



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Noémia Cristina Loio Marques

**DETERMINAÇÃO DE ÁCIDO PIRÚVICO E ÁCIDO
LÁTICO EM MULHERES PROFISSIONAIS DE SAÚDE:
GRUPO EXPOSTO E GRUPO NÃO EXPOSTO A
CITOSTÁTICOS**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Saúde Ocupacional orientada pelo
Professor Doutor António Jorge Correia Gouveia Ferreira
Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra

E

Co-orientada pela Professora Doutora Lúcia Maria das Candeias Guilhermino
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e Centro Interdisciplinar de
Investigação Marinha e Ambiental - Universidade do Porto

apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Julho de 2019

Dedicatória

A todas as mulheres e homens, que diariamente constroem um planeta sustentável, equitativo e verdadeiramente livre em todas as suas dimensões: humanas, tóxicas, sociais e legais.

Os lobos são e as mulheres saudáveis partilham certas características psíquicas: uma grande percepção, um espírito lúdico e uma elevada capacidade de afeto. Os lobos e as mulheres são sociáveis e inquisitivos por natureza e estão dotados de uma grande força e resistência. São peritos na arte de se adaptar às circunstâncias sempre em alteração e são ferozmente leais e valentes.

*Tradução e excerto do livro "Mujeres que corren con los lobos", pag.12-13, Librinos
Clarissa Pinkoa Estés*

AGRADECIMENTOS

São muitas as pessoas por quem tenho um enorme sentimento de agradecimento desde a conceção, passando por cada passo que culminam na finalização deste projeto.

Primeiramente gostaria de agradecer ao Prof Doutor António Jorge Ferreira, meu orientador principal que abraçou a minha proposta de projeto e dirigiu de forma oportuna para o bom termo deste estudo.

O meu agradecimento profundo à minha co-orientadora, a Prof. Doutora Lúcia Guilhermino que desde o primeiro encontro via eletrónico me recebeu e aceitou os desafios propostos. Muito Obrigada pela sua atenção, confiança, paciência, dedicação, cordialidade, competência, experiência partilhada e amizade com que conduziu este e outros projetos. Espero estar à altura da aposta depositada com a exigência e rigor que sempre me transmitiu.

À Dra Isabel Fonseca por nunca me fazer desistir e ter sempre o gesto decisivo para a concretização deste estudo.

Às Direções de ambas instituições e seus respetivos comités de ética, especialmente à Dra Luísa Lobato e equipa de trabalho que permitiram a realização desta investigação.

À Doutora Cristina Soares por, desde a primeira abordagem me abriu todas as portas e colaborou sempre com este projeto. À enfermeira Eulália, e à enfermeira Manuela, à coordenadora da farmácia, Maria dos Anjos pela paciência e vínculo criado com os e as suas profissionais que culminaram neste projeto.

A todas as pessoas colaboradoras neste projeto, pela paciência, dedicação, tempo prestado e entrega na forma como permitiram o avanço da ciência através da sua participação.

Um abraço e agradecimento a cada uma delas.

À Doutora Isabel Santos, Diretora do Departamento pelo apreço com que facilitou e apoiou o projeto.

Ao Dr. Barroso e à Dra Amélia por tornarem mais fácil a realização deste projeto.

À técnica Magdalena Oliveira, pelo seu olhar perspicaz e atento às necessidades das profissionais de saúde e o seu profissionalismo constante com que me incentivou em todo este trajeto. Sem a qual esta realidade não teria sido estudada.

À Dra Carme Valls-Llobet, pelos ensinamentos vitais a nível profissional e humano.

Por ter sido e ser o meu exemplo do dia a dia, com valores de liberdade, crítica e o convite constantemente ao uso do “pensar e sentir” em uníssono na construção social e científica.

À Margarida Lopes e demais companheiras de Red-Centre d’Anàlisis i Progammes Sanitàris, que diariamente estimulam à crítica na ciência e a uma Medicina mais livre de conflitos.

Ao meu avô, pai e tios/tias, amigos e amigas pelo apoio.

À Luz Maria, por desde há muitos anos ser uma luz na minha vida, onde a investigação e a persistência são valores aprendidos em conjunto.

Às minha amigas e amigos, a todas e todos sem nenhuma exceção.

À Lidita, à Palmira, à Picki, à Isaura Prazeres, à Catarina, à Evita por serem mulheres vitais na minha vida.

Ao Dinis, ao Tomás, à Leonor, à Carolina, ao Pintas, à Peixe Marmela, ao Laranja, ao Pedro, ao Alex, à Nandinha e ao Gil por serem pacientes e amorosos no tempo dedicado a este estudo.

A presente dissertação foi realizada de acordo ao novo regulamento europeu de proteção de dados, REGULAMENTO (UE) 2016/679 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, de 27 de abril de 2016.

De forma a facilitar a leitura do texto e com o objetivo de evitar discriminação de género através do vocabulário, tal como promovem os Planos Nacionais de Igualdade de Género (PNIG), a escrita deste documento académico apresenta-se numa linguagem neutra. Pelo anterior recorre-se à palavra pessoa/s, do género feminino.

O trabalho de investigação conducente à presente Dissertação de Mestrado foi aprovado pela Instituição Sanitária onde decorreu a investigação nomeadamente através do departamento responsável pela aprovação de projectos de investigação, e pelo respectivo comité de ética da mesma instituição, tendo sido esta a co-financiar a dissertação.

O presente trabalho de investigação contou também com a colaboração do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS-UP), através do Laboratório de Ecotoxicologia do Departamento de Estudo de Populações, que financiou parcialmente o trabalho, e com a equipa de Investigação em Ecotoxicologia, Ecologia do Stresse e Saúde Ambiental do Centro Interdisciplinar de Investigação Marinha e Ambiental (CIIMAR) da Universidade do Porto.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	5
ÍNDICE	8
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	9
ÍNDICE DE TABELAS	11
ÍNDICE DE FIGURAS	11
RESUMO	13
ABSTRACT	14
CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO	15
Citostáticos	16
Exposição ocupacional a citostáticos	17
Consulta de Medicina do Trabalho	22
Mitocôndria	24
Disfunção mitocondrial	28
Objetivos e Estrutura da dissertação	30
CAPÍTULO II: METODOLOGIA	31
Estudo e Ética	31
População estudada, consulta médica e parâmetros de estudo	32
Instrumentos para a colheita de dados	34
Análise estatística	34
CAPÍTULO III: RESULTADOS	36
Caraterísticas da amostra e dados clínicos	36
Parâmetros analíticos	48
CAPÍTULO IV: DISCUSSÃO	54
CAPÍTULO V – CONCLUSÕES	62
LISTA DE REFERÊNCIAS	65
ANEXOS	70
ANEXO I	70
ANEXO II	71
ANEXO III	72
ANEXO V	76
Anexo VI	78

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADN - Ácido desoxirribonucleico
ADNmt - Ácido desoxirribonucleico mitocondrial
ADP - Adenosina difosfato
AL- Ácido láctico ou lactato
ALT/TGP - Aminotransferase de alanina ou transaminase glutâmico pirúvica
AMMTAS - Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el ámbito Sanitário
AMP - Adenosina monofosfato
AP - Ácido pirúvico ou piruvato
ARN - Ácido ribonucleico; ARNm- Ácido ribonucleico mensageiro; ARNt- ácido ribonucleico transferência)
ASHP - American Society of Health Pharmacists
AST/TGO - Aminotransferase de aspartato ou transaminase glutâmico oxalacética
ATP - Adenosina trifosfato
AVAC - Aquecimento, ventilação e ar condicionado
BCG - Bacillus Calmette-Guérin
CFLV - Câmara de fluxo de ar laminar vertical
CK – Creatina quinase
CIG - Comissão Igualdade Género
CMR - Carcinogéneos, Mutagénicos e Tóxicos para a Reprodução
COSA - Clinical Oncological Society of Australia
CO₂ - Dióxido de carbono
CSHP - Canadian Society of Hospital Pharmacists
CTX - Citotoxicidade
DEFI - Departamento de Educação, Formação e Investigação
DGS - Direção Geral de Saúde
DL - Decreto Lei
EPI's - Equipamento de proteção individual
ERO - Espécie reativa de oxigénio
EU-OSHA - European Occupational Safety & Health Administration
FAD - Dinucleótido de flavina e adenina (FADH₂- forma reduzida)
FIV - Fertilização *in vitro*
FMUC - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
GGT- Gama-glutamil transferase

H⁺ - Protão
HGM - Hemoglobina globular média
ICBAS - Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar
IARC - The International Agency for Research on Cancer
IMC - Índice massa corporal
INSHT - Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo
ISOPP - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
LMA - Leucemia mieloide aguda
NAD⁺ - Dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH – forma reduzida)
NIOSH - National Institute for Occupational Safety and Health
OIT - Organização Internacional do Trabalho
OMS - Organização Mundial de Saúde
PS - Profissionais de saúde
Q - Ubiquinona
REACH - Registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos
SMD - Síndrome mielodisplásica
SPSS - Statistical package for the social science
SSO - Serviço de saúde ocupacional
TSH - Hormona tiroideia
UE – União Europeia
UP - Universidade do Porto
USI - Unidades do Sistema Internacional
VGM - Volume globular médio
VS - Velocidade sedimentação

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Caracterização dos grupos relativamente à idade.....	36
Tabela 2 Análise entre os grupos para a variável idade.....	36
Tabela 3 Distribuição por grupos do tipo de EPI's utilizados na exposição	45
Tabela 4 Média e Desvio Padrão dos valores de AL, AP e AL/AP dos grupos.....	49
Tabela 5 Média e erro padrão da média (EPM) dos valores hematológicos e bioquímicos dos diferentes grupos e resultados da análise estatística.	52
Tabela 6 Classificação dos citostáticos de acordo ao seu mecanismo de ação e estrutura química.	76
Tabela 7 Parâmetros analíticos analisados, seus respectivos intervalos de referência e unidades.	77
Tabela 8 Análise descritiva dos parametros AL, AP e AL/AP.....	78
Tabela 9 Análise estatística dos valores AL, AP e AL/AP entre grupos, ANOVA. ...	78
Tabela 10 Análise estatística de AL, AP e AL/AP, teste Tukey.	79

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Distribuição de alterações do sono e recurso a medicação, por grupo, %.	37
Figura 2 Distribuição da patologia cardiovascular, respiratória e gastrointestinal, por grupo, %.....	38
Figura 3- Distribuição da patologia músculo-esquelética, autoimune e ginecológica, por grupo, %.....	38
Figura 4- Distribuição da patologia relacionada com a história reprodutiva, por grupo, %.....	39
Figura 5- Distribuição de outros químicos no lugar de trabalho e domicílio, por grupo, %.....	40
Figura 6- Distribuição do nº anos de tempo de trabalho nesse posto de trabalho, por grupos, %.....	41
Figura 7- Distribuição da exposição a citostáticos noutra local de trabalho ou domicílio, por grupo, %.....	41
Figura 8- Nº horas diárias nas atividades de exposição com os citostáticos, por grupo, %.....	42
Figura 9- Grupo de citostáticos preparados/administrados, por grupo, %.....	42
Figura 10- Tipo de atividades realizadas na exposição a citostáticos, grupo 1, %.....	43
Figura 11- Tipo de atividades realizadas na exposição a citostáticos, grupo 3, %.....	44
Figura 12- Uso de EPI's ou não nas atividades realizadas na exposição a citostáticos, por grupo, %.....	45
Figura 13- Tipo de EPI's usados na exposição a citostáticos, por grupo, %.....	46

Figura 14- Presença de sintomatologia na exposição a citostáticos, por grupo, %.	47
Figura 15- Sintomatologia na exposição a citostáticos, por grupo, %.....	48
Figura 16 Médias e desvios padrão dos valores de AL para cada grupo. Os valores de a e b representam as similitudes entre cada grupo.....	49
Figura 17 Médias e desvios padrão dos valores de AP para cada grupo.	49
Figura 19 Médias e desvio padrão dos valores de AL/AP para cada grupo.	50

RESUMO

Os citostáticos usados no tratamento de neoplasias e doenças crónicas são identificados como perigosos para profissionais de saúde laboralmente expostos. Eles atuam a nível celular, mas existe pouca informação sobre o seu efeito na disfunção mitocondrial, que pode ser avaliada, entre outras, pela determinação de piruvato (AP) e lactato (AL) e rácio AL/AP. O objetivo do estudo era perceber se existem diferenças entre os valores de AL, AP e rácio AL/AP entre as trabalhadoras expostas a citostáticos e o grupo controlo.

Realizou-se um estudo transversal exploratório onde se observou o posto de trabalho, aplicou a história clínica-laboral, exame físico e parâmetros analíticos incluídos AL e AP nas trabalhadoras expostas laboralmente a citostáticos: grupo 1 (enfermeiras), grupo 2 (farmacêuticas) e grupo 3 (técnicas de farmácia) e o grupo controlo, da mesma instituição.

Foram referidos alguns sintomas no grupo de exposição; 64% do grupo 1 não usa EPI's adequados. Analiticamente observou-se que os valores de AP têm média superior nos grupos expostos e existem diferenças significativas nos valores de AL ($F_{3, 31} = 5.184$, $p = 0.005$). Houve diferenças significativas nos valores de neutrófilos, %: $F_{3,30} = 3.203$, $p=0.037$; nos basófilos, %: $F_{3,30} = 5.156$, $p=0.005$; nos basófilos em contagem: $F_{3,30} = 5.156$, $p=0.005$ e nos monócitos, em contagem: $F_{3,30} = 3.041$, $p=0.044$.

Os protocolos de boas práticas podem ser melhorados de acordo às recomendações internacionais. Os valores de AL e AP poderiam ser úteis na vigilância de saúde das pessoas expostas. Mais estudos podem ser úteis.

Palavras-chave: citostáticos, ácido pirúvico, ácido láctico, disfunção mitocondrial.

ABSTRACT

Cytostatic drugs, used in cancer and chronic diseases treatment, have been recognized as hazardous to healthcare workers (HCWs) in occupational settings. They act on the cellular system but there is little information about mitochondrial dysfunction, which can be measured, among others, by pyruvate (AP), lactate (AL) and ratio AL/AP. The objective is understanding if there is a difference in AP, AL and AL/AP values between cytostatic occupational exposure and non-exposure group.

An exploratory transversal study was conducted with workplace observation, applied an occupational and clinical histories, medical examination and underwent clinical analyses included AL and AP profiles of cytostatic occupational exposure women workers: group 1: nurses; group 2: pharmacists and group 3: pharmacy technicians and a control group of the same health institution.

Some symptoms have been reported by exposure group and 64% of group 1 did not use an adequate individual protection equipment (IPE).

Statistically significant differences were found for AL profiles ($F_{3,31} = 5.184$, $p = 0.005$); neutrophils % ($F_{3,30} = 3.203$, $p = 0.037$), basophils % ($F_{3,30} = 5.156$, $p = 0.005$), basophils number ($F_{3,30} = 5.156$, $p = 0.005$) and monocytes % ($F_{3,30} = 3.041$, $p = 0.044$).

Good-practice protocols can be improved in terms of international recommendations. AL and AP values may be helpful indicators for health surveillance. Further studies could be useful.

Key words: cytostatic, pyruvate; lactate; mitochondrial dysfunction.

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO

A saúde ocupacional é a área técnica, clínica e científica que se dedica ao estudo da saúde e segurança no trabalho, atuando desde a prevenção e identificação dos riscos profissionais e à promoção de saúde das pessoas expostas aos diferentes riscos profissionais. Esta integra a especialidade médica de Medicina do Trabalho (DL nº24/2016, 6 de fevereiro) que tem a seu cargo a vigilância de saúde das pessoas trabalhadoras expostas a diversos riscos profissionais no seu dia a dia. Os riscos profissionais estão subdivididos em físicos, mecânicos, psicossociais, ergonômicos, biológicos e químicos (Joseph e Harrison 2014) . Este último grupo de riscos, está definido como todo o risco resultante da atividade laboral que envolva agente(s) químico(s), ou seja todas as atividades em que os agentes químicos são utilizados ou se destinam a ser utilizados em qualquer processo, incluindo a produção, o manuseamento, a armazenagem, o transporte, a administração dos mesmos, bem como a eliminação e o tratamento dos seus resíduos (Santini *et al.* 2015), (DL nº24/2016, 6 de fevereiro).

