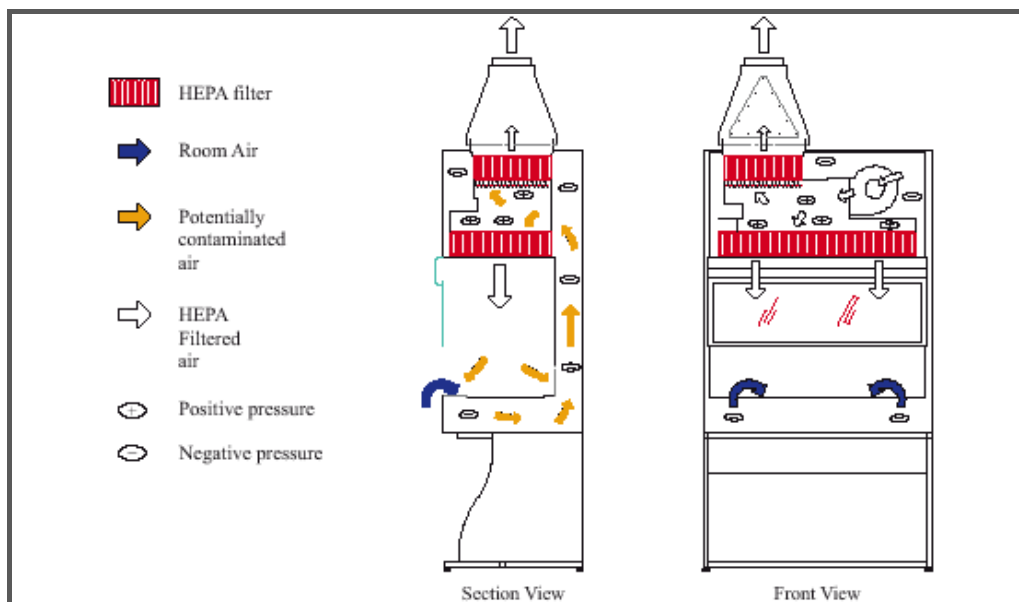


Ilustração 3 – CSB Classe II Tipo A2 (adaptado de PHAC, 2005).

### Câmaras Classe II Tipo B:

Neste tipo de câmaras não há recirculação de ar, ao contrário do que acontece nas câmaras de Classe I (Interface, 2009).

#### Tipo B1:

As câmaras Classe II Tipo B1 mantêm uma velocidade média mínima de fluxo de entrada igual a 0,5 m/s, através da abertura de acesso à área de trabalho (interface, 2009b).

Estas CSB fazem a exaustão de aproximadamente 60% do ar, através de um filtro de exaustão HEPA; os restantes 40% do ar são recirculados para a área de trabalho, através do filtro HEPA de fornecimento de ar para a câmara (Interface, 2009b).

O fluxo de ar descendente que passa pelo filtro HEPA contém ar recirculado não contaminado. A maior parte do ar contaminado é eliminada por exaustão, através de uma conduta de exaustão para o exterior, após passagem por um filtro HEPA. Todas as condutas e plenos biologicamente contaminados estão sob pressão negativa ou rodeados por condutas ou plenos com pressão negativa. As câmaras Tipo B1 têm que ter uma conexão rígida para o sistema de exaustão (Interface, 2009b).

Este tipo de câmaras oferece protecção máxima ao operador e à área de trabalho, se a fonte de vapor estiver o mais próximo possível da parte de trás da câmara; e oferece protecção do ambiente se a exaustão for feita através de um sistema com tratamento (Interface, 2009b).

As câmaras do tipo B1 são indicadas para trabalhar com agentes biológicos de nível 1, 2 e 3, e com produtos químicos tóxicos/voláteis (Interface, 2009a). A preparação dos fármacos citotóxicos deve ocorrer, pelo menos, em CSB deste tipo (BCCA, 2009a).

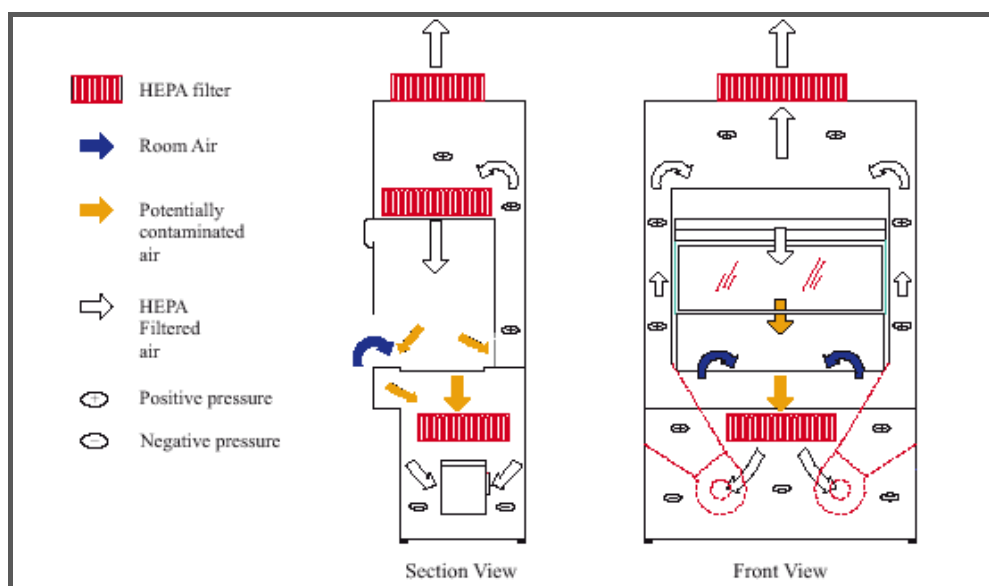


Ilustração 4 – CSB Classe II Tipo B1 (adaptado de PHAC, 2005).