O potencial carcinogénico, mutagénico e tóxico para a reprodução, CMR's, de muitas substâncias químicas tem vindo a ser alvo de preocupação e estudo por parte de algumas instituições internacionais e nacionais (DGS 2018). A National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH, International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, ISOPP ou a Direção Geral de Saúde, DGS, a nível nacional com o seu mais recente o guia nº 2, são alguns dos exemplos que pretendem informar sobre os produtos químicos e a sua utilização de forma a sensibilizar e formar as entidades empregadoras e trabalhadoras sobre a sua toxicidade e perigosidade (ISOPP 2007), (NIOSH 2016), (DGS 2018).

A nível europeu são produzidos mais de 30 milhões de toneladas de substâncias consideradas CMR's anualmente e estima-se que o cancro ocupacional seja a primeira causa de morte relacionada com o trabalho, na União Europeia, UE, (EU-OSHA 2018). Muitas outras patologias e sintomas estão relacionados com a exposição a produtos químicos e o número de pessoas expostas e a gravidade dos seus efeitos requerem ações coordenadas em termos técnicos, científicos e regulatórias, de forma a proteger a saúde e a melhorar as condições de trabalho nas quais a exposição a essas substâncias pode ocorrer (Eurostat 2015).

A Agência Europeia de Segurança e Saúde no Trabalho (EU-OSHA), dispõe também de um manual sobre o controlo das substâncias químicas citostáticas (EU-OSHA 18/2019) e durante o ano de 2018/2019 está vigente a campanha: “Locais de trabalho saudáveis: gerir as substâncias perigosas” destacando os agentes citostáticos”.

Citostáticos

Os citostáticos, citotóxicos ou antineoplásicos são fármacos usados no tratamento primário, adjuvante ou paliativo de doenças neoplásicas malignas ou de doenças autoimunes, de que é exemplo a utilização de metotrexato na artrite reumatoide (Infarmed 2005).

Os agentes citotóxicos podem ser divididos de acordo com ao seu mecanismo de ação estrutura química em agentes alquilantes, antimetabolitos, derivados de plantas, derivados da platina, antibióticos citostáticos, outros antineoplásicos e medicamentos hormonais e antagonistas (AMMTAS 2014).

Os agentes alquilantes podem atuar por três mecanismos: 1) fixação de grupos alquilados a bases de ácido desoxirribonucleico, ADN, impedindo a síntese final de ADN e, portanto, transcrição para ácido ribonucleico, ARN; 2) provocar alterações no ADN através da formação de ligações cruzadas (ligações entre átomos no ADN) que impedem o ADN de ser separado para a síntese ou transcrição e 3) a indução de erros de correspondência dos nucleótidos que conduzem a mutações. Deste grupo fazem parte os derivados da mostaza nitrogenada; alquisulfonatos; nitrosoureas, etileniminas e metilmelaminas e triazenos (González *et al.* 2003).

Os antimetabolitos, com uma estrutura semelhante ao metabolito, inibem a divisão celular, existindo os seguintes subgrupos: antagonistas do ácido fólico; antagonistas das pirimidinas, antagonistas das purinas e antagonistas de adenosina (González *et al.* 2003).

Os derivados de plantas incluem os alcaloides do podofilo, alcaloides da vinca, os taxóides, os derivados da camptotecina e a enzima L-asparaginase. Os derivados da platina que incluem a cisplatina, carboplatina e oxiplatina e os antibióticos citostáticos que incluem o grupo das antraciclinas onde são exemplo a daunorubicina e a mitoxantrona e os outros antibióticos que incluem a bleomicina e a mitomicina, como exemplos. (González *et al.* 2003). Existem um outro grupo, designado outros antineoplásicos onde fazem parte os supressores adrenocorticais (aminoglutetimida) e um outro grupo que incluem a hidroxiuréia e mitotano. O grupo de medicamentos hormonais e antagonistas incluem corticoides como a prednisona e agonista ou antagonistas hormonais como o

tamoxifeno, o propionato de testosterona e o acetato de megestrol, como exemplo. Estes últimos são de administração oral (NIOSH 2016).

No que respeita à saúde ocupacional, os citostáticos são considerados fármacos perigosos - “*hazardous drug*” (NIOSH 2016) que por definição e em termos de exposição ocupacional são todos aqueles agentes cuja inerente toxicidade (conhecida ou suspeita), representa perigo para o profissional de saúde (ASHP 2006), (ISOPP) 2007).

Um fármaco, para ser considerado perigoso, requer pelo menos uma de seis características (ISOPP 2007); (NIOSH 2016):

- Carcinogenicidade;
- Teratogenicidade ou toxicidade no desenvolvimento;
- Toxicidade do sistema reprodutor humano;
- Toxicidade de um órgão induzida por pequenas doses em humanos ou animais;
- Genotoxicidade;
- Novos medicamentos com estrutura e toxicidade que imitam medicamentos já existentes considerados como perigosos de acordo aos critérios acima mencionados.

Periodicamente a NIOSH revê a lista de agentes citotóxicos. Na sua última versão, em 2016, reconhece 112 agentes e inclui 17 novos mais.

São várias as sociedades médicas e científicas com recomendações e guias específico para manipulação de citotóxicos como a NIOSH, ISOPP, a Canadian Society of Hospital Pharmacists, CSHP, a Clinical Oncological Society of Australia, COSA, a American Society of Health Pharmacists, ASHP e inclusivamente o Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo, INHST. Em Portugal dispomos do Manual de Farmácia, mas sem nenhum protocolo específico (Infarmed 2005).

Exposição ocupacional a citostáticos

O número de pessoas laboralmente expostas a citostáticos, em todo o ciclo de vida destes fármacos, isto é desde a sua preparação até à eliminação final, calcula-se que seja superior a 5,5 milhões, a nível mundial (NIOSH 2004).

Os citostáticos são substâncias usadas em diversos setores económicos e onde as pessoas que diariamente estão em contato com eles tem diferentes categorias profissionais e realizam diferentes atividades laborais. Os citostáticos são produzidos a nível laboratorial e usados em instituições académicas e científicas, para fins de investigação, e em instituições sanitárias, sejam para cuidados de

saúde humana ou animal. De facto, é a nível hospitalar, instituições com elevados riscos profissionais onde o risco químico é por excelência um dos mais comuns e basicamente transversal a todas as áreas (Ladou e Harrison 2014). A exposição a citotóxicos é, portanto, uma realidade para diversas categorias profissionais e onde o risco para a saúde humana na exposição ocupacional a citostáticos depende da toxicidade do agente e do tipo de procedimentos que se realizam com os citostáticos. Do anterior resulta, por exemplo que as técnicas de farmácia, por manipularem diretamente os citostáticos, doseando-os e preparando-os apresentam um maior risco de toxicidade que as assistentes operacionais que fazem a sua receção e o seu armazenamento inicial, (AMMTAS 2014), (NIOSH 2016).

A exposição ocupacional aos citostáticos caracteriza-se por vários processos:

- 1- Preparação;
- 2- Administração;
- 3- Transporte;
- 4- Armazenamento;
- 5- Manuseamento de resíduos biológicos (excreções ou secreções) dos doentes tratados;
- 6- Manuseamento e eliminação de resíduos citotóxicos;
- 7- Limpeza.

As categorias profissionais expostas são essencialmente:

- Pessoas que se dedicam ao transporte, receção e armazenamento dos produtos nas suas instituições (dependendo da instituição podem ser auxiliares de ação médica, técnicas de farmácia, messageiras, entre outras).
- Técnicas de farmácia que preparam, doseiam, cortam, esmagam e manipulam e procedem à limpeza e eliminação dos resíduos citotóxicos.
- Pessoas licenciadas em ciências farmacêuticas que fornecem os produtos para a sala de preparação e validam as preparações citostáticas.
- Pessoal de enfermagem que administra os citostáticos e eliminam os resíduos citotóxicos e as secreções dos doentes.
- Assistentes operacionais que realizam o transporte dos citostáticos da sala de preparação para o hospital de dia/salas de administração aos doentes, eliminam as secreções dos doentes, eliminam os resíduos citotóxicos; realizam os procedimentos de limpeza das superfícies de contato e nas situações de derrame; cuidam da roupa de cama e dos/as doentes.
- Pessoal responsável pela lavandaria que recebe as roupas de cama do/as doentes tratados (auxiliares de ação médica, pessoal externo às instituições ou

outro/a, dependendo das instituições).

- Assistentes operacionais que se encarregam de eliminar os resíduos biológicos e citotóxicos.

O mesmo se aplica em Medicina veterinária (pessoal médico veterinário, enfermeiros e auxiliares) bem como no setor da investigação com citostáticos (e.g. investigadores, pessoal técnico, pessoal auxiliar) (AMMTAS 2014), (NIOSH 2016).

Em contexto hospitalar, a inalação e a absorção percutânea são as vias mais frequentes de contato entre os citostáticos e o organismo humano e, em geral, as mãos são as superfícies corporais mais expostas. A toxicidade depende da perigosidade do agente e da intensidade da exposição. Os procedimentos executados influenciam a exposição ao perigo, aos citostáticos. Estes aspetos devem ser contemplados na consulta de Medicina do Trabalho (NIOSH 2016).

Um outro aspeto muito relevante a ter em conta na toxicidade da exposição a citostáticos é o género. O género feminino apresenta um pior perfil de segurança e maior toxicidade farmacológica (Pires 2015). Com a crescente feminização de setores como o da indústria farmacêutica, no setor sanitário, no setor académico-científico (CIG 2017) e em setores de limpeza e de funções de cuidado, como são as auxiliares de ação médica, a exposição a produtos químicos por parte das mulheres tem vindo a aumentar, aumentando, portanto, a probabilidade de toxicidade por parte das substâncias químicas, pela toxicidade dos agentes e também pelo maior tempo de exposição e procedimentos que realizam em contato com essas substâncias (Pires 2015).

As mulheres apresentam cerca de 15 a 20% mais de teor em gordura corporal que os homens, dentro de um índice de massa corporal, IMC, normal, facilitando as substâncias lipofílicas que se tendem a acumular no tecido adiposo e a exercer o seu caráter tóxico (Regitz-Zagrosek 2012).

Outras doenças, nomeadamente as hepáticas, renais, gastrointestinais podem também contribuir para uma maior toxicidade na exposição a citostáticos (Waxman e Holloway 2009). Outros fatores sociais estão associados a uma maior predisposição por parte das mulheres à toxicidade dos químicos. Alguns produtos químicos, como os anticoncetivos e outras substâncias consideradas disruptores endócrinos encontram-se presentes em diversos materiais do dia a dia, alguns deles só usados pelas mulheres ou maioritariamente usados como são os detergentes de limpeza, os cosméticos, os anticoncetivos, a roupa, os alimentos, entre outros materiais do dia a dia laboral e pessoal (Damstra *et al.*

2002);(Thomas *et al.* 2012); (REACH 2018). Também a maior incidência de stress e stress crónico pela história de violência (doméstica, laboral, sexual e outras formas de violência) e derivado das responsabilidades sociais mais atribuídas às mulheres como as duplas ou triplas jornadas, o trabalho doméstico, o cuidado de crianças, pessoas idosas, doentes ou incapacitadas contribuem para uma maior penetração dos produtos químicos e por consequente uma maior toxicidade dos mesmos sobre as mulheres (Valls-Llobet 2006), (Ferreira e Monteiro 2015).

Existem alguns fármacos citotóxicos, como a ifosfamida, dacarbazina, cisplatina, metotrexato, doxorubicina, epirrubicina e vinorelbina que permanecem no organismo por mais de 53 dias podendo exercer a sua toxicidade (Burdorf *et al.* 2006), (Ladeira *et al.* 2014),

aspectos importantes na consulta de Medicina do Trabalho.

Por outro lado, existem diferenças entre homens e mulheres na função de depuração das substâncias tóxicas (Waxman e Holloway 2009), tanto a nível hepático como a nível intestinal, pulmonar, renal e até cutâneo (Toutain *et al.* 2010). Por exemplo, a ciclofosfamida é eliminada via renal e pode permanecer no plasma até 72 horas em indivíduos do sexo masculino, mas apresenta uma maior taxa de depuração nas mulheres (Madeira 2010).

A toxicidade da exposição laboral a citostáticos é conhecida já desde os anos 60 do século XX e é classificada em toxicidade aguda e crónica.

Os efeitos agudos têm vindo a ser relacionados com a exposição ocupacional a citostáticos afetam basicamente todos os órgãos, podendo causar tosse, irritação e erupção das mucosas bucal, nasal, faríngea, bem como sintomas centrais como náuseas, vômitos, cefaleias, lipotimia (Burdorf *et al.* 2006), mal estar generalizado (ISOPP 2007) (Buschini *et al.* 2013), rubor facial (Worksafe 2003) prurido, eritema, dermatites de contato, rash cutâneo e alopecia (Pałaszewska-Tkacz *et al.* 2019). A nível digestivo estão descritas dores abdominais e diarreia (Pałaszewska-Tkacz *et al.* 2019).

Foi observada maior incidência de sintomas agudos na exposição laboral a citostáticos em mulheres com valores de IMC > 25 do que nas que apresentavam um IMC menor e do que nos trabalhadores do sexo masculino (Valanis *et al.* 1993).

A genotoxicidade, a citotoxicidade, CTX, a carcinogenicidade e a toxicidade no sistema reprodutor são alguns dos exemplos dos efeitos tóxicos dos citostáticos produzidos a longo prazo. A maior parte dos citostáticos são considerados

carcinogénicos e encontram-se dentro da classe 1 da Agencia Internacional de Pesquisa em Cancro, IARC (Ferlay *et al.* 2018).

As aberrações e deleções cromossómicas, as alterações génicas e genéticas são potenciais fatores indicadores de risco para o desenvolvimento neoplásico (Testa *et al.* 2007). Foram observados aumento da formação de micronúcleos, troca entre cromatídeos irmãos e aberrações cromossómicas (Sasaki *et al.* 2008) bem como um maior risco de alterações do ácido desoxirribonucleico, ADN no pessoal técnico de farmácia e pessoal de enfermagem exposto a citostáticos versus os grupos controlo (Cavallo *et al.* 2005).

A leucemia mieloide aguda, LMA e a síndrome mielodisplásica, SMD, estão descritas como neoplasias associadas à exposição a agentes alquilantes (bussulfano, melfalano, clorambucilo, treossulfano) ou a associações de citostáticos: mostarda nitrogenada, oncovina, procarbazina e prednisona, MOPP, bem como a inibidores da topoisomerase II e etopósido (Petralia *et al.* 1999), (Pałaszewska-Tkacz *et al.* 2019). A ciclofosfamida foi associada ao risco de desenvolver neoplasia na bexiga (Monach e Arnold 2011). As SMD representam um grupo heterogêneo de doenças hematológicas caracterizadas por hematopoese ineficaz e risco aumentado de evolução para LMA (Vassallo e Magalhães 2009). Caraterizam-se por citopenia de uma ou mais linhagens hematopoéticas e os sintomas, quando presentes, relacionam-se com a insuficiência das linhagens afetadas e também à transformação leucémica que ocorre em cerca de um terço dos casos. Das causas ambientais e laborais estão mencionadas a exposição a citostáticos (Polychronakis *et al.* 2013). A SDM analiticamente carateriza-se por leucopenia e/ou anemia e/ou trombocitopenia, grânulos anormais nas células sanguíneas, núcleo anormal em tamanho e forma, anormalidades cromossômicas, incluindo translocação cromossômica e número anormal de cromossomos (Bernasconi *et al.* 2007).

Foi também observado que o cancro da mama, a segunda doença mais frequente nas mulheres, tem um maior risco de ocorrer no pessoal de enfermagem dos serviços de oncologia face ao grupo controlo, (OR=1,65) (Trasler 1999), (Klaassen e Watkins 2001).

O mesmo se verifica para o cancro do reto com um RR= 1,87, IC= 95% (Teixeira e Simões, 2001).

A exposição ocupacional a citostáticos, nomeadamente na preparação e da administração dos mesmos, foi relacionada com a presença de alterações respiratórias como tosse crónica (Monach e Arnold 2011) rinites, sinusites e irritação ocular, queda de cabelo, alterações hepáticas (ISOPP) 2007) e contagem eritrocitária, com formação e atividade mutagénica anormal (Teixeira *et*

al. 2001).

As gonadas masculinas aparentemente apresentam uma barreira biológica situada entre o lúmen capilar intersticial e o lúmen do tubo seminífero, limitando a livre passagem dos citostáticos entre o sangue e o fluido do tubo seminífero (Doull *et al.* 2001).

Foi observada a presença de citotóxicos nas secreções do sistema reprodutor/sexual feminino, ovários e útero (Klaassen e Watkins 2001), (Hawkins 2011) e alterações no ciclo menstrual foram também relacionadas com a exposição laboral, podendo ser necessário a realização de exames complementares para um melhor estudo (AMMTAS 2014).

Os abortos espontâneos, as complicações durante a gravidez, as perdas fetais, a morte fetal (Hawkins 2011), (NIOSH 2016) são alguns dos efeitos teratogénicos da exposição laboral a citostáticos. Os defeitos de nascimento, baixo peso à nascença, prematuridade, neoplasias na infância (NIOSH 2016) bem como atrasos no crescimento e alterações comportamentais são alguns dos exemplos dos efeitos tóxicos sobre a saúde humana que foi possível relacionar com a exposição laboral a citostáticos por parte dos progenitores, tanto do sexo masculino como do sexo feminino (Doull *et al.* 2001).

O uso de câmara de fluxo de ar laminar vertical, CFLV veio reduzir os efeitos tóxicos resultantes da exposição ocupacional a citostáticos, sendo atualmente recomendado pelas instituições europeias e mundiais (EU-Parliament 2016).

Consulta de Medicina do Trabalho

A consulta de Medicina do Trabalho, sendo um direito das pessoas trabalhadoras, torna-se vital na vigilância de saúde na exposição laboral a citostáticos de forma a promover a saúde humana. De fato, o Parlamento Europeu (Sessink *et al.* 2016) incentiva à harmonização da vigilância de saúde e prevenção na exposição ocupacional a citostáticos em todos os estados membros tendo por base as recomendações mínimas propostas pelo documento da ISOPP: Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics” (ISOPP 2007).

A/o médica/o de trabalho deve conhecer os postos de trabalho e ter acesso à informação das fichas de avaliação de risco emitidas por técnicas/os de saúde e segurança no trabalho que devem previamente estratificar o risco segundo o tipo de procedimentos (Infarmed 2005):

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

Nas fichas de avaliação de risco devem constar dados relativos às condições físicas (temperatura, pressão, ruído dos equipamentos, humidade) das salas de preparação e antecâmara, CFVL, uso de dispositivos fechados nas preparações, identificação dos citostáticos usados, outros produtos químicos/limpeza e a sua toxicidade humana, dados que façam referência aos equipamentos de proteção individual, EPI's, e nas possíveis medidas de melhoria e de controlo e dados relativos ao uso ou não de CFLV (NIOSH 2016), (Infarmed 2005). Nos serviços de hospital de dia é necessário a presença de sistema aquecimento, ventilação e ar condicionado, AVAC, procedimentos de limpeza que se executem de forma regular e com os produtos adequados, de forma a evitar também a contaminação entre doentes e familiares (NIOSH 2016).

A história clínica-laboral realizada na consulta de Medicina do Trabalho deverá incorporar os antecedentes pessoais, patológicos do/a trabalhador/a, com uma descrição detalhada da exposição (tipo de tarefa que exerce, anos acumulativos de exposição, horas e dias semanais, que tipo de citostáticos e a sua apresentação, uso de equipamento individual, existência de derrames) e com a recolha de dados sobre sintomas/sinais indicativos de exposição e/ou toxicidade, entre outros aspetos. A anamnese deve abordar todos os sistemas corporais, incluindo o reprodutivo (Connor e Lawson 2012) e deve ser realizada um exame objetivo adequado que deve ter em conta a observação ocular por ser uma possível via de exposição e absorção. Os exames complementares de diagnóstico devem ser solicitados periodicamente e neles devem constar parâmetros analíticos, incluindo hemograma completo e contagem de reticulócitos, enzimas e outros indicadores de função hepática e renal, hormona tiroidea e anticorpos anti tiroideios, análise urinária e outros exames específicos. A espermatogénese, avaliação dos níveis de hormonas sexuais, avaliação da ovulação e do ciclo menstrual entre outros também podem ser necessários (Trasler 1999); (Connor e Lawson 2012).

Outros testes como os citogenéticos, que têm vindo a ganhar importância especialmente nas situações de derrames de citotóxicos (Kopjar *et al.* 2008), (Ladeira *et al.* 2014) permitem determinar os micronúcleos, o nº de cromátídeos e as aberrações cromossómicas das células e comparar com o grupo controlo (Cavallo *et al.* 2005), (Sasaki *et al.* 2008); (Villarini *et al.* 2016); (Gajski *et al.* 2018). Estes testes podem ser úteis na vigilância de saúde das pessoas expostas a citostáticos e como forma de controlo das medidas coletivas e individuais adotadas pelos serviços de forma a reduzir a contaminação e a prevenção em

saúde, mas infelizmente entre os custos e os recursos na sua determinação (equipamentos, técnicas e profissionais qualificados) tornam-se muitas vezes não exequíveis. Outros exemplos pouco exequíveis são os de monitorização ambiental como a pesquisa de resíduos citotóxicos nos filtros das máscaras P3 e nas zonas desprotegidas como cara, pescoço, bem como a monitorização das superfícies de contato onde é detetada a presença de citostáticos nas bancadas de trabalho, nos *transfers*, na sala de preparação da farmácia oncológica, no teclado dos computador e também nas fechaduras das portas dos quartos de banho de doentes (Silva 2018).

Apesar da toxicidade provocada pelos citostáticos, pouco ainda se conhece acerca da potencial toxicidade sobre o funcionamento mitocondrial.

Mitocôndria

O conhecimento sobre a mitocôndria, o seu funcionamento, doenças relacionadas e a toxicidade de fármacos e produtos químicos que atuam sobre a mesma, têm vindo a aumentar nos últimos anos.

A mitocôndria é um organelo totalmente integrado na célula, com o seu próprio ADN (ADNmt), uma molécula circular com 16.5kb, codificando 13 polipéptidos, 22 ARN transferência (ARNt) e 2 ARN ribossomais (ARNr) (Filosto and Mancuso 2007). Dispõe duma matriz mitocondrial, um espaço intermembranar e um duplo sistema membranal, uma externa e a outra interna que separa a matriz mitocondrial do citosol celular (Palmieri *et al.* 2011). As mitocôndrias estão presentes em todas as células eucarióticas em quantidades diferentes de acordo às necessidades energéticas específicas das células e também da fase do ciclo celular, proliferativo e disfuncional em caso de doença (Palmieri *et al.* 2011).

Os órgãos mais metabolicamente ativos como o cérebro, o músculo cardíaco, os músculos esqueléticos e o fígado contém vários milhares de mitocôndrias por célula enquanto que o estômago contém apenas algumas dezenas (Heller e Brockhoff 2012). Do mesmo modo as formas, comprimento, o tamanho e o número das mitocôndrias variam de célula para célula (Heller e Brockhoff 2012).

As mitocôndrias participam em várias funções: participa na regulação intracelular cálcica, indispensável para a homeostase celular; organelo onde ocorre a produção de espécies reativas de oxigénio, ERO, implicadas nos processos degenerativos celulares e de uma grande variedade de processos bioquímicos anabólicos onde estão incluídos a degradação do grupo hemo, formação grupos sulfúricos e esteróides (hormonas e proteínas. Colabora na produção de

moléculas importantes na epigenética e outros processos como a acetilcoenzima –A (incorporada no processo de fosforilação oxidativa); detêm um papel chave nos processos imunológicos e tem um papel central na produção de energia em forma de adenosina trifosfato, ATP (Battogtokh et al. 2018).

A ATP é uma molécula orgânica complexa, composta por uma base nitrogenada, a adenosina, uma ribose de açúcar e um trifosfato. Está presente em todas as formas de vida fornecendo a energia para a realização das atividades de cada célula: se consumido converte-se em difosfato de adenosina (ADP) ou monofosfato de adenosina (AMP).

A produção de ATP decorre do complexo processo da respiração celular que engloba 3 fases: a glicólise, uma etapa anaeróbia, que ocorre no citosol e duas etapas aeróbicas, o ciclo do ácido cítrico que ocorre na matriz da mitocôndria e a fosforilação oxidativa que ocorre na membrana mitocondrial interna (Youle 2009). É deste último processo que resulta aproximadamente 95% da energia corporal e envolve a transferência de elétrons para a cadeia de transporte de elétrons, constituída por 4 principais complexos proteicos, conjuntamente com o movimento de prótons provenientes da matriz mitocondrial para o espaço intermembranar (Meyer et al. 2017).

Na fosforilação oxidativa, as moléculas do dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido, NADH, e o dinucleótido de flavina e adenina reduzido, FADH₂, resultantes do ciclo do ácido cítrico pela redução, respetivamente, de dinucleótido de nicotinamida e adenina, NAD⁺ e dinucleótido de flavina e adenina, FAD, são oxidadas nas reações finais da respiração celular onde os elétrons e prótons são captados pelo oxigénio, o recetor final. Esta última fase ocorre de forma tripartida: 1) os elétrons passam por uma série de proteínas transportadoras de elétrons – cadeia respiratória – que se encontram na membrana interna da mitocôndria e onde o 2) fluxo de elétrons ao longo da cadeia respiratória provoca o transporte ativo de prótons ao longo da cadeia através da membrana interna da mitocôndria. Por último os prótons regressam à matriz mitocondrial por difusão e, simultaneamente, o ADP sofre uma fosforilação oxidativa formando ATP. A cadeia transportadora de elétrons contém 3 grandes complexos proteicos na membrana interna da mitocôndria; uma pequena proteína – o citocromo c; e um componente não proteico – a ubiquinona (Q). Em reações de cedência de elétrons, o NADH + H⁺ cede-os à ubiquinona, Q, e à citocromo reductase transfere os elétrons da ubiquinona para o citocromo C. Deste complexo, os elétrons passam para o oxigénio numa reação catalisada pela citocromo oxidase (Papa et al. 2012).

Por cada par de elétrons transportado na cadeia respiratória provenientes de NADH + próton, H⁺, até ao aceitador final, o oxigénio, formam-se 3 ATP's. Durante o transporte de elétrons os H⁺ são transportados contra gradiente de concentração através da membrana interna da mitocôndria do interior para o exterior, o espaço intermembranar da mitocôndria. O aumento de concentração de H⁺ no espaço intermembranar irá promover a difusão dos prótons de volta ao interior da mitocôndria, através de canais proteicos específicos, as sintetases de ATP, promovendo a fosforilação do ADP em ATP (Moillet 2002).

Tanto a produção de ATP como as ERO permitem um equilíbrio energético celular e redox adequado, respetivamente, e que são essenciais para a viabilidade celular e o fisiológico funcionamento mitocondrial. Possíveis alterações ocorridas nalguns dos processos da fosforilação oxidativa, disfunção mitocondrial, condicionam as vias e funções finais da mitocôndria e da célula contribuindo para sintomas, signos e patologias (Battogtokh *et al.*, 2018). Para a ocorrência deste processo são necessários vários intervenientes como o piruvato, produto da degradação da glicose (Prakasam e Iqbal 2018).

O piruvato ou ácido pirúvico, AP, composto por três átomos de carbono, é um ácido carboxílico, metabolito resultante da glicólise. Esta, requer de dez reações químicas divididas em duas fases: a preparatória com o aprisionamento e desestabilização da glicose requerendo de 2 moléculas de ATP e a segunda fase, a de extração- pagamento com conversão oxidativa do gliceraldeído-3-fosfato em piruvato e a formação acoplada de ATP e NAHD (resultante da libertação de quatro elétrons e quatro prótons (Prakasam e Iqbal 2018). O piruvato pode então incorporar três possíveis vias metabólicas: uma aeróbica 1) ser completamente oxidado a dióxido de carbono, CO₂ e água, H₂O no ciclo do ácido cítrico e duas anaeróbicas: 2) ser reduzido a etanol (fermentação alcoólica) e 3) ser reduzido a lactato (fermentação láctica) (Gray e Tompkins 2014).

O lactato, AL, do latim (*lac, lactis, leite*), ou ácido láctico está composto por 3 átomos de carbono existe em dois isómeros: L-lactato e D-lactato. O L-lactato é o isómero primário produzido em seres humanos e é o resultado da via da fermentação láctica. Em condições anaeróbicas o piruvato é convertido pela lactato desidrogenase em ácido láctico, no citosol celular. Deste processo são liberados iões de hidrogénio para a produção de ATP (Callaway *et al* 2009). O lactato é considerado um marcador precoce do metabolismo anaeróbico celular por maior estimulação da via fermentativa láctica em vez da via aeróbica (Andersen *et al.* 2014).

Os valores de normalidade asseguram o normal processo fisiológico das células/tecidos. O intervalo de normalidade de ácido pirúvico está considerado entre os 45 e 79,45 $\mu\text{mol/L}$, nas USI, (Richard *et al.* 2009). O piruvato é bastante instável pelo que para a sua determinação requiere-se um tubo, previamente congelado, com 8% de perclorato em gelo, uma amostra de 1.0ml de sangue e o jejum obrigatório (Jacobs 1996), (Richard *et al.* 2009). A determinação obtida corresponde a níveis de piruvato disponíveis no citosol celular, daí a importância do congelamento dos tubos para minimizar a possível redução do piruvato. Os seus valores estão aumentados em períodos pós-prandial, defeitos do metabolismo do piruvato como deficiência piruvato carboxilase, piruvato desidrogenase ou deficiência de biotina, bem como em disfunções da fosforilação oxidativa (Maj *et al.* 2006). Os valores inferiores podem ser encontrados na inanição principalmente prolongada (Gray e Tompkins 2014). De ressaltar que existem fatores interferentes na sua produção como o stress oxidativo, possível de serem causado por agentes tóxicos e resultado também de procedimentos realizados em amostra coletada/preparada de modo incorreto (Mizock 2000).

Para o ácido láctico o intervalo de normalidade situa-se entre os 0,77 e os 2,22 mmol/L, nas unidades do sistema internacional, USI (Callaway *et al.* 2009). Para a sua determinação é necessário um tubo com plasma fluoretado, com um volume de amostra sanguínea de 2ml. Na colheita, o uso de garrote não é permitido. Após a colheita da amostra, esta deve ser entregue no laboratório sob refrigeração, de 2 a 8 graus Celsius, $^{\circ}\text{C}$, (Burtis e Aschwood 1994). O método laboratorial usado para o ácido pirúvico é o enzimático enquanto que para o ácido láctico é o colorimétrico. Os valores de ácido láctico podem estar aumentados em situações de acidose láctica: perfusão tecidual diminuída como a desidratação, hipovolemia, insuficiência cardíaca, choque ou em distúrbios metabólicos como por exemplo a diabetes mellitus; em neoplasias, doenças hepáticas, intoxicação por medicamentos e/ou toxinas como o etanol, metanol e salicilatos, o uso de medicação hospitalar como linezolid, propofol, beta2-agonistas epinefrina mas também de medicação mais comum como a metformina (Andersen *et al.* 2014). O exercício físico intenso ou outras alterações no funcionamento das enzimas implicadas no metabolismo também são fatores de risco para a elevação do lactato (Andersen *et al.* 2014). A acidose láctica significativa é considerada com valores acima de 45 mg/dL com pH menor que 7,25. As elevações leves a moderadas podem também ser devidas a erros na colheita, uso de garrote e após exercício físico intenso (Kasper *et al.* 2015). Da adequada recolha das amostras deriva a diminuição dos erros de medição e, portanto, os valores

obtidos são mais fidedignos relativamente ao funcionamento das vias energéticas na célula, podendo antever se a via aeróbica está comprometida ou limitada (Jacobs *et al.* 1996), (Andersen *et al.* 2014).