### Tipo B2:

Estas câmaras mantêm uma velocidade média mínima de fluxo de entrada igual a 0,5 m/s, através da abertura de acesso à área de trabalho (Interface, 2009a).

Nas CSB Classe II Tipo B2 verifica-se a exaustão (total) do ar potencialmente contaminado, não havendo qualquer (0%) recirculação do ar filtrado para a superfície ou sala de trabalho (Interface, 2009b).

O ar filtrado pelo filtro HEPA, que se move verticalmente em direcção à superfície de trabalho, juntamente com o ar da sala aspirado através da grelha frontal produz uma espécie de “cortina de ar” que previne a entrada ou saída de partículas pela abertura frontal

da CSB. A penetração desta “cortina” pelos braços do operador, embora inevitável, diminuí a função óptima da “cortina de ar” (ASHP, 1990).

Todos os plenos e condutas estão sob pressão negativa, e todas as condutas contaminadas estão sob pressão negativa, ou rodeadas por condutas ou plenos com pressão negativa e de exaustão directa (Interface, 2009b).

Estas câmaras oferecem protecção ao operador, e ainda ao ambiente se a exaustão for feita através de um sistema com tratamento. As câmaras do tipo B2 são indicadas para trabalhar com agentes biológicos de nível 1, 2 e 3, e com produtos químicos tóxicos/voláteis (Interface, 2009a).

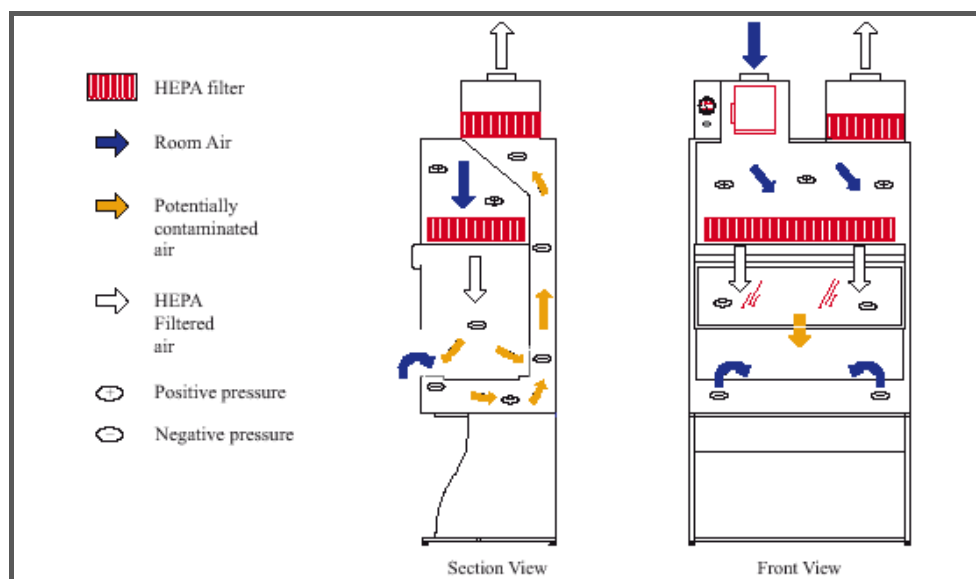


Ilustração 5 – CSB Classe II Tipo B2 (adaptado de PHAC, 2005).

### Câmara Classe III

Permite a protecção máxima do operador, do produto e do ambiente. Consiste numa câmara hermeticamente fechada e com vidros blindados. O trabalho realiza-se através de luvas de borracha, com mangas compridas, que estão acopladas à câmara. O ar da sala entra pelo topo da cabine e passa através de um filtro HEPA. O fluxo de ar é mantido graças a um sistema de exaustão, exterior à câmara, que a mantém sob pressão negativa. O ar usado passa duas vezes por um filtro HEPA ou então passa através de um filtro HEPA e por um incinerador de ar antes de ser expelido para o sistema de exaustão exterior (BCCA, 2009a).

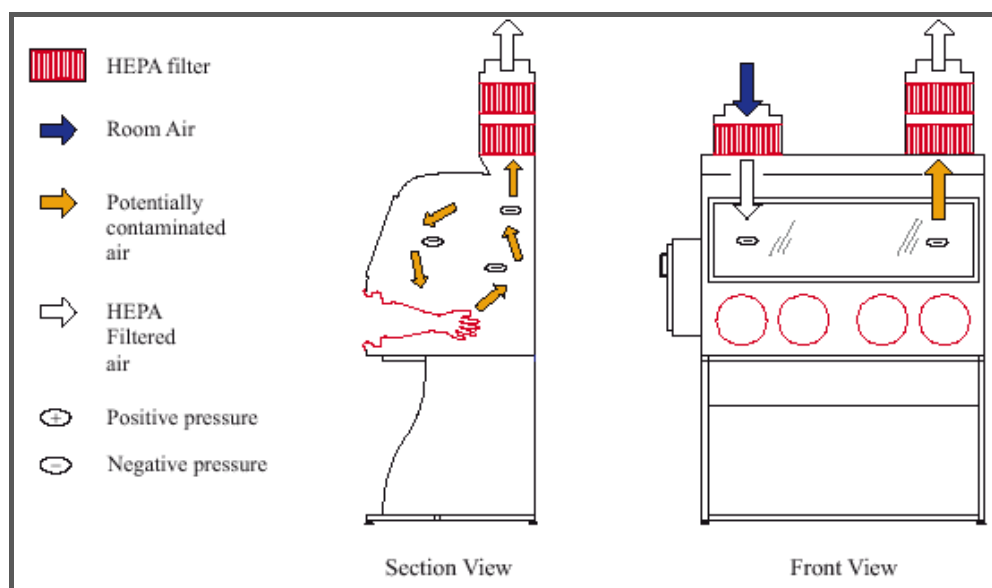


Ilustração 6 – CSB Classe III (adaptado de PHAC, 2005).

### Monitorização da CSB

Para a segurança do doente e do próprio operador, a preparação de citotóxicos não deve ser realizada em CSB que não estejam a funcionar de acordo com as especificações do fabricante. Devem ser elaborados e afixados os procedimentos a que os trabalhadores devem obedecer, em caso de algum dos dispositivos indicar que a CSB não está a funcionar correctamente ou em caso de falha energética, de forma a garantir a segurança dos trabalhadores e do ambiente, e ainda a assepsia do produto (se possível) (BCCA, 2009a).

No momento da instalação, as câmaras de segurança biológica têm de ser testadas e certificadas por técnicos devidamente qualificados. A testagem deve englobar a integridade dos filtros HEPA, a velocidade dos fluxos de ar na área de trabalho e de abastecimento, os padrões do fluxo de fumo, e a integridade das superfícies externas da câmara e das caixas de filtros (ASHP, 1990). O certificado de funcionamento da CSB deve ser renovado de 6 em 6 meses, e sempre que a câmara sofrer alguma alteração, reparação ou mudança de local. O técnico deve ser informado de que a câmara pode estar contaminada com agentes citotóxicos, e deve utilizar EPI sempre que executar as tarefas de testagem, certificação ou manutenção da CSB (ASHP, 1990; NIOSH, 2004b).

A realização das operações de testagem, certificação ou manutenção, pode implicar o desligamento da CSB, nesse caso todo o interior da câmara deve ser previamente descontaminado com uma solução detergente aquosa alcalina, seguida de água estéril para injectáveis e finalmente por álcool a 70% (ASHP, 1990; NIOSH, 2004). Após a descontaminação da CSB, tanto o ventilador interno como o exaustor externo, podem ser desligados. Sempre que a CSB estiver inoperacional durante algum tempo ou houver alteração da sua localização, deve ser selada com um plástico (ASHP 1990).

Os filtros HEPA devem ser mudados sempre que estiverem demasiado sobrecarregados com partículas, não sendo capazes de manter um fluxo de ar suficiente, ou quando estão evidentemente contaminados devido a um erro técnico que permite a introdução de vapores/aerossóis na zona limpa do filtro HEPA (ASHP, 1990). Apenas os trabalhadores devidamente certificados, e informados acerca da natureza perigosa das substâncias preparadas no interior da CSB, podem realizar a substituição dos filtros HEPA (ASHP, 1990; NIOSH, 2004). Antes de proceder à substituição do filtro, o técnico deve ser consultado de forma a encontrar uma solução aceitável, tanto para o procedimento de substituição do filtro HEPA como para a sua posterior eliminação (ASHP, 1990). Deve ser usado EPI durante a substituição dos filtros, e os filtros contaminados devem ser eliminados juntamente com os resíduos citotóxicos (ASHP, 2006).

#### Limpeza e desinfectação da CSB

Para manter as superfícies interiores da CSB tão limpas quanto possível, estas devem ser limpas e desinfectadas no início de cada dia de trabalho, após cada preparação (ISOPP, 2007; CSHP, 2003-4 citados por BCCA, 2009a), no início de cada sessão de trabalho e no fim da preparação dos compostos (BCCA, 2009a).

Para facilitar a limpeza dos derrames no interior da CSB, é permitida a presença de sacos do lixo de plástico e descartáveis. No entanto, a presença destes sacos está associada a alguns problemas, pois permite a introdução de partículas no ambiente de trabalho, fornece pouca estabilidade aos frascos dos fármacos, sobretudo quando o saco do lixo fica humedecido, diminui a visibilidade dos derrames, e acrescenta ao ambiente de trabalho mais objectos descartáveis contaminados. Se estes sacos estiverem presentes na CSB devem ser mudados frequentemente e sempre que se apresentarem evidentemente contaminados (ASHP, 1990).