Disfunção mitocondrial

A disfunção mitocondrial é o resultado de inúmeros processos incluindo o desacoplamento da fosforilação oxidativa (Dykens e Will 2008), onde existe alteração no metabolismo energético celular e na produção de ERO. As etiologias são variadas. As mutações do ADN mitocondrial (ADNmt) estão associadas a múltiplos distúrbios, desde doenças neurodegenerativas a vários cancros (Zeviani 2004). As alterações genéticas ou epigenéticas, hereditárias ou não, das enzimas catalisadoras do metabolismo de piruvato e lactato têm vindo a ser relacionadas com alterações no metabolismo e funções mitocôndrias (Heart *et al.* 2009). A disfunção mitocondrial adquirida (resultado de interação farmacológica que atuam na cadeia mitocondrial, ou inclusivamente a exposição a produtos químicos, que atuam nesses mesmos complexos) com doenças e sintomas como convulsões, acidentes vasculares cerebrais, doenças crônicas neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (Pieczenik e Neustadt 2007), (Onyango *et al.* 2016). A doença de Parkinson (Galpern 2007), cancros, cardiopatias isquémicas, doenças isquémicas e diabetes são alguns dos exemplos que levam à morte celular (Taylor 2005), (Youle 2009). O próprio envelhecimento celular tem vindo a ser associado com a disfunção mitocondrial (Silva e Ferrari 2011).

O diagnóstico de disfunção mitocondrial requer de uma avaliação clínica que recolha informação sobre dados laborais de forma detalhada onde possam ser identificadas as possíveis substâncias e agentes tóxicos. Não existem exames complementares de diagnósticos patognomónicos, de alteração mitocondrial, mas sim alguns que permitem avaliar a função mitocondrial (Gillis 2002), entre elas:

- A determinação do lactato plasmático onde os níveis elevados devem ser considerados suspeitos (Filosto e Mancuso 2007).
- Rácio lactato/piruvato: onde um rácio maior que 25:1, é comum em doenças da cadeia respiratória (Filosto e Mancuso 2007).
- Níveis de creatina quinase (CK) que podem ser normais ou apenas moderadamente alto.

- Espectroscopia de ressonância magnética: pode ser necessário para avaliar os níveis de lactato encefálico e o rácio fosfocreatina/ fosfato inorgânico no músculo, durante a fase de descanso, no exercício ou na fase de recuperação. (nota: na disfunção mitocondrial o rácio é baixo na fase de repouso, excessivamente reduzido no exercício e na fase de recuperação requer mais tempo para alcançar os níveis basais (Filosto e Mancuso 2007).

A nível experimental foi possível demonstrar que a exposição a organofosforados, nomeadamente de paratião e clorpirifó provocava alteração nos valores de piruvato e lactato sanguíneos de animais de experimentação expostos, evidenciando o efeito tóxico sobre a função mitocondrial deste tipo de substâncias (Moreno e Madeira 1990). Outro estudo observou, em ambiente experimental, os peixes *Clarias batrachus* expostos a 2 tipos de organofosforados: clorpirifós e monocrotofos. Ao fim de 28 dias de exposição e 21 de recuperação foi observado que piruvato e lactato celular se encontravam em níveis elevados evidenciando disfunção mitocondrial com afetação da via aeróbica (Narra *et al.* 2012).

Mais recentemente revisões da literatura vêm confirmar a ação tóxica dos organofosforados sobre o processo de fosforilação oxidativa mitocondrial com múltiplas alterações desde a geração de ERO, danos oxidativos, genotóxicos entre outros (Karami-mi and Abdollahi 2013).

A disfunção mitocondrial foi também observada nalgumas doenças e síndromes emergentes, de predomínio feminino com carácter incapacitante, crónico e multiorgânico como são a síndrome de sensibilidade química múltipla, a síndrome de fadiga crónica e inclusivamente a fibromialgia (Llamosas *et al.* 2011), (Valls-Llobet 2018).

Os parâmetros bioquímicos de AP e AL têm servido para poder avaliar uma parte do funcionamento mitocondrial. De facto, estes parâmetros têm contribuído no diagnóstico de doenças e síndromes complexos onde existe afetação mitocondrial. A disfunção mitocondrial tem-se observado na exposição a agentes tóxicos (presença de substâncias químicas no local de trabalho/domicílio, toma de medicação, vivência de situações stressantes, física e emocional, entre outros) e que condicionam a saúde e o bem-estar humano (Llamosas *et al.* 2011); (Valls-Llobet 2018). Os seus métodos de determinação em laboratório são acessíveis às instituições sanitárias, permitindo aproximar a ciência

experimental e o conhecimento teórico à ciência médica clínica, do dia a dia. Esta investigação pretende contribuir um pouco mais para o conhecimento da toxicidade dos citostáticos a nível mitocondrial e contribuir para a ciência da especialidade de Medicina do Trabalho, com caráter preventivo e de atuação na primeira linha de atenção médica.

Objetivos e Estrutura da dissertação

- Avaliar se existem diferenças entre os valores de AL, AP e rácio AL/AP entre as trabalhadoras expostas a citostáticos e o grupo controlo.
- Analisar o estado de saúde das trabalhadoras expostas a citostáticos no local de trabalho.
- Avaliar a necessidade de intervenção com (novas) medidas preventivas no manuseamento e administração de citostáticos.

A dissertação encontra-se estruturada em 5 capítulos: Capítulo I - Introdução; Capítulo II – Metodologia; Capítulo III – Resultados; Capítulo IV – Discussão; Capítulo V – Conclusões; e Lista de Referências.

No capítulo I apresenta-se o tema, apresenta-se as características relativas à exposição ocupacional a citostáticos e a sua vigilância de saúde por parte da especialidade de Medicina do Trabalho. Faz-se também menção ao organelo mitocondrial e os valores de AL e AP na disfunção mitocondrial. O capítulo II refere-se aos materiais e métodos utilizados. Nele são tratados o tipo de estudo, os aspetos relacionados com a população e amostra, procedimentos formais e éticos relacionados com a colheita de dados, os instrumentos de colheita de dados e termina com dados relativos ao tratamento estatístico.

No capítulo III apresentam-se os resultados obtidos e no capítulo IV efetua-se a sua discussão. No Capítulo V apresentam-se as conclusões do trabalho e suas implicações para a saúde das trabalhadoras, apresentam-se as limitações do estudo e faz-se menção a tópicos relativamente aos quais há necessidade de mais conhecimento.

CAPÍTULO II: METODOLOGIA

Estudo e Ética

O projeto conducente à presente Dissertação foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra em julho de 2018 (anexo I). Previamente tinha sido aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde e pelo Conselho de Administração da Instituição Sanitária onde decorreu o estudo, após acordo de colaboração com os serviços hospitalares com exposição laboral a citostáticos e outros serviços sem exposição ocupacional a risco químico (grupo controlo).

Tratou-se de estudo transversal exploratório, com análise do estado de saúde de voluntárias trabalhadoras da instituição expostas laboralmente a citostáticos e outras trabalhadoras da mesma instituição sem exposição a risco químico ocupacional. Após explicação do estudo a efetuar, incluindo os seus objetivos e procedimentos, foram convidadas a participar no estudo de forma voluntária, livre e colaborativa no estudo todas as profissionais de saúde (PS) com os critérios mencionados anteriormente. Foram-lhes disponibilizados contatos para esclarecimentos complementares e o conhecimento dos resultados, tendo sido solicitado o consentimento informado (anexo II).

Os critérios de inclusão das trabalhadoras no estudo foram os seguintes:

- 1- PS de um centro hospitalar do norte do país, instituição pública sanitária de 3º nível
- 2- PS do sexo feminino, uma vez que a feminização é uma realidade dos serviços analisados.
- 3- PS a realizar as suas atividades há mais de 1 ano, neste posto de trabalho e com essas funções.
- 4- PS com exposição laboral a citostáticos.
- 5- Grupo controlo: ser PS da mesma instituição, mas trabalhadoras sem exposição laboral a risco químico, nem noutras instituições laborais externas à instituição.

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- 1- PS em período de gravidez ou baixa médica.
- 2- Ter apresentado/usufruído há menos de 3 meses atestado médico.
- 3- Tempo de serviço, nesse posto de trabalho, há menos de um ano.

- 4- Ter hábitos tabágicos, alcoólicos, exercício físico intenso ou exercício físico no período da manhã,
- 5- Terem familiares próximos com historial genético de doenças metabólicas com afetação mitocondrial ou patologias que afetam as vias do piruvato ou lactato.
- 6- Ter doenças crónicas metabólicas ou neoplásicas ou a toma de medicamentos suscetíveis de alterar os valores de AL e AP (DM tipo II, sensibilidades químicas múltiplas, entre outras).
- 7- Com queixas clínicas na presença de produtos químicos, detergentes, lixívia, entre outros, de uso doméstico ou/e laboral ou uso de produtos químicos que se conheça ser capaz de alterar os valores de AL e AP e afetação mitocondrial.
- 8- Terem sido submetidas a tratamento de quimioterapia e/ou radioterapia ou terem tido ao seu cuidado outras pessoas em tratamento quimioterápico.

- 9- Não realizar a colheita de sangue para determinação de parâmetros analíticos.

População estudada, consulta médica e parâmetros de estudo

Obteve-se consentimento informado de 48 trabalhadoras, tendo-se realizado de forma individual a consulta de Medicina do Trabalho com aplicação da história clínico-laboral, com antecedentes patológicos pessoais e hábitos pessoais, bem como dados relativos à atividade laboral como o tipo de trabalho, tempo de permanência no posto de trabalho, sintomatologia potencialmente associada a exposição a fármacos citostáticos e outros químicos no local de trabalho, uso de equipamento individual de proteção e procedimentos específicos na sua atuação (anexo IV). A história clínica laboral com recolha de informação mais detalhada na exposição a citostáticos foi resultado da revisão da literatura em matéria de exposição laboral a citostáticos como a NIOSH, o ISOPP, o INSHT, a organização internacional do Trabalho, OIT.

De acordo com a anamnese dirigida foi feito exame físico objectivo com palpação tiroideia, abdominal e auscultação respiratória. Foram solicitadas análises sanguíneas que incluíram diversos parâmetros, nomeadamente: níveis de AP e AL; hemograma com caracterização leucocitária, eritrocitária e plaquetar, bem como a velocidade de sedimentação, VS; tiroide livre T4 livre e hormona estimulante da tiroide, TSH como indicadores da função tiroideia; creatinina e ureia como indicadores da função renal; as enzimas hepáticas: alanino-

aminotransferase (ALT), aminotransferase de alanina (AST) e gama glutamil transferase (GGT) como indicadores da função hepática. Os valores de referência adotados e unidades estão descritos na tabela 7 (anexo V). As consultas de Medicina do Trabalho, realizadas no SSO ou em consultórios médicos dos postos de trabalho das trabalhadoras participantes, tiveram lugar entre 1 de abril de 2018 a 30 de abril de 2019, entre as 8h e as 19h de acordo à disponibilidade.

As colheitas de sangue foram realizadas de acordo aos procedimentos específicos na colheita de cada parâmetro biológico por uma enfermeira que previamente recebeu formação por parte do serviço de patologia clínica, que processou laboratorialmente os resultados. Para a determinação de AL e AP foi necessário previamente, proceder à entrega dos kits de reagentes fornecidos e Laboratório de Ecotoxicologia do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Após a recolha e análise dos dados da história clínico-laboral e dos valores analíticos e tendo aplicado os critérios de admissão e de exclusão foram excluídas do estudo 13 trabalhadoras.

Desta forma foram selecionadas para o estudo 35 trabalhadoras, as quais foram agrupadas da seguinte forma de acordo com as suas funções: enfermeiras (grupo 1), farmacêuticas (grupo 2), técnicas de farmácia (grupo 3) e assistentes técnicas (grupo 4 – controlo). Os três primeiros grupos têm laboralmente exposição com citostáticos. O grupo 1 inclui 14 enfermeiras que desempenham funções de administração dos fármacos citostáticos, com eliminação de resíduos citotóxicos finais e resíduos de excreções dos doentes (podendo ser este último também realizado pelas auxiliares de ação médica). Dentro das boas práticas gerais de enfermagem está indicado o uso de luvas na administração dos citotóxicos e contato com os doentes. O grupo 2 constituído por 3 farmacêuticas que desempenham funções de fornecimento do material citotóxico para a sala de preparação e manuseamento dos mesmos através de um *transfer*, validam as amostras e recebem-nas já preparadas para serem administradas por parte de enfermagem. Previamente as preparações foram prescritas por médicos. Habitualmente usam luvas neste tipo de procedimentos.

O grupo 3 inclui 6 técnicas de farmácia que desempenham funções de preparação e doseamento dos citostáticos para os sistemas fechados de administração. Trabalham dentro da sala de preparação com um sistema de aquecimento, ventilação e ar condicionado, AVAC, requer de um sistema de extração sujos/limpos separados, subpressão, condições ambientais térmicas de

25° C no verão e 20° C no inverno e nível de ruído de 40 dB. Este tipo de exposição a citostáticos requer vestuário protetor como dois pares de luvas, touca, óculos de proteção e máscara, bata descartável, roupa térmica no interior e procedimentos de troca de roupa que deve ser feita na antecâmara antes de entrar-se na sala de preparação. O vestuário e resíduos citotóxicos devem ser hermeticamente colocados em lixos de classe IV. Os postos de trabalho dos três grupos dispõem de kit de derrame de citotóxicos.

O grupo 4 ou não exposto inclui PS do sexo feminino que labora em postos de trabalho sem risco químico ocupacional, ou seja, não usam nenhum tipo de agente químico, seja ele terapêutico ou de limpeza. A sua atividade principal é a de atividades logísticas/administrativas. Todas elas, diariamente usam equipamentos eletrónicos, computadores, para realização das suas atividades e atendimento a trabalhadores hospitalares de forma a darem resposta às diferentes necessidades logísticas dos serviços. Pelo anterior é pouco provável que estas trabalhadoras estejam expostas laboralmente aos citostáticos, risco químico. Os citostáticos foram classificados de acordo com o seu mecanismo de ação e estrutura química (tabela 6– anexo V).

Instrumentos para a colheita de dados

De forma a alcançar e a traduzir os objetivos da dissertação foi necessário a aplicação da história clinico-laboral, realização de exames analíticos e visita aos postos de trabalho com observação direta das atividades laborais exercidas, revisão dos protocolos de atuação e de procedimentos e fichas de avaliação de riscos.

Análise estatística

Os dados recolhidos no estudo tiveram um tratamento que respeitou a confidencialidade e anonimato da informação relativamente aos locais de trabalho e identificação pessoal das profissionais envolvidas.

Os dados da história clínica são apresentados utilizando estatística descritiva. Os quatro grupos foram comparados relativamente a todos os parâmetros analíticos. Os dados totais de cada parâmetro foram analisados relativamente à normalidade da sua distribuição utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov's e à heterogeneidade de variâncias dos grupos em análise utilizando o teste de Levene e transformados quando necessário (Zar 1999). Nos casos em que se obteve distribuição normal e a heterogeneidade de variâncias foi não significativa,

os dados foram analisados utilizando uma análise de variância (ANOVA) de um fator (variável dependente: o parâmetro em análise; fator fixo: grupos). Quando foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, foi utilizado o teste de comparações múltiplas de Tukey. Para comparar os grupos relativamente a cada um dos outros parâmetros, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido de um teste de comparações múltiplas não paramétrico (Zar 1999).

Em todas as análises quantitativas, foi utilizado o programa SPSS, versão 25 para Windows (IBM®) e o nível de significância foi 0.05.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

Caraterísticas da amostra e dados clínicos

A caracterização dos grupos relativamente à idade está indicada na tabela 1. A média (\pm desvio padrão) total da população estudada ($N = 35$) foi $43,31 \pm 7,75$ anos. Não houve diferenças significativas na média de idade entre os grupos ($F_{3, 31} = 0,682$, $p = 0,570$).

Tabela 1 Caraterização dos grupos relativamente à idade.

Descrição

N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
14	44,43	9,645	2,578	38,86	50,00	31	62
3	44,00	7,211	4,163	26,09	61,91	36	50
6	45,50	9,439	3,854	35,59	55,41	32	53
12	40,75	3,769	1,088	38,36	43,14	34	47
35	43,31	7,749	1,310	40,65	45,98	31	62

Tabela 2 Análise entre os grupos para a variável idade.

ANOVA

Idade					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	126,364	3	42,121	,682	,570
Within Groups	1915,179	31	61,780		
Total	2041,543	34			

Relativamente às alterações do sono e necessidade de medicação, no grupo não exposto e no grupo 1, 42% e 21% respetivamente, referem apresentar alterações do sono que implicam dificuldade em conciliar e/ou manter o sono e destas 17% e 14% respetivamente requerem de medicação para dormir, nomeadamente de benzodiazepinas. O grupo 2 e 3 não refere queixas de alteração do sono nem uso de medicação, figura 1.