#### Descontaminação da CSB

Entende-se por descontaminação a remoção física dos agentes citotóxicos a partir de uma superfície não descartável (CSB) para uma superfície descartável (toalhetes ou gazes), ou a inactivação química destas substâncias presentes numa determinada superfície (ASHP, 2006). O BCCA (2009a) recomenda a remoção física, uma vez que não está disponível qualquer produto não tóxico capaz de desactivar todos os fármacos citotóxicos. A remoção física é realizada com o auxílio de um agente de limpeza, o qual deve ser seleccionado tendo em conta algumas características, nomeadamente apresentar um valor de pH próximo do valor do sabão e ainda ser apropriado para o aço inoxidável. Os agentes de limpeza derivados do amónio quaternário devem ser utilizados com alguma precaução, pois podem ser perigosos para os humanos e ainda originar a formação de vapores nas câmaras com

recirculação de ar. Deve prestar-se igual atenção à utilização de agentes de limpeza aplicados sob a forma de spray no interior da CSB, pois esta acção pode interromper o fluxo de ar protector, bem como danificar o filtro HEPA, e ainda representar um risco de incêndio e explosão (ASHP, 1990). A remoção física é conseguida através da limpeza das superfícies não descartáveis, com toalhetes descartáveis embebidos numa solução detergente aquosa alcalina, seguida da limpeza com água para remover os resíduos de sabão e, no fim, álcool para desinfetar (ASHP, 2006). Durante o processo de descontaminação o operador deve usar EPI, nomeadamente uma bata descartável com a frente fechada, dois pares de luvas descartáveis, óculos de segurança, touca e um respirador descartável, uma vez que o vidro protector da cabine pode estar levantado. Apenas os indivíduos que participam no processo de descontaminação têm permissão para permanecerem na sala de preparação estéril ou na área da CSB, esta medida visa a protecção dos restantes trabalhadores evitando a sua exposição aos fármacos citotóxicos (USP, 2007 citado por BCCA, 2009a). O vidro frontal da CSB deve ser levantado e o fluxo de ar protector, que circula no interior da câmara, deve ser desligado por um período de tempo prolongado, permitindo a expulsão de partículas citotóxicas durante o processo de descontaminação. No exterior da porta da sala de preparação estéril, deve ser colocado um aviso com a indicação “NÃO ENTRAR – Limpeza/Descontaminação da CSB”, de forma a garantir que os restantes trabalhadores são informados de que está em curso o processo de descontaminação (BCCA, 2009a). As partes removíveis da CSB devem ser descontaminadas dentro da área de contenção, e não devem ser retiradas do interior da câmara. A descontaminação da CSB deve realizar-se pelo menos, uma vez por semana; e ainda em caso de derrame no seu interior (ASHP, 1990), antes da preparação de um fármaco não citotóxico e de administração parenteral (nas situações em que a CSB é utilizada tanto para a preparação de fármacos citotóxicos como de não citotóxicos de administração IV) (ISOPP, 2007 citado por BCCA, 2009a), e ainda antes de desligar a CSB para manutenção ou certificação (ASHP, 1990). Após a descontaminação, a CSB deve ser purificada durante, pelo menos, 30 minutos antes da preparação de compostos de administração IV (ISOPP, 2007 citado por BCCA, 2009a).

A CSB deve ser submetida a uma descontaminação completa se, anteriormente à sua utilização para a preparação de fármacos citotóxicos, foi utilizada para a elaboração de compostos biológicos. Nesta situação, os filtros HEPA devem ser substituídos e a câmara deve ser testada, de forma a determinar se obedece a todos os requisitos necessários à composição segura de agentes citotóxicos. Se ocorrer a situação inversa, a CSB deve ser submetida a descontaminação (como já foi descrito anteriormente), selagem e transporte cuidadoso até à sua nova localização, antes dos filtros HEPA serem substituídos. A CSB deve ser certificada assim que se encontrar no seu novo local (ASHP, 1990).

### **Câmaras de Fluxo Laminar Horizontal**

As câmaras de fluxo laminar horizontal estão completamente contra-indicadas para a manipulação dos citotóxicos, pois não proporcionam protecção ao operador ou ao ambiente envolvente (Interface, 2009b). Verifica-se que o ar limpo circula da parte de trás para a parte da frente da câmara, afastando as partículas e os organismos do fármaco que está ser preparado, arrastando-os na direcção do operador (ASHP, 1990; ASHP, 2006).

Não permitem a contenção adequada dos aerossóis gerados pelo procedimento do trabalho, ficando o operador exposto a essas substâncias (Interface, 2009b).

Embora não exista nenhum equipamento especificamente desenhado para a manipulação segura dos fármacos citotóxicos enquanto produtos estéreis, as câmaras de fluxo laminar vertical de Classe II (CSB Classe II) têm sido adoptadas para o desempenho dessa função.

No entanto, estas câmaras biológicas foram desenhadas para a manipulação de agentes infecciosos, e não de químicos citotóxicos. Como tal, tanto o comprador como o operador devem compreender as limitações deste equipamento (ASHP, 1990).



### ANEXO III – SINALIZAÇÃO DOS AGENTES CITOTÓXICOS



Ilustração 7 – Sinalização da presença de fármacos citotóxicos. Corresponde a um símbolo roxo contendo uma célula em divisão (telófase tardia) (adaptada de The Royal Children's Hospital Melbourne).



Ilustração 8 – Sinalização da presença de resíduos citotóxicos (adaptada de Operational Directives and Information Circulars, 2005).

### Equipamento de Protecção Individual

#### Respiradores

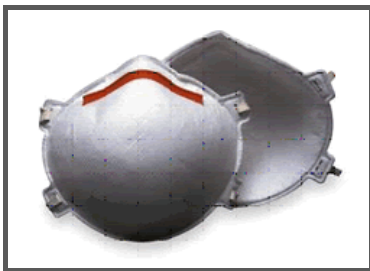


Ilustração 9 – Respirador N95 (adaptado de NIOSH, 2003).

### Batas de quimioterapia



Ilustração 10 – Batas de quimioterapia Foliodress® Protect Reinforced Gown (adaptado de HARTMANN).

### Luvas de quimioterapia



Ilustração 11 – Luvas de quimioterapia sem látex (adaptado de CODIVIEN, 2010).

### Óculos de segurança

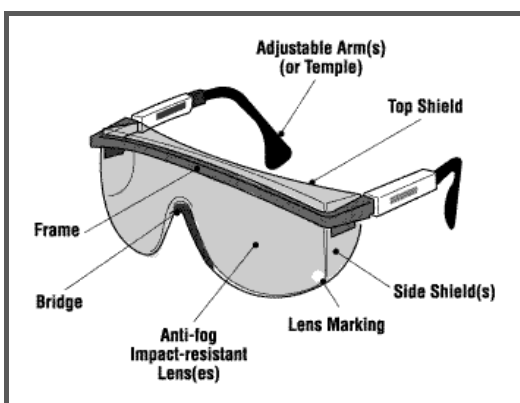


Ilustração 12 – Óculos de segurança (adaptado de Clean Room Garments, 2010).

## ANEXO IV – EQUIPAMENTOS UTILIZADOS PARA A PREPARAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO DOS CITOTÓXICOS

### Seringas



Ilustração 13 – Seringa com conexão *Luer-lock* (adaptado de Wikimedia Commons, 2010).

### Spikes



Ilustração 14 – Modelo *Chemo Mini-Spike Plus® V* da B.BRAUN, que consiste num *spike* com filtro (adaptado de B.BRAUN, 2010).



Ilustração 15 – Modelo *Chemoprotect Spike* da CODAN, que corresponde a um *spike* com filtro (adaptado de CODAN, 2010b).

## Conectores para seringas

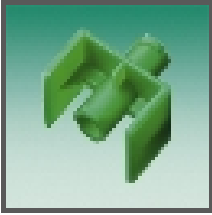


Ilustração 16 – Permite a conexão segura entre duas seringas (adaptado de B.BRAUN, 2010).

## Sistemas de infusão



Ilustração 17 – Sistema de infusão fechado Cyto-Ad Z<sup>®</sup> (adaptado de CODAN, 2010).



Ilustração 18 – Sistemas de infusão fechados *Cyto-Set<sup>®</sup>/Cyto-Set<sup>®</sup> Infusomat/Cyto-Set<sup>®</sup> Infusion* (adaptado de B.BRAUN, 2010a).

## ANEXO V – ESTAÇÕES DE SEGURANÇA

Estações de lavagem ocular:

A água da torneira não é aconselhada para a lavagem dos olhos, pois pode ocorrer ferimento resultante da pressão da água (ISOPP, 2007; CCOHS, 2005 citados por BCCA, 2009a).

Também podem ser utilizados lavatórios que têm acoplado uma estação de lavagem ocular. A utilização destes equipamentos faz-se da seguinte forma (BCCA, 2009a):

- 1) Empurrar a alavanca para que haja saída de água;
- 2) Com os dedos, polegar e indicador de cada mão, afastar a(s) pálpebra(s) permitindo a entrada de água no(s) olho(s);
- 3) Mover o(s) olho(s) para cima-baixo-esquerda-direita durante, pelo menos 15 minutos;
- 4) Procurar aconselhamento médico o mais depressa possível;
- 5) Registrar qual o fármaco citotóxico envolvido, bem como a quantidade de fármaco a que o(s) olho(s) foi exposto;
- 6) Preencher o formulário de acidente/lesão e um formulário de ocorrência.

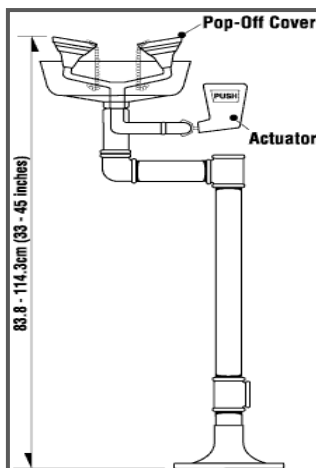


Ilustração 19 – Estação de lavagem ocular (adaptado de CCOHS, 2010b).

Existem alternativas a este tipo de lavatório, como é o caso das estações portáteis que correspondem a um saco de administração intravenosa com 0,9% de solução de NaCl, ou a garrafas de irrigação contendo água ou solução salina normal, com um tubo adequado (ASHP, 1990). Este meios de emergência portáteis podem ser colocados perto das potenciais fontes de perigo ou levados até ao trabalhador contaminado (BCCA, 2009a).

Chuveiros de emergência:

Os chuveiros de emergência são desenhados para molhar a cabeça e o corpo do operador. Estes chuveiros não devem ser utilizados para molhar os olhos devido à elevada pressão da corrente de água, a qual pode ferir os olhos do indivíduo (CCOHS, 2005 citado por BCCA, 2009a).

Toda a zona do corpo, com evidência ou suspeita de contaminação, deve ser lavada por um período mínimo de 15 minutos, o qual pode ser alargado até aos 60 minutos. A temperatura da água deve ser tal que permita ao operador suportar o fluxo de água durante o período adequado (CCOHS, 2005 citado por BCCA, 2009a). Devem ser disponibilizadas uma toalha

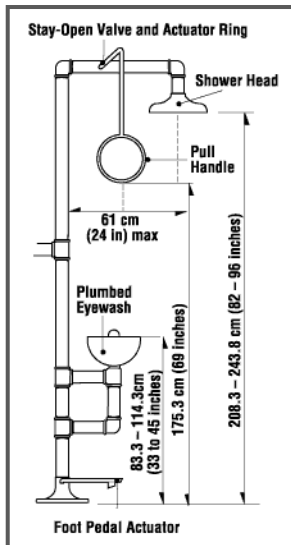


Ilustração 20 – Chuveiro de emergência

(adaptado de CCOHS, 2010a).

e uma bata para que o operador possa se secar e substituir a respectiva roupa contaminada, a qual deve ser eliminada (sendo considerada como resíduo citotóxico) ou isolada e correctamente etiquetada, para que seja lavada de acordo com as directivas de segurança (BCCA, 2009a).