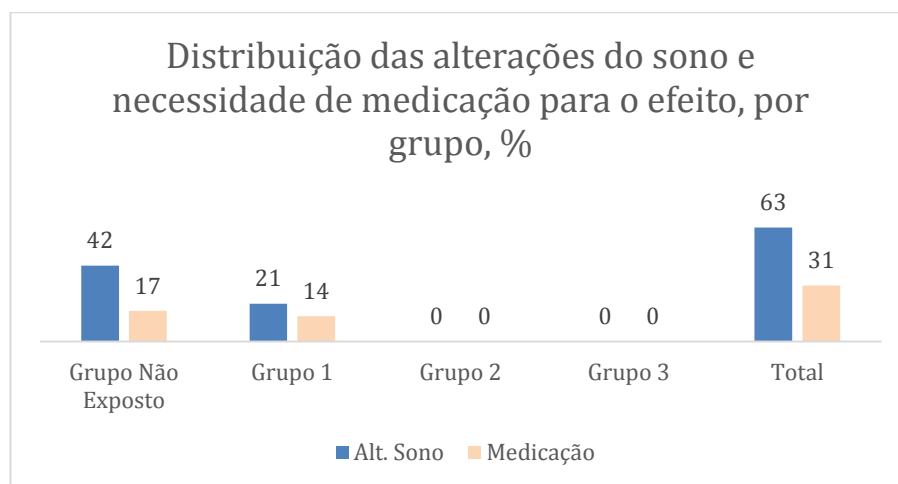


Figura 1 Distribuição de alterações do sono e recurso a medicação, por grupo, %.

As patologias foram abordadas por sistemas, a saber: patologia cardíaca e cardiovascular, respiratória, gastrointestinal, musculoesquelética, congénita, psiquiátrica, ginecológica, imunitária, e especificamente sobre o funcionamento hepático. Também é feita menção à história reprodutiva. Os resultados são descritos por grupos de sistemas.

Quando se analisam as patologias por sistemas observamos que 42% do grupo não exposto apresenta alguma doença cardiovascular, respiratória ou gastrointestinal, sendo que 33% apresenta patologia gastrointestinal (colites, gastrites, síndrome do intestino irritável) e 8% com patologia respiratória, nomeadamente asma sem agravamento no local de trabalho. No grupo 1, 50% têm patologias cardiovasculares, respiratórias ou gastrointestinais, sendo que 21% do total são patologias respiratórias ressaltando a asma e a rinite. No grupo 2 e 3 não se observam patologias cardiovasculares, respiratórias ou gastrointestinais.

Do total dos 4 grupos 48% apresentam alterações gastrointestinais e 30% com patologia respiratória. Os resultados encontram-se descritos na figura 2:

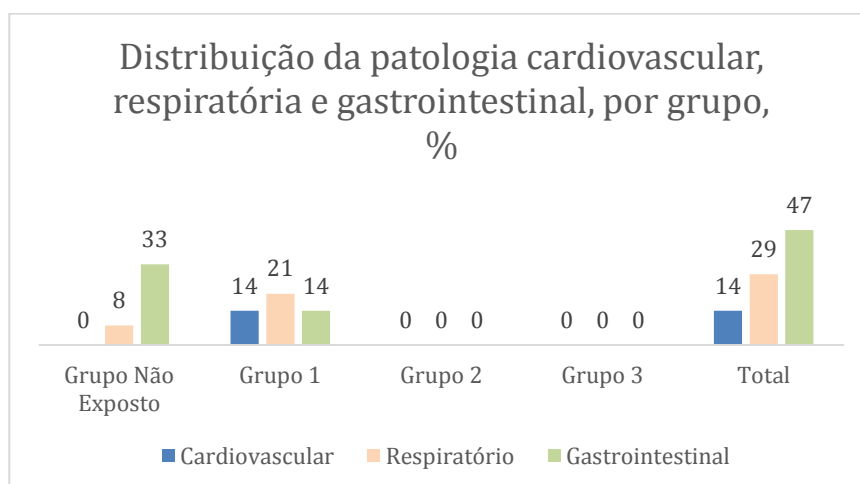


Figura 2 Distribuição da patologia cardiovascular, respiratória e gastrointestinal, por grupo, %.

No total dos grupos as patologias músculo-esqueléticas são as principais observadas sendo que representam um 42% no grupo não exposto, 29% no grupo 1, 33% no grupo 2 e no grupo 3.

57% da amostra apresenta patologias músculo-esqueléticas, autoimunes e ginecológicas, sendo que 34% são devidas a patologias musculoesqueléticas. No grupo não exposto 17% apresentam patologias autoimunes e ginecológicas e no grupo 1, 7% e 14% respetivamente tem patologias autoimune e ginecológicas. No grupo 3, 17% apresenta patologia autoimune. As patologias músculo-esqueléticas identificadas no grupo 1 são contraturas musculares, cervicalgias, hérnias lombares e tendinites, enquanto que no grupo 1 as contraturas musculares são os principais sintomas identificados. No grupo 2 e 3 as tendinites e epicondilites são as principais entidades nosológicas observadas. As tireoidites autoimunes, espondilites anquilosantes e a endometriose foram as patologias autoimunes referidas enquanto que no sistema ginecológico os fibroadenomas mamários foram os mais mencionados. Os resultados estão descritos na figura 3.

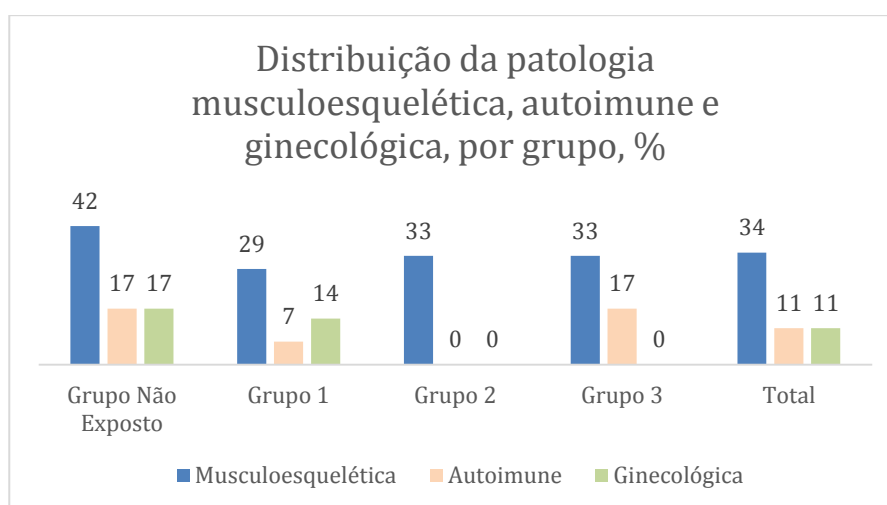


Figura 3- Distribuição da patologia músculo-esquelética, autoimune e ginecológica, por grupo, %.

Nenhuma trabalhadora apresentava patologia congénita, neoplásica, psiquiátrica ou hematológica. Obteve-se para o grupo 3 17% com alterações a nível do funcionamento hepático, requerendo de acompanhamento por especialidade.

História Reprodutiva

Observou-se que 60% da amostra total apresentou alterações relativas à sua história reprodutiva: aborto, infertilidade/recurso à inseminação artificial ou FIV e complicações na gravidez e pós-parto. 62% de todos os grupos apresenta história de aborto espontâneo, sendo que 29% no grupo 1 e 17% no grupo não exposto e grupo 3. 61% apresentaram complicações durante a gravidez e pós-parto, ameaças de aborto, gravidez de risco, prematuridade, malformações do bebé. No grupo não exposto as complicações representam 25% enquanto que no grupo 1 representa 36%. Os restantes dois grupos não apresentaram alterações. Quanto à história de infertilidade, recurso a inseminação artificial ou FIV, 17% do grupo exposto refere alterações, 29% do grupo 1 com um total de 45% da amostra total, figura 4.

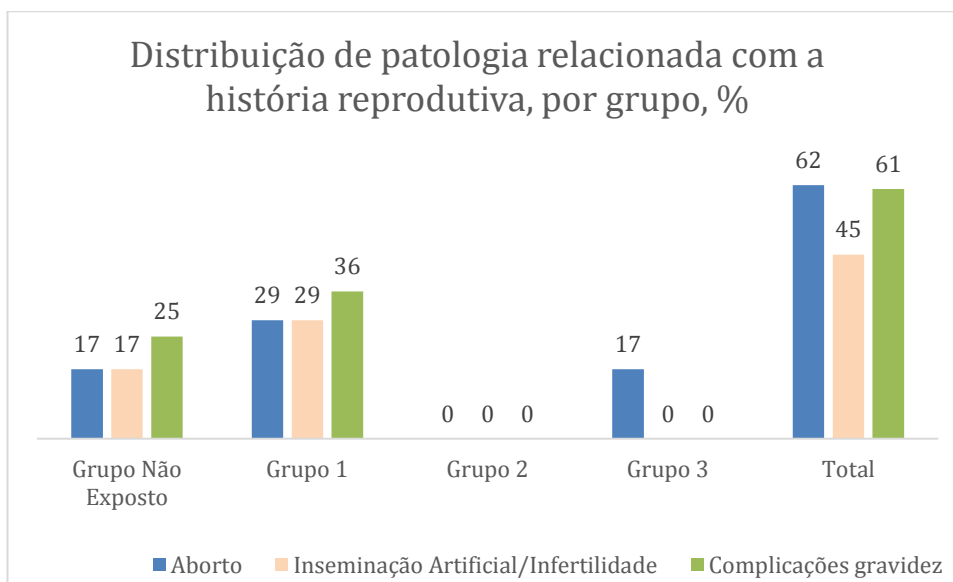


Figura 4- Distribuição da patologia relacionada com a história reprodutiva, por grupo, %.

1-Exposição a produtos químicos no local de trabalho ou domicílio

A exposição a outros produtos químicos no local de trabalho é referida em 64% no grupo 1 e em 100% no grupo 3. A exposição a outros produtos químicos no domicílio é referida em 57% no grupo 1, 17% no grupo 3 e 57% no grupo não exposto. O grupo 2 refere 0% de exposição a outros produtos químicos, tanto no local de trabalho como no domicílio, figura 5.

Os produtos químicos referidos variam, no local de trabalho, entre os desinfetantes e formaldeído para o grupo 1 (usado nas biópsias tecidulares) e para o grupo 3 acrescentam-se o sódio tricloseno, álcool etílico, outros fármacos adjuvantes, colírios oftálmicos, solução de lugol, nutrição parenteral, antibióticos, éter e ácido acético.

Os produtos químicos referidos como usados no domicílio, para todos os grupos, variam desde lixívia, produtos amoniacais e com tensoativos, ambientadores e detergentes de limpeza em geral.

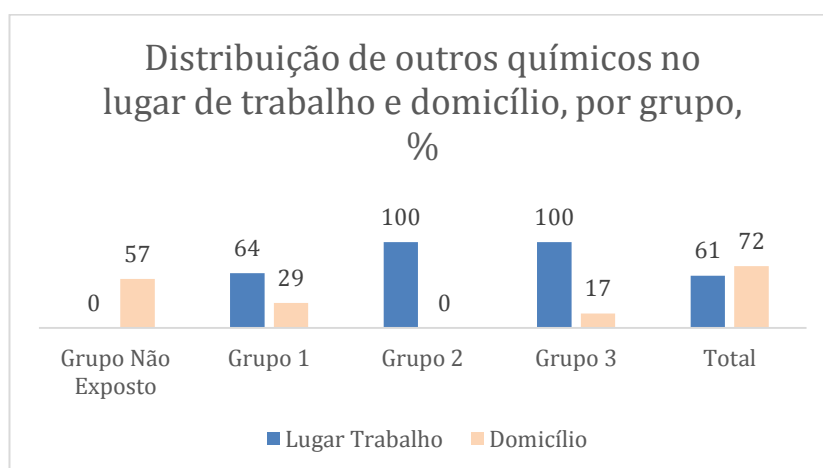


Figura 5- Distribuição de outros químicos no lugar de trabalho e domicílio, por grupo, %

O tempo de serviço com exposição a citostático no caso dos grupos expostos variou de 5 anos até mais de 15 anos. No conjunto global observa-se que 29% (n=10) tem entre 10 a 14 anos nesse local de trabalho com um valor de 23% para todas os tempos de serviço menos de 5 anos e mais de 15 ou igual. Do total, 26% encontra-se nesse local de trabalho entre 5 e 9 anos. Quando analisamos os dados por categoria profissional observamos que no grupo não exposto 50% têm entre 10 e 14 anos nesse local de trabalho, no grupo 1, 43% tem mais de 15 ou igual anos no serviço e 29% entre 10 e 14 anos e que os grupos 2 e 3 apresentam respetivamente 67% e 33% com menos de 5 anos de serviço e 33% e 67% com tempo de serviço entre os 5 e os 9 anos.

Portanto, dos 4 grupos as colaboradoras do grupo 2 e 3 apresentam menor tempo de serviço nesses locais de trabalho, figura 6.

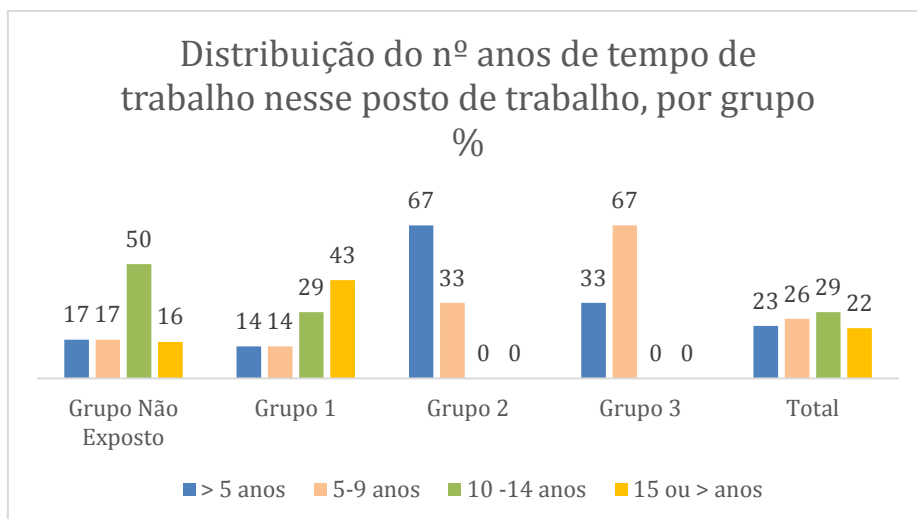


Figura 6- Distribuição do nº anos de tempo de trabalho nesse posto de trabalho, por grupos, %.

Os seguintes resultados relacionam-se com a exposição a citostáticos, estando, portanto, somente descritos os grupos 1, 2 e 3.

Apenas 14% do grupo 1 referiu contato com citostáticos noutro local de trabalho, com 3 horas semanais de exposição e realizando as mesmas tarefas, figura 7. Os restantes grupos não referem outro tipo de exposição nem no domicílio nem noutros locais de trabalho.

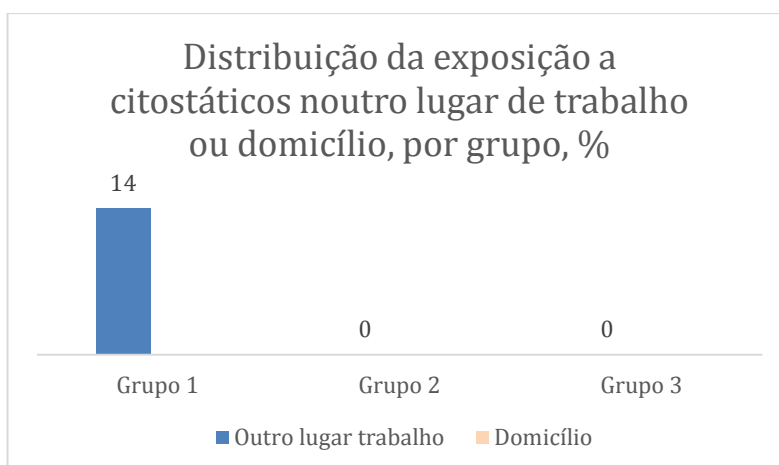


Figura 7- Distribuição da exposição a citostáticos noutro local de trabalho ou domicílio, por grupo, %.

O grupo 2 e 3 refere realizar atividades de contato com os citostáticos entre 5 a 8 horas diárias enquanto que para o grupo 1 apenas 14% realiza atividades com citostáticos entre 5 a 8 horas diárias. Para o grupo 1, 86% tem mais de 8 horas diárias afetas à realização de atividades laborais com citostáticos, figura 8. No total dos 3 grupos, 48% realizam atividades laborais com citostáticos de 5 a 8 horas e um 52% têm atividades com mais de 8 horas diárias, figura 8.

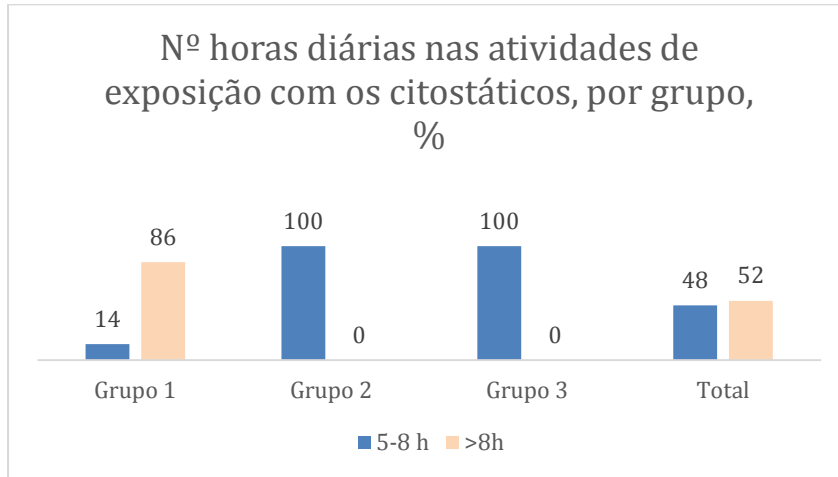


Figura 8- Nº horas diárias nas atividades de exposição com os citostáticos, por grupo, %

A totalidade dos 3 grupos refere ter contato laboral com citostáticos do grupo 1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13. Os grupos 2, 3 e 4 de citostáticos não são utilizados pelos serviços de oncologia e os citostáticos do grupo 15 são somente administrados pelo grupo 1, figura 9.

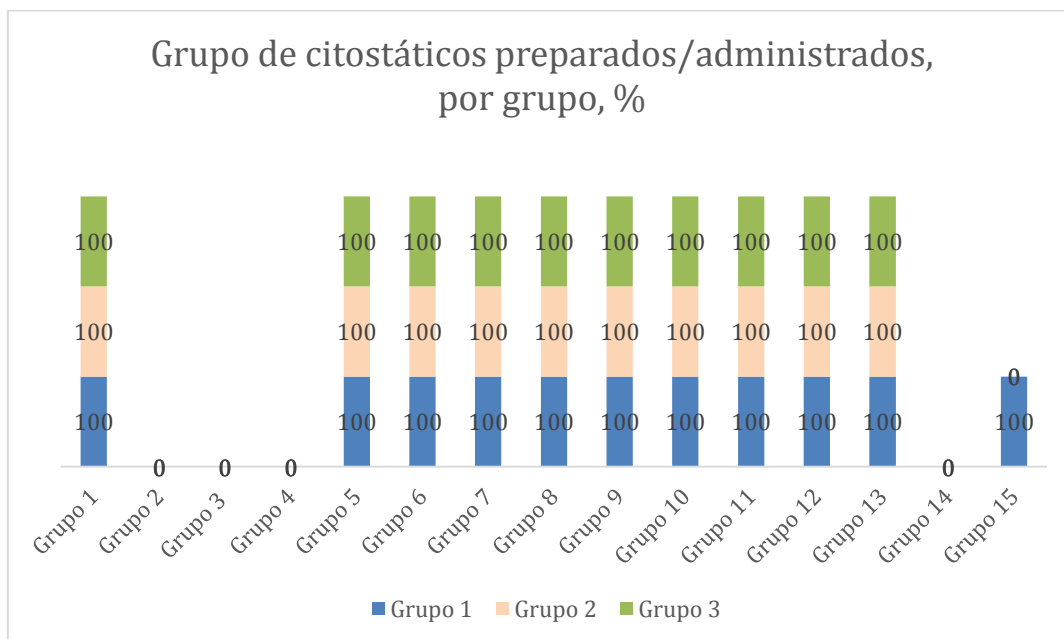


Figura 9- Grupo de citostáticos preparados/administrados, por grupo, %

No grupo 1, 93% refere administrar os citostáticos, 64% refere manusear os citostáticos e 50% refere também manusear e eliminar os resíduos citotóxicos, figura 10.

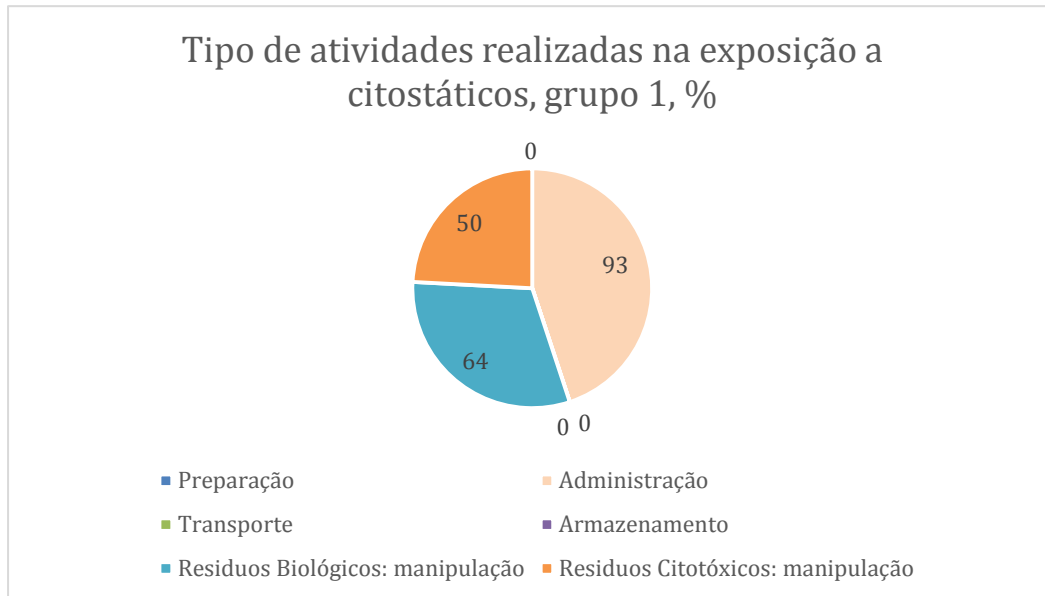


Figura 10- Tipo de atividades realizadas na exposição a citostáticos, grupo 1 ,%.

A totalidade do grupo 2 colabora na preparação dos citostáticos, fornecendo os citostáticos para dentro da sala através do *transfer*, recebendo as preparações em sistema fechado ou via oral da sala da câmara de fluxo laminar e controlando externamente o processo de preparação dos citostáticos realizado pelas trabalhadoras do grupo 3.

O 100% do grupo 3 realiza a preparação dos citostáticos, 83% armazena e 33% realiza o transporte e o manuseamento e eliminação dos resíduos citotóxicos, figura 11.

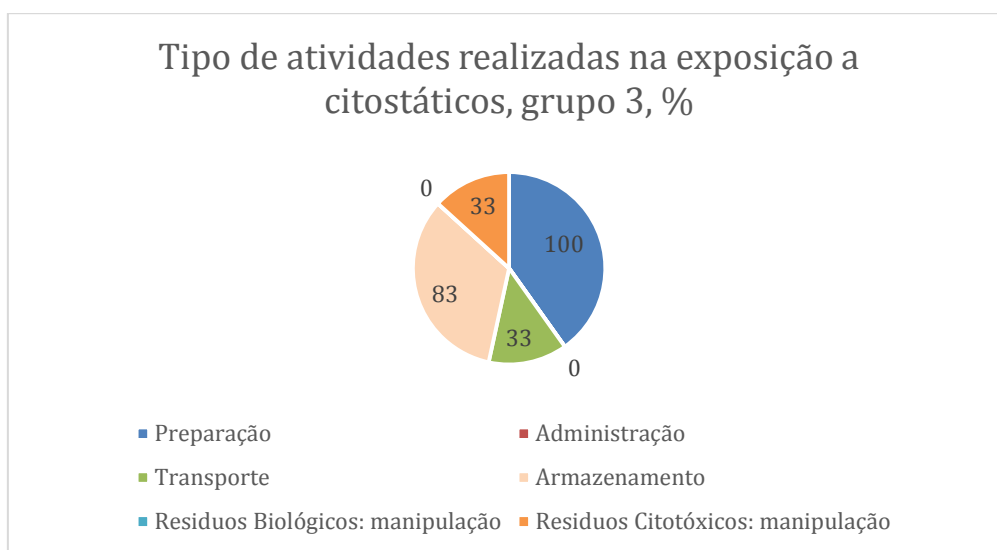


Figura 11- Tipo de atividades realizadas na exposição a citostáticos, grupo 3, %.

No grupo 1, 9 enfermeiras referem não usar equipamento de proteção individual na exposição a citostáticos, representando 64% do grupo 1, contra o grupo 2 e 3 onde o uso de equipamento individual é realizado a 100%. Do total dos 3 grupos 61% usa equipamentos de proteção individual adequado às funções, figura 12.

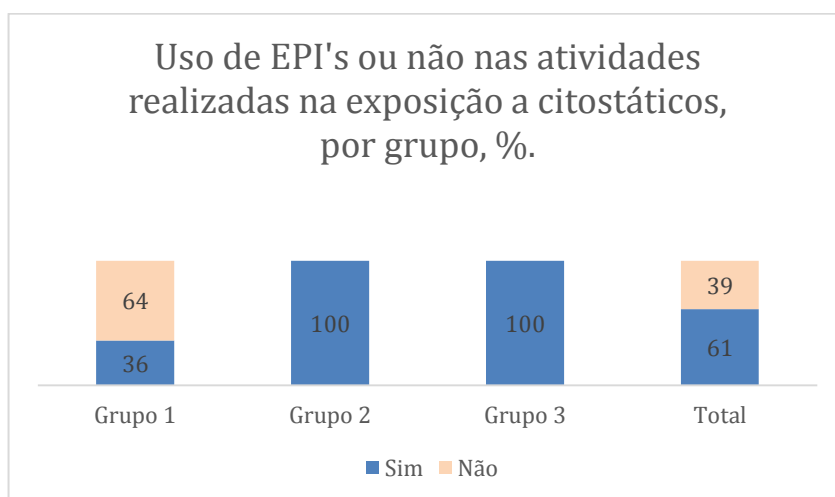


Figura 12- Uso de EPI's ou não nas atividades realizadas na exposição a citostáticos, por grupo, %.

No grupo 1 têm-se que 5 das PS usam luvas simples, representando 36% do total. Os restantes equipamentos não são usados. No grupo 2 100% do grupo refere usar luvas simples na exposição a citostáticos e o grupo 3, 100% refere usar luvas duplas, bata protetora, máscara de proteção, calçado e gorro de proteção na exposição a citostáticos, tabela 3 e figura 13.

Tabela 3- Distribuição por grupos do tipo de EPI's utilizados na exposição

Tipo de EPI's	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Luvras duplas	0	0	6	6
Luvras simples	5	3	0	8
Bata descartável	0	0	6	6
Máscara facial P2, P3/Viseira	0	0	6	6
Proteção de calçado/calçado específico	0	0	6	6
Touca protetora	0	0	6	6

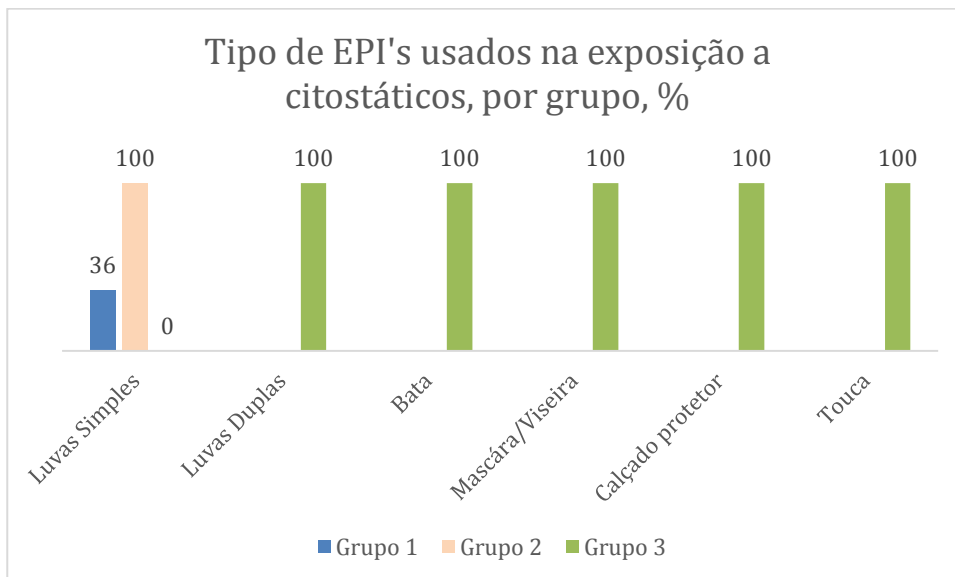


Figura 13- Tipo de EPI's usados na exposição a citostáticos, por grupo, %.

Nota: O grupo 1 refere o uso de luvas, máscara e bata a 100% na administração de BCG.

Quando se interrogou sobre a presença de algum/hs sintomas apresentados no local de trabalho aquando do contato com os citostáticos obteve-se a resposta positiva em 58% no grupo 1, 67% no grupo 2 e 83% no grupo 3, figura 14.

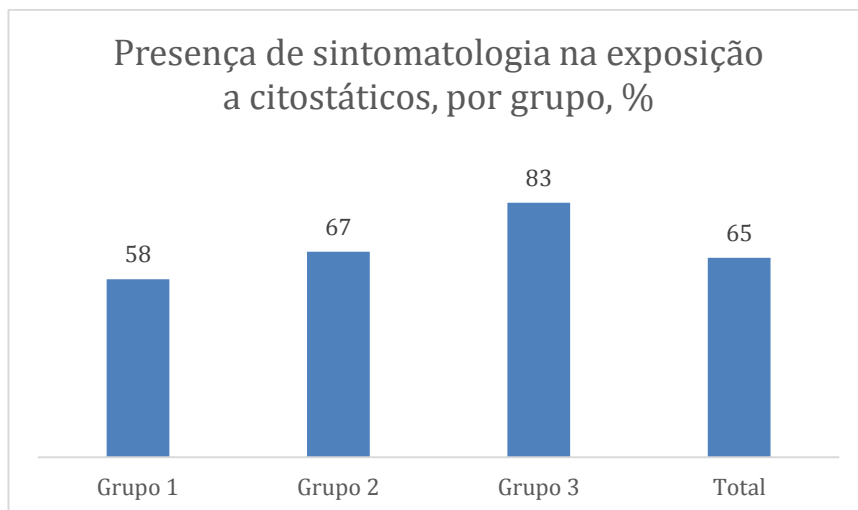


Figura 14- Presença de sintomatologia na exposição a citostáticos, por grupo, %.

Os sintomas descritos de forma mais frequente foram: cefaleias com um 50% no grupo 1 e 33% para o grupo 2 e 3, seguido de tonturas e vômitos descritos em 8% no grupo 1 e em 33% no grupo 3 para ambos sintomas. O grupo 1 referiu ainda em 8% perda de cabelo e prurido cutâneo e 17% com alterações na sensibilidade aos cheiros. O grupo 3 referiu apresentar alterações inespecíficas e irritação na pele e mucosas num 17%. O grupo 2 não refere nenhum outro tipo de sintomas na exposição, figura 15.

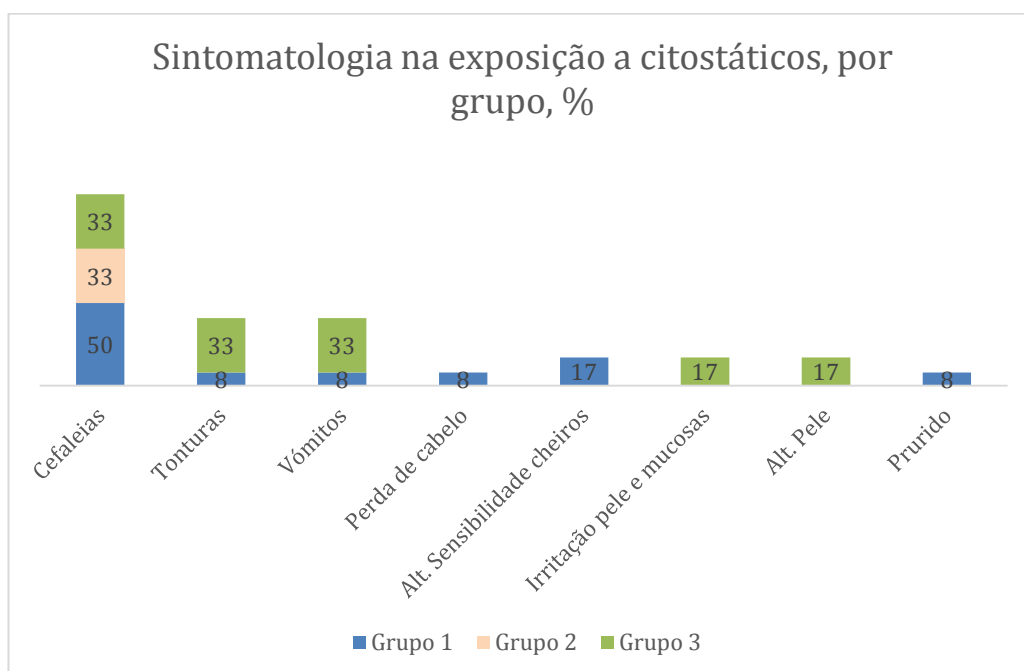


Figura 15- Sintomatologia na exposição a citostáticos, por grupo, %.

Parâmetros analíticos

Analicamente foram determinados o hemograma com as respectivas contagens da série vermelha e branca e velocidade de sedimentação, bem como a função renal com creatinina e ureia, função tiroideia com TSH e função hepática com bilirrubina total, enzimas hepáticas AST, ALT e GGT e função mitocondrial, AP e AL. Seguidamente são apresentados os resultados obtidos.

AL e AP e rácio AL/AP

Para os valores de AP observa-se que a média para o grupo 1, 2 e 3 é superior ao valor limite superior (79,45 micromol/L) com média de 88,84 +- 17,34 para grupo 1; 98,67+- 28,39 para o grupo 2 e para o grupo 3 obteve-se uma média de 109,83 +- 28,72. Os valores de todas as amostras de AL e AL/AP encontravam-se dentro da gama considerada normal de acordo com os valores de normalidade referidos na tabela 4 (Richard *et al.* 2009), (Andersen *et al.* 2014), (Kasper *et al.* 2015). Para todos os parâmetros AL, AP e AL/AP a média dos valores estão indicados por grupo na tabela 4.

Houve diferenças significativas nos valores de AL entre os vários grupos ($F_{3, 31} = 5.184$, $p = 0.005$), sendo que o grupo 3 tem média significativamente superior aos restantes que não têm diferenças significativas entre si. Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de AP ($F_{3, 30} = 1.940$, $p = 0.144$) nem de

AL/AP ($F_{3,30} = 1.918$, $p = 0.148$) entre os grupos, tabela 4 e figuras 16, 17 e 18. Na tabela 8, 9 e 10 estão descritas a análise estatística efetuada (anexo VI).

Tabela 4- Média e Desvio Padrão dos valores de AL, AP e AL/AP dos grupos.

Parâmetros analíticos, valores de normalidade e USI		Média ± EPM				Análise Estatística
		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	
AL	0,7-2,2mmol/L	0,86 ± 0,28	1,00 ± 0,34	1,40 ± 0,53	0,79 ± 0,19	$F_{3,31} = 5,184$, $p = 0,005$
AP	45-79,45 $\mu\text{mol/L}$	88,85 ± 17,3	98,67 ± 28,30	109,83 ± 28,7	77,08 ± 718,1	$F_{3,30} = 1,940$, $p = 0,144$
AL/AP	25:1	9,71 ± 2,56	10,07 ± 0,51	12,57 ± 2,30	10,57 ± 3,19	$F_{3,30} = 1,918$, $p = 0,148$

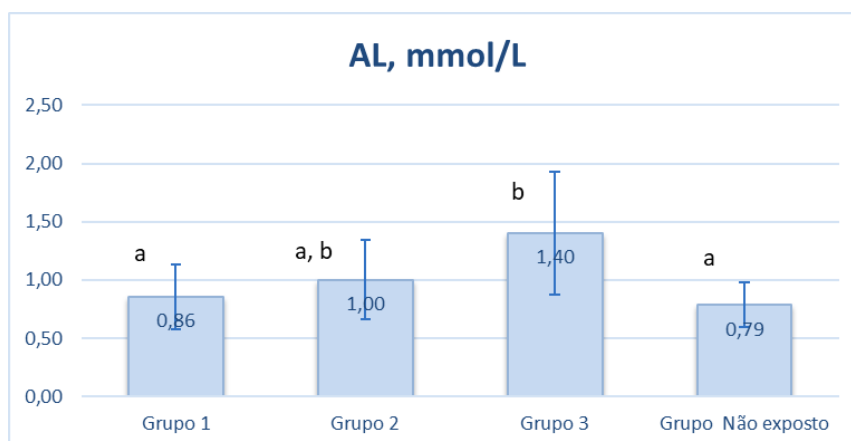


Figura 16 Médias e desvios padrão dos valores de AL para cada grupo. Os valores de a e b representam as similitudes entre cada grupo.

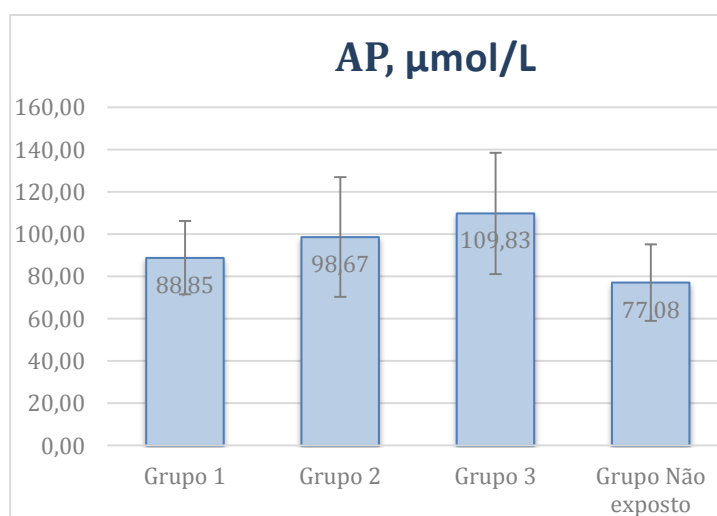


Figura 17 Médias e desvios padrão dos valores de AP para cada grupo.

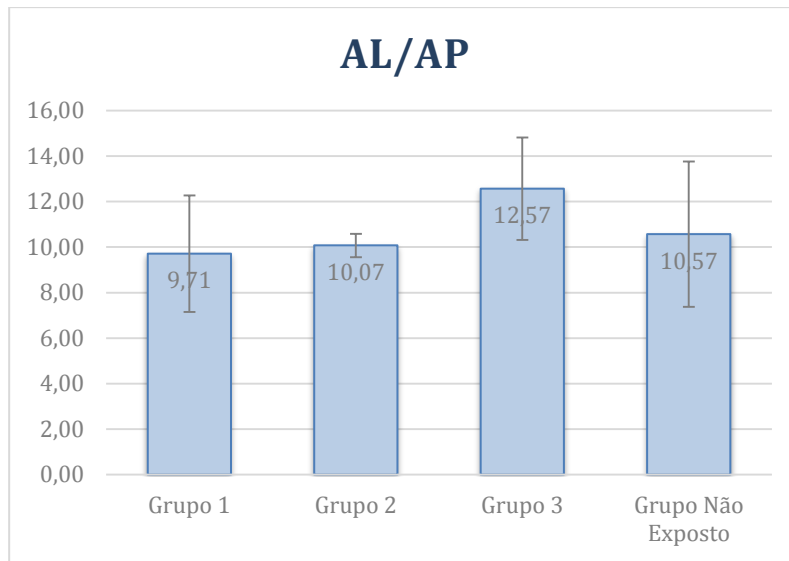


Figura 18 Médias e desvio padrão dos valores de AL/AP para cada grupo.

Restantes parâmetros analíticos

Foram analisados as médias e desvios padrão dos parâmetros hematológicos, função renal, hepática e tiroidea, tabela 5.

Para o parâmetro basófilos em % foi observado que todos os grupos apresentavam médias superiores ao limite superior dos valores de referência, tabela 5. Para os restantes valores as suas medias estão dentro dos valores de referência (Andersen *et al.* 2014), (Kasper *et al.* 2015).

Houve diferenças significativas nos valores de neutrófilos expressos em %, nos monócitos expressos e nos basófilos, tanto em % como em contagem numérica, entre os vários grupos com:

- Neutrófilos, %: $F_{3,30} = 3,203$, $p=0,037$,
- Basófilos, %: $F_{3,30} = 5,156$, $p=0,005$,
- Basófilos em contagem: $F_{3,30} = 5,156$, $p=0,005$,
- Monócitos, em contagem: $F_{3,30} = 3,041$, $p=0,044$.

Para os neutrófilos, o grupo 1 tem média significativamente inferior aos restantes que não tem diferenças significativas entre si. Para os basófilos, tanto em % como em contagem, o grupo 3 tem media significativamente inferior aos restantes que não tem diferenças significativas entre si.

Não foram encontradas diferenças significativas para os restantes parâmetros analíticos analisados entre os grupos, tabela 5.

Tabela 5 Média e erro padrão da média (EPM) dos valores hematológicos e bioquímicos dos diferentes grupos e resultados da análise estatística.

N = nº de trabalhadoras de cada grupo analisadas por parâmetro. VGM- velocidade globular média; HGM- hemoglobina globular média; VS- velocidade de sedimentação; T4 - tiroide livre; TSH - hormona estimulante da tiroide; ALT - alanino-aminotranferase; ALT- aminotranferase de alanina; GGT- gama glutamil transferase. Letras diferentes a seguir à média indicam diferenças significativas entre os grupos (ANOVA e teste de comparações múltiplas de Tukey t ou Kruskal-Wallis e teste não paramétrico de comparações múltiplas).

Parâmetros analíticos, valores de referência e USI		Média ± EPM				Análise estatística
		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	
Leucócitos	2-11* 10³/microL	6,70 ± 1,37	7,41 ± 0,57	7,13 ± 1,01	6,35 ± 1,42	F _{3,30x} =0,805, p= 0,501
Neutrófilos	40-75%	50,37 ± 5,75	53,50 ± 10,15	59,10 ± 8,33	59,10 ± 7,93	F _{3,30} =3,203, p=0,037
Linfócitos	20-45 %	37,08 ± 5,92	36,77 ± 11,64	35,04 ± 7,29	31,28 ± 6,90	F _{3,30} = 1,548, p=0,222
Monócitos	2-10%	8,45 ± 1,69	7,67 ± 2,17	8,30 ± 1,66	10,74 ± 14,73	F _{3,30} = 0,195, p=0,899
Eosinófilos	1-6%	3,50 ± 3,59	2,00 ± 0,72	3,45 ± 2,00	2,37 ± 1,84	F _{3,30} =0,574, p=0,636
Basófilos	0,02-0,1%	0,49 ± 0,24, a	0,63 ± 0,15, a,b	0,93 ± 0,41, b	0,42 ± 0,24, a	F _{3,30} = 5,156, p=0,005
Granulócitos imaturos	0	0,32 ± 1,00	0,467 ± 0,21	0,33 ± 0,12	0,36 ± 0,27	F _{3,30} =0,379, p=0,769
Neutrófilos	2-7,5 *10³/microL	3,32 ± 0,74	3,89 ± 0,834	3,70 ± 0,89	3,81 ± 1,23	F _{3,30} = 0,644, p=0,593
Linfócitos	1,5-4 *10³/microL	2,51 ± 0,72	2,72 ± 0,83	2,50 ± 0,53	2,01 ± 0,49	F _{3,30} = 1,952, p=0,143
Monócitos	0,2-0,8 *10³/microL	0,56 ± 0,17	0,56 ± 0,16	0,59 ± 0,14	0,40 ± 0,13	F _{3,30} =3,041, p=0,044
Eosinófilos	0,04-0,4 *10³/microL	0,21 ± 0,21	0,15 ± 0,05	0,24 ± 0,13	0,14 ± 0,09	F _{3,30} =0,808, p=0,500
Basófilos	0,02-0,1 *10³/microL	0,03 ± 0,02, a	0,05 ± 0,01, a,b	0,06 ± 0,03, b	0,02 ± 0,02, a	F _{3,30} = 5,156,

						p=0,005
Eritrócitos	4,0-4,8 *10⁶/microL	4,61±0,27	4,70±0,53	4,66±0,51	4,55±0,29	F _{3,30} =0,202, p=0,894
Hemoglobina	13-15g/dL	13,35±0,79	13,80±0,91	13,62±0,89	13,24±0,71	F _{3,30} =0,581, p=0,632
Hematócrito	36-46%	39,5±2,16	41,17±3,52	40,00±3,08	39,53±1,75	F _{3,30} =0,482, p=0,697
VGM	83-99 fL	85,91±2,79	87,77±2,72	86,42±4,13	86,87±2,82	F _{3,30} =0,388, p=0,763
HGM	27-32 pg	28,88±1,55	29,50±1,50	29,35±1,94	29,08±1,15	F _{3,30} =0,224, p=0,879
Plaquetas	150- 400*10³micro/L	270,18±92,23	271,67±72,86	222,98±107,84	245,08±43,09	F _{3,30} =0,577, p=0,635
VS	0-19 mm, 1^a hora	14,38±9,91	5,33±0,58	12,83±10,53	12,75±5,72	F _{3,30} =0,953, p=0,428
Função renal						
Creatinina	0,5-0,9 mg/dL	0,80±0,11	0,85±0,12	0,72±0,12	0,77±0,13	F _{3,30} =1,026, p=0,395
Ureia	10-50 mg/dL	34,38±6,65	31,33±3,21	33,50±10,90	30,33±5,65	F _{3,30} =0,751, p=0,530
Função hepática						
Bilirrubina total	0,2-1 mg/dL	0,41±0,17	0,52±0,24	0,55±0,20	0,50±0,19	F _{3,30} =1,007, p=0,403
TGO/AST, a 37°C	10-30 U/L	14,92±3,93	22,00±14,80	20,33±8,19	16,00±2,92	F _{3,30} =1,989, p=0,137
ALT/TGP, a 37°C	10-36 U/L	13,46±6,54	16,33±12,50	24,33±16,76	16,42±6,54	F _{3,30} =1,803, p=0,168
GGT U/L, a 37°C	6-39 U/L	16,54±8,82	21,00± 10,81	32,67± 43,93	13,25±4,16	F _{3,30} =1,456, p=0,246
Função tiroidea						
TSH	0,3-3,5 µUI/mL	2,73±1,79	1,73±0,67	2,95±0,944	1,75±0,849	F _{3,30} =1,840, p=0,161

CAPÍTULO IV: DISCUSSÃO

O conhecimento do estado de saúde clínico e analítico incluindo os valores de AL e AP das trabalhadoras potencialmente expostas a citostáticos no seu local de trabalho era o principal objetivo do estudo, de forma também, perante os resultados a poder implementar possíveis medidas preventivas que limitam a toxicidade dos citostáticos associada à exposição ocupacional. Para alcançar esses objetivos foi feita consulta de Medicina do Trabalho com aplicação de uma história clinico-laboral detalhada com informação relativa à potencial exposição a citostáticos, um exame físico dirigido e um estudo analítico que incluía valores de AL e AP. A história clinico-laboral é uma ferramenta médica que permite a obtenção de informação relevante em dados de saúde e dados laborais que se torna vital para a vigilância de saúde das pessoas trabalhadoras. A mesma contou com informação detalhada na exposição ocupacional a citostáticos e foi redigida especificamente para a elaboração desta dissertação tendo presente as recomendações internacionais da NIOSH, ISOPP e INSHT (AMMTAS 2014).

Outros motivos também alentaram e estimularam o desenvolvimento deste trabalho:

- Atualizar e introduzir, na instituição, protocolos específicos na vigilância de saúde destas trabalhadoras expostas.
- Pela observação prévia dos postos de trabalho e da necessidade de reforço das medidas de proteção individual a adotar no local de trabalho.

O estudo contou com apenas pessoal trabalhador do sexo feminino, uma vez que entre o 80 e os 100% do total do pessoal trabalhador dos serviços com exposição laboral a citostáticos e dos serviços administrativos era do sexo feminino. Estes dados são similares à realidade atual no setor sanitário e de proteção social, onde mais de 79% das pessoas desses postos de trabalho são do sexo feminino (CIG 2017).

De fato apenas um dos grupos de exposição a citostáticos era constituído por trabalhadores do sexo masculino e de forma a não introduzir uma variável mais que poderia influenciar os resultados, optou-se por retirá-los do estudo.

A amostra é pequena uma vez que se restringe à população que diariamente está potencialmente exposta no seu local de trabalho a citostáticos, independentemente da/s sua/s tarefa/s. O fato de dispormos de uma menor

amostra nos grupos de exposição, pode por um lado permitir o cumprimento das recomendações internacionais e o princípio de precaução na redução do menor número possível de pessoas expostas ao risco, mas por outro lado pode verificar-se nessas trabalhadoras maior incidência dos efeitos tóxicos do uso dos citostáticos. O anterior pode ser colmatado com uma maior frequência na vigilância de saúde das mesmas (NIOSH 2016).

Os grupos amostrais analisados, não apresentarem diferenças significativas na média de idade o que permitem a comparação relativamente a outro tipo de efeitos, como podem ser os potenciais efeitos tóxicos dos citostáticos.

A totalidade dos grupos não realizaram tratamentos com quimio ou radioterapia, nem tem conhecimento pessoal de alergia a citostáticos, bem como não foram identificadas doenças psiquiátricas, congénitas, neoplásicas ou hematológicas atuais. De recordar que a toxicidade dos citostáticos está descrita com alguns sintomas neurológicos como náuseas, vômitos ou cefaleias, principalmente na exposição aguda, mas não em sintomas psiquiátricos como acontece com outro tipo de agentes químicos presentes no local de trabalho, como o formaldeído (Belo *et al.* 2011).

Foram aplicados critérios de inclusão e exclusão que permitissem eliminar fatores potencialmente capazes de provocar alterações no metabolismo e vias energéticas do AL e AP, como são exemplo alguns fármacos acessíveis à população como um antidiabético oral como a metformina, o grupo das estatinas ou inclusivamente os beta2-agonistas, como por exemplo o salbutamol (Andersen *et al.* 2014). Não se conhecem até ao momento interferências nestes parâmetros resultantes do uso de medicação para conciliar o sono.

O grupo 1 e o grupo 4 foram os grupos que referiram alterações no sono, com 21% e 42% respetivamente, requerendo de medicação para a sua conciliação em 14% e 17%, respetivamente. Ambos grupos têm um fator de risco profissional, que tem vindo a aumentar, que é o psicossocial. Para o grupo não exposto, o contato com o público, as limitações do sistema informático e tecnologias de informação cada vez mais usadas no setor administrativo/logístico, a burocratização e a falta de recursos humanos no sistema sanitário são alguns dos fatores que contribuem para o risco psicossocial (DGS 2015). Para o grupo 1 o contato com doentes, muitas vezes em fase terminal, bem como com os seus familiares são apontados como fontes

de risco psicossocial no setor saúde (Gomes *et al.* 2013). O risco psicossocial é cada vez mais relacionado com a presença de patologias crônicas tanto músculo-esqueléticas como do foro mental como ansiedade, nervosismo, problemas de sono e dificuldades de concentração (Hupke 2014) especialmente para as mulheres sobre as quais existem outros fatores que contribuem para problemas de saúde mental nomeadamente da maior incidência de história de violência (laboral, doméstica, sexual, moral) bem como de responsabilidades e funções socialmente e ainda na atualidade, atribuídas às mulheres como uma maior carga de trabalho pós-laboral como são as duplas e triplas jornadas cuidando de crianças, pessoas idosas e pessoas dependentes bem como menores salários ou situação laboral precária e alvo de discriminação, como por exemplo a gravidez (Ferreira e Monteiro 2015).

Observou-se que 17% das técnicas de farmácia apresentavam alterações nas enzimas hepáticas com seguimento em consulta de especialidade. A determinação analítica de enzimas hepáticas deve ser contemplada nas consultas de Medicina do Trabalho (Boiano *et al.* 2014), (Madeira 2010).

A totalidade dos grupos apresentam lesões compatíveis com patologia músculo-esqueléticas a nível do sistema musculoesquelético, sendo o grupo de enfermagem a apresentar o valor mais baixo com 29%. O grupo não exposto, com 42% apresentam movimentos repetitivos com o uso recorrente das TIC e a adoção de posturas muitas vezes pouco ergonómicas. O grupo 3 e o grupo 2 apresentaram 33% de queixas com patologia músculo-esquelética, a destacar tendinites e cervicalgias. De recordar que o grupo 3 realiza movimentos de repetição a nível dos membros superiores em sistema de vácuo e subpressão (procedimentos necessários na preparação dos citotóxicos). O uso de bombas de enchimento pode reduzir estas lesões, apesar de aumentar o tempo na finalização das preparações (Pałaszewska-Tkacz *et al.* 2019).

As patologias autoimunes foram observadas em todos os grupos à exceção do grupo 2. A presença laboral de risco químico é um dos fatores de suscetibilidade para uma maior incidência ou exacerbação da doença autoimune (WHO 2006) e requer maior vigilância por parte de Medicina do Trabalho.

Todos os grupos em estudo referiram alterações na sua história reprodutiva. Alguns estudos em doentes tratados com quimioterapia recomendam que a contraceção seja a partir dos 6 meses de finalizado o tratamento, tanto para mulheres como para homens (Madeira 2010). Na exposição ocupacional a citostáticos dispõe-se ainda de pouca informação. É necessário ter presente que os efeitos teratogénicos durante a organogénese e a extensão do ciclo da espermatogénese de aproximadamente 2,5 a 3 meses são fatores que alertam para a possível necessidade de afastamento laboral a citostáticos (Burdof *et al.* 2006), (AMMTAS 2014). Os aspetos reprodutivos devem ser considerados na vigilância de saúde destas trabalhadoras.

Na análise do tempo de serviço de cada grupo profissional obteve-se que 100% do grupo 2 e 3 têm **entre 1,5 e 9 anos** de atividades laborais na exposição a citostáticos, face aos grupos 1 e do controlo que concentra uma maior incidência entre os 10 e os 14 anos com um 29% e um 43% com 15 ou mais anos, respetivamente. Esta situação pode ser compreendida pelo fato do serviço onde se preparam os citostáticos estar a funcionar recentemente face às várias décadas que a instituição leva a administrar este tipo de fármacos. Inicialmente a preparação dos citostáticos era realizada pelo pessoal de enfermagem nos respetivos serviços à semelhança do que se encontra na literatura internacional onde o pessoal de enfermagem é a categoria profissional mais estudada na exposição laboral a citostáticos (Boiano e Sweeney 2014). Nestas novas instalações e dada à qualificação das tarefas que implicam a preparação dos citostáticos, esta está atualmente ao encargo das técnicas de farmácia e farmacêuticas.

Do mesmo modo é interessante analisar que são também o grupo 2 e 3 que cumprem com o 100% do uso de equipamentos de proteção individual e o 100% também usa o equipamento adequado ao tipo de tarefas laborais que realiza na exposição a citostáticos (NIOSH, 2016; Gonzalez, 2003). No entanto a frequência com que trocam as luvas e as batas não está de acordo às recomendações internacionais atuais. A troca de luvas deve ser feita cada 30 minutos, na mudança de procedimentos ou nas situações de derrame e as batas cada 2-3 horas de uso, uma vez que foi possível demonstrar que a capacidade de penetração de muitos citostáticos é elevada (por exemplo a ciclofosfamida é possível de detetar-se aos 10 minutos de utilização na parte interior da luva(Costa *et al.* 2010) e não se dispõe até ao momento de nenhum material que garanta a total impermeabilidade dos mesmos (AMMTAS 2014), (NIOSH 2016). Apenas 36% das enfermeiras refere usar delas refere usar EPI's

e são luvas simples apesar de nalgumas situações como a administração de intravenosos requerer de proteção com bata (AMMTAS 2014), (NIOSH 2016).

A experiência profissional e o tempo de serviço têm vindo a ser apontados como alguns dos fatores que contribuem à adoção de comportamentos em segurança e saúde no trabalho menos exigentes e “com maior facilitismo”, bem como na toma de medidas de proteção individual por parte dos/as trabalhadoras (Sas e Suarez 2014).

Apenas 14%, n= 2, das enfermeiras referem ter exposição laboral a citostáticos noutra local de trabalho, mas com um número inferior a 6 horas semanais e tendo o mesmo tipo de condições e comportamentos que apresentam na instituição de base com 35 horas semanais. A análise dos dados não evidencia diferenças entre o seu estado de saúde e parâmetros bioquímicos face às demais pelo que se incorporaram no estudo.

Por metodologias dos serviços, com funcionamento diário de 12 horas, o grupo 1 é único que tem um horário diário superior a 8 horas e até 12 horas, onde 86% refere realizá-lo mais de 8 horas diárias. Estes resultados são similares a muitas outras instituições e depende da metodologia das mesmas.

Apenas 14% apresentam horário diário entre 5 a 8 horas por terem atividades laborais administrativas noutros serviços. Por metodologia do serviço, as técnicas de farmácia realizam 1 semana por mês as atividades na farmácia oncológica, com 2-2,5 horas de exposição no período da manhã seguido de um descanso de 30-45 minutos e posteriormente novamente 1-1,5 horas de exposição a citostáticos. No período da tarde podem realizar mais 1h e meia a 2 horas de exposição. Diariamente, 5 dias por semana são necessárias 2 técnicas e 1 licenciada em ciências farmacêuticas. Tal metodologia de trabalho é reforçada pela literatura médica que recomenda que a exposição a citostáticos deva ser o mais reduzida possível tanto em tempo, em frequência como em número de trabalhadores/as, e onde deve ser efetuado o mesmo tempo de exposição e o de afastamento (EU-Parliament 2016).

A principal tarefa do pessoal de enfermagem, grupo 1, é a administração da medicação citostática, referida em 93% das mesmas. Esta administração inclui também o manuseamento da medicação oral (a medicação oral está envolta em plástico e é libertada nos tabuleiros que entregam aos doentes). A medicação oral, representada no grupo 15 da classificação dos citostáticos, não requer de preparação por parte das técnicas de farmácias nem farmacêuticas explicando que somente o grupo 1 tem contato com os citostáticos deste grupo, a 100%. A eliminação dos resíduos de citostáticos e das secreções de doentes são

referidas como tarefas diárias em 50% das enfermeiras, apesar de na atualidade contarem com o apoio das assistentes operacionais. A totalidade do grupo 2 dá apoio na preparação e faz a validação das preparações citostáticas.

De forma rotativa as técnicas de farmácia fazem a preparação dos citostáticos dentro da câmara de fluxo laminar, manuseando, cortando, doseando, manipulando os diferentes citostáticos e soluções enquanto que a outra colega dá apoio nesse processo ajudando no transporte desde o *transfer* à câmara e no sentido contrário, armazenando os mesmos e realizando a eliminação dos resíduos finais. Também neste processo contam com o apoio das assistentes operacionais, que procedem à limpeza das bancas de trabalho e do posto de trabalho na sua globalidade. As atividades laborais realizadas estão de acordo às descrições internacionais e às categorias profissionais (NIOSH 2016).

Quando se interrogou sobre a presença de algum/ns sintomas apresentados no local de trabalho aquando do contato com os citostáticos obteve-se a resposta positiva em todos os grupos expostos, tendo sido as cefaleias, as náuseas e os vômitos os sintomas mais frequentes (Madeira 2010). As alterações na pele, com irritação das mucosas e membranas foram mencionadas em 17% para o grupo 3 e as alterações na sensibilidade e presença de prurido em 17% e 8%, respetivamente, no grupo das enfermeiras. De recordar que o grupo 3 é o que realiza atividades potencialmente mais expostas na toxicidade a citostáticos que os restantes grupos e que apesar do uso de EPI's adequados podem experimentar toxicidade aguda dessa atividade laboral. No 64% do grupo 1 é referido o não uso de EPI's adequados às suas funções, sendo, portanto, condutas que maior exposição à toxicidade dos citostáticos apresentam. Estas descrições clínicas foram observadas noutros estudos (Kusnetz 2003), (Pałaszewska-Tkacz *et al.* 2019). De ressaltar que o 100% usa EPI's adequados na administração da BCG, evidenciando que o perigo biológico leva a um comportamento de proteção e adoção de medidas de segurança mais restrito que o risco químico, ao qual também estão expostas. O grupo 2 não interfere diretamente com o citostáticos, apesar de estar na sala fisicamente ao lado da sala de preparação, dando apoio às técnicas de farmácia.

Parâmetros Analíticos

Na análise dos parâmetros analíticos determinados foram observadas diferenças significativas para os valores de neutrófilos em %, e para os basófilos, em % e em quantidade, $10^3/\text{microL}$.

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes no sangue periférico de adultos. Na fase adulta são células altamente especializadas no exercício da fagocitose e destruição intracelular de bactérias e foram observados diminuídos na exposição laboral citostáticos, especialmente quando não se tomavam as devidas medidas de proteção (Nguyen *et al.* 2018). Os basófilos são os grânulos mais escassos do sangue e caracterizam-se pela presença de grandes grânulos metacromáticos que são ricos em histamina, serotonina, sulfato de condroitina e leucotrienos, implicados na resposta de defesa nas infeções (Min *et al.* 2012). A diminuição das células brancas dando a origem a infeções e supressão da imunidade (Fransman *et al.* 2007) foi observada noutros estudos com PS expostos a citostáticos (Gajski *et al.* 2018). *In vitro* observou-se que a exposição a citostáticos induz o dano e a alteração da integridade do genoma das células, levando à sua diminuição e disfuncionalidade, mesmo em doses baixas e citostáticos isolados (Gajski *et al.* 2018).

Obteve-se, face ao grupo controlo que todos os grupos de exposição laboral citostática apresentam uma média superior ao limite superior dos valores de referência do AP, sem, no entanto, apresentarem diferenças significativas. Tanto o grupo 2 como o grupo 3 apresentam diferenças significativas faces aos outros grupos nos valores de AL. Apesar disso os níveis de AL/AP estão dentro da gama considerada normal em todas as trabalhadoras. Outros estudos, com exposição a risco químico, nomeadamente de organofosforados evidenciaram valores elevados de AL, tanto a nível experimental (Moreno e Madeira 1990) como na espécie humana (Llamosas *et al.* 2011). O aumento de AL citosólico, como resultado da estimulação da via anaeróbia permite compreender que existe comprometimento da via aeróbia ou que esta não é suficiente para as necessidades energéticas das células (Valls-Llobet 2018), (Llamosas *et al.* 2011). A perpetuação no tempo de fatores que afetam o funcionamento mitocondrial culminam no aumento de AL citosólico com possibilidade de aumento do AL/AP superior a 25, condicionando o adequado funcionamento das células e suas funções e assim serem dois elementos para o diagnóstico analítico de disfunção mitocondrial (Filosto e Mancuso 2007). Numa primeira fase estas alterações são funcionais e assintomáticas mas a cronicidade destas

alterações pode manifestar-se em sinais e sintomas de síndrome de disfunção mitocondrial e condicionar a saúde humana e a qualidade de vida destas trabalhadoras (Conley e Marcinek 2007).

CAPÍTULO V – CONCLUSÕES

A presente dissertação permitiu conhecer melhor alguns parâmetros biológicos dos grupos de trabalhadoras de um hospital com exposição laboral a citostáticos e um grupo controlo, nomeadamente os valores de AL e AP. No estudo participaram um total de 35 PS, do sexo feminino e de diferentes categorias profissionais, onde o grupo controlo não apresenta exposição laboral a risco químico. Foi feita