Quando a área do chuveiro de segurança for projectada, devem ser consideradas as condições necessárias para a drenagem adequada da água, possivelmente contaminada (BCCA, 2009a).

Manutenção das estações de segurança:

A inspecção e a verificação do estado de funcionamento (se está operacional ou não), tanto do chuveiro de emergência como do lavatório (com estação de lavagem ocular acoplada), devem ser realizadas e registadas, semanalmente, por um trabalhador (CCOHS, 2005 citado por BCCA, 2009a). A verificação semanal irá garantir que existe um fluxo de água disponível bem como irá ajudar a limpar a linha de fornecimento de possíveis sedimentos que aí se encontrem, e ainda irá minimizar a contaminação microbiana resultante de águas estagnadas (BCCA, 2009a).

Recomenda-se também a realização anual de uma inspecção completa a estes equipamentos (CCOHS, 2005 citado por BCCA, 2009a).

O equipamento portátil de lavagem ocular deve ser inspecionado e mantido de acordo com as recomendações do fabricante (CCOHS, 2005 citado por BCCA, 2009a). Deve-se ter em atenção ao prazo de validade da solução presente no equipamento portátil de lavagem ocular, de forma a evitar o crescimento de bactérias e/ou fungos (BCCA, 2009a).

## ANEXO VI – GESTÃO DOS DERRAMES DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS

### I. Contaminação do Pessoal

No caso da ocorrência de derrame que causou ou suspeita-se ter causado contaminação dos trabalhadores, quer como resultado do próprio derrame quer como resultado da limpeza do derrame, devem ser postos em prática os seguintes procedimentos (BCCA, 2009b):

1. Remover de imediato o EPI ou a roupa vestida, e de seguida proceder à sua eliminação ou etiquetagem para posterior lavagem, de acordo com as directivas locais.
2. Limpar de imediato a pele afectada com água e sabão. Utilizar o chuveiro se necessário.
3. Em caso de exposição ocular, enxaguar gentilmente os olhos afectados numa estação de lavagem ocular, ou com água ou solução isotónica destinada a este efeito, durante 15 minutos. Manter os olhos abertos, com o auxílio do polegar e indicador, e olhar directamente para a corrente de água. Não é aconselhado esfregar os olhos.
4. Obter cuidados médicos de acordo com as directivas locais.
5. O empregador deve registar a exposição nos registos de exposição do trabalhador.
6. O trabalhador deve informar o seu médico de família da ocorrência de exposição.
7. Reportar o incidente ao *Patient Safety Learning System*.

### II. Limpeza de derrames que ocorrem no interior da CSB (BCCA, 2009b)

1. Cessar as actividades de preparação.
2. Informar o supervisor de que ocorreu um derrame.
3. Em caso de contaminação de trabalhador(es) seguir as directivas citadas anteriormente para a Contaminação do Pessoal. Este procedimento deve verificar-se antes dos procedimentos de limpeza do derrame.
4. Limitar os movimentos na proximidade da CSB para garantir uma boa ventilação da câmara, e minimizar o risco de dispersão dos contaminantes para o ar, ou seja, evitar o movimento de ar a partir da abertura frontal da CSB para dentro da sala.
5. Se as luvas exteriores ficarem contaminadas pelo derrame, devem ser removidas imediatamente no interior da CSB, e depositadas no contentor dos resíduos dentro da câmara. De seguida, retirar os braços do interior da CSB e calçar novo par de luvas exteriores antes de continuar com os procedimentos futuros.
6. Obter o *kit* de derrame;
7. Vestir o EPI adicional, necessário para a limpeza do derrame (como é o caso da máscara respiratória).

8. Utilizar os componentes do *kit* de derrame, de forma apropriada, para limpar o derrame no interior da CSB. Os líquidos devem ser contidos através do material absorvente (compressas de gaze, compressas de controlo do derrame, etc.); os sólidos devem ser enxaguados com material absorvente humedecido de maneira a limitar a sua dispersão.
  9. Todos os fragmentos de vidro devem ser apanhados com o auxílio da pá (as mãos nunca devem ser utilizadas) e colocados no interior do contentor destinado ao material cortante. No final o contentor deve ser colocado no interior de um saco destinado a lixo citotóxico, juntamente com os resíduos citotóxicos.
  10. A área do derrame deve ser descontaminada através de uma limpeza, repetida três vezes, com uma solução de detergente básico (pH 8-9) seguida por água (do seguinte modo: detergente-água-detergente-água-detergente-água).
  11. Se o filtro HEPA ficar contaminado, a CSB deve ser mantida em funcionamento e rotulada como contaminada, até que o filtro possa ser trocado e eliminado de forma apropriada por pessoal treinado e devidamente equipado com EPI.
  12. Todos os materiais de limpeza devem ser depositados em contentores selados, antes de serem removidos do interior da CSB, e por fim dispostos no interior de um contentor rígido e fechado, etiquetado como resíduo citotóxico. No fim do trabalho todo o EPI, utilizado para limpar o derrame, deve ser eliminado da mesma forma. Os contentores devem ser eliminados de forma apropriada, de acordo com as leis municipais e/ou nacionais.
  13. Após um episódio de derrame no interior da CSB, a câmara tem de ser submetida a um processo de descontaminação de todas as suas superfícies após a limpeza do derrame. Antes da descontaminação, deve-se deixar a CSB a purificar durante cerca de 5 minutos. Após a descontaminação, as condições de assepsia devem ser restabelecidas através da limpeza com desinfetante (álcool a 70%) e da circulação de ar durante cerca de 30 minutos, antes de ser novamente utilizada para a preparação de compostos.
  14. Lavar as mãos com sabão e água, após a limpeza do derrame.
  15. Reportar o incidente ao *Patient Safety Learning System*.
  16. Documentar o incidente nos registos de exposição dos trabalhadores envolvidos no derrame e/ou na sua limpeza.
  17. Repor de imediato todos os itens usados, após a limpeza, na estação do *kit* de derrame.
- III. Limpeza de derrames que ocorrem no exterior da CSB e que podem ser razoavelmente contidos e limpas no CAMV/hospital (BCCA, 2009b):

1. Isolar a área e alertar todos os indivíduos presentes, de forma a prevenir a dispersão do derrame.
2. Restringir, de forma sensata, o número de pessoas envolvidas na limpeza. Não é recomendado que se trabalhe sozinho.
3. Informar o supervisor de que ocorreu um derrame.
4. Se ocorrer contaminação do pessoal, ou houver suspeita de tal ter acontecido, seguir as directivas citadas anteriormente para a Contaminação do Pessoal. Este procedimento deve ser anterior aos procedimentos de limpeza do derrame.
5. Obter o *kit* de derrame.
6. Vestir o EPI apropriado para a limpeza do derrame.
7. Limitar a dispersão do derrame através da utilização de folhas absorventes ou compressas para o controlo de derrames. Se houver envolvimento de pó devem ser usados panos ou toalhas húmidas.
8. Evitar a formação de aerossóis e a dispersão de pó ou líquido derramado.
9. Utilizar os componentes do *kit* de derrame, de forma apropriada, para limpar o derrame. Os líquidos devem ser contidos através do material absorvente (compressas de gaze, compressas de controlo do derrame, etc.); os sólidos devem ser enxaguados com material absorvente humedecido de maneira a limitar a sua dispersão.
10. Todos os fragmentos de vidro devem ser apanhados com o auxílio da pá (as mãos nunca devem ser utilizadas) e colocados no interior do contentor destinado ao material cortante. No final o contentor deve ser colocado no interior de um saco destinado a lixo citotóxico, juntamente com os resíduos citotóxicos.
11. A área do derrame deve ser descontaminada através de uma limpeza, repetida três vezes, com uma solução de detergente básico (pH 8-9) seguida por água (do seguinte modo: detergente-água-detergente-água-detergente-água). Este procedimento deve ser realizado por alguém da equipa de farmácia, internamento ou limpeza – consoante as directivas do local.
12. Todos os materiais de limpeza devem ser depositados em contentores selados, e por fim dispostos no interior de um contentor rígido e fechado, etiquetado como resíduo citotóxico. No fim do trabalho todo o EPI, utilizado para limpar o derrame, deve ser eliminado da mesma forma. Os contentores devem ser eliminados de forma apropriada, de acordo com as leis municipais e/ou nacionais.
13. A roupa da cama deve ser eliminada normalmente e qualquer roupa suja do paciente deve ser colocada no interior de um saco de plástico para ser levada para casa do paciente, onde deverá ser lavada (excepto lavagem a seco).
14. Lavar as mãos com sabão e água, após a limpeza do derrame.

15. Reportar o incidente ao *Patient Safety Learning System*.
  16. Documentar o incidente nos registos de exposição dos trabalhadores envolvidos no derrame e/ou na sua limpeza.
  17. Repor de imediato todos os itens usados, após a limpeza, na estação do *kit* de derrame.
- IV. Limpeza de derrames que ocorrem no exterior da CSB e que apresentam uma dimensão que ultrapassa a capacidade do CAMV/hospital para fazer a devida contenção e limpeza (BCCA, 2009b):
1. Alertar todos os indivíduos presentes na área do derrame, de forma a prevenir a sua dispersão e de seguida proceder ao seu isolamento, para prevenir a exposição dos trabalhadores aos fármacos citotóxicos;
  2. Evitar a formação de aerossóis e a dispersão do pó ou líquido derramado;
  3. Informar o supervisor da ocorrência de derrame;
  4. Se ocorreu contaminação do pessoal, ou há suspeita de tal ter acontecido, seguir as directivas citadas anteriormente para a Contaminação do Pessoal. Este procedimento deve ser anterior aos procedimentos de limpeza do derrame.
  5. O supervisor deve, após confirmar a dimensão do derrame, chamar a equipa externa responsável por limpeza de materiais citotóxicos, de acordo com as directivas do local.
  6. Os indivíduos, relacionados com o derrame, devem permanecer disponíveis para a equipa externa, fornecendo detalhes acerca do tipo de fármaco derramado, bem como a sua quantidade, circunstâncias e extensão da contaminação.
  7. Reportar o incidente ao *Patient Safety Learning System*.
  8. Documentar o incidente nos registos de exposição dos trabalhadores envolvidos no derrame e/ou na sua limpeza.
  9. Repor de imediato todos os itens usados após a limpeza na estação do *kit* de derrame.

**ANEXO VII – QUESTIONÁRIO**

1. O seu local de trabalho corresponde a:

- Centro de Atendimento Médico-Veterinário (CAMV)  
 Hospital Veterinário

2. No CAMV/hospital é realizada a administração de citotóxicos?

- Sim.  
 Não. Muito obrigada pela sua disponibilidade, o questionário termina aqui.

3. Quem realiza a preparação e/ou administração dos citotóxicos?

- Qualquer pessoa.  
 Apenas pessoas com a formação adequada.

4. As pessoas responsáveis pela preparação e/ou administração dos citotóxicos estão informadas acerca dos respectivos riscos e sabem como actuar em caso de derrame ou contacto com o corpo, nomeadamente com os olhos e/ou pele?

- Sim.  
 Não.

5. Existe um kit anti-derrame em todos os espaços onde estão presentes citotóxicos?

- Sim.  
 Não.

6. No CAMV/hospital existe um documento que explica qual o procedimento a realizar em caso de derrame e/ou contacto entre um fármaco citotóxico e o corpo, nomeadamente olhos e/ou pele?

- Sim.  
 Não.

7. Todas as áreas onde existem fármacos citotóxicos estão devidamente assinaladas?

- Sim.  
 Não.

8. No CAMV /hospital existem zonas reservadas exclusivamente à preparação e/ou administração dos fármacos citotóxicos, com acesso condicionado a pessoal autorizado?

- Sim.  
 Não.

9. As pessoas que estão directamente afectas aos procedimentos de realização da quimioterapia utilizam equipamento de protecção individual (EPI's)?

- Sim.  
 Não.

9.1. Se sim, indique qual o equipamento utilizado. Pode assinalar mais do que uma opção.

- Bata.  
 Luvas.

- Máscara.
- Viseira.

9.1.1. Em que situações é utilizado o equipamento de protecção individual (EPI)? Pode assinalar mais do que uma opção.

- Preparação.
- Administração.
- Internamento.
- Limpeza das instalações.

10. A preparação dos fármacos citotóxicos é realizada numa câmara de fluxo laminar?

- Sim.
- Não.

11. Os materiais utilizados na preparação e administração são específicos para agentes citotóxicos? Exemplo: Oncovial®, PhaSeal®, ONGUARD™, Cyto-Ad Z® e Connect Z®

- Sim.
- Não.

12. São prescritos ou administrados fármacos citotóxicos de administração oral ou tópica?

- Sim.
- Não.

12.1. Se sim, qual das seguintes formas orais é utilizada com mais frequência:

- Comprimidos.
- Xarope.
- Ambos com a mesma frequência.

13. No caso da utilização de fármacos citotóxicos na forma de comprimidos há a necessidade de proceder à sua fragmentação?

- Sim.
- Não.

14. Durante a administração, sempre que necessário, são adoptadas medidas para que o animal permaneça calmo, por forma a garantir um procedimento seguro? Por exemplo, tranquilização de animais agitados ou agressivos.

- Sim.
- Não.

15. Os animais que fazem quimioterapia permanecem:

- Em boxes específicas.
- Em boxes comuns às dos restantes animais (que não fazem quimioterapia).

16. Relativamente à limpeza dos locais onde ocorre manipulação de citostáticos: Pode assinalar mais do que uma opção.

- Existe um protocolo de limpeza que determina quais os cuidados a ter e quais os agentes de limpeza a utilizar.
- É realizada por pessoal treinado e informado acerca dos riscos.
- Verifica-se a utilização de material de protecção pessoal (bata e luvas destinadas a quimioterapia).
- A eficácia da limpeza é verificada regularmente.

17. Após a preparação e/ou administração ou após o internamento do animal a respectiva área é fechada e limpa antes de aí ocorrerem outras actividades ocorrerem naquele local?

- Sim.
- Não.

18. Relativamente à eliminação do material contaminado (EPI's, seringas, sistemas de infusão, cateteres, frascos dos fármacos citostáticos/citotóxicos utilizados, entre outros): Pode assinalar mais do que uma opção.

- Dispõe de contentores específicos, devidamente identificados e reservados apenas para lixo citotóxico, em todas as áreas onde há manuseamento destes fármacos.
- Esses contentores apresentam mecanismos que evitam o contacto directo com as mãos/luvas (exemplo: pedal)
- Possui uma empresa devidamente licenciada responsável pela recolha, transporte e eliminação desse tipo de lixo.

19. Os animais que realizam quimioterapia fazem as suas necessidades em locais menos frequentados por pessoas e por outros animais?

- Sim.
- Não.
- Outra:

20. É fornecida informação aos donos acerca dos riscos associados à realização de quimioterapia e dos cuidados que devem ter?

- Sim.
- Não.

20.1. Em caso afirmativo, indique qual a informação fornecida: Pode assinalar mais do que uma opção.

- Os animais sujeitos a quimioterapia devem fazer as suas necessidades em locais pouco frequentados por pessoas e por animais.
- Os donos devem evitar o contacto com os dejectos dos seus animais, quando tal não é possível devem utilizar luvas.
- Os donos devem utilizar luvas quando administram fármacos citostáticos/citotóxicos na forma oral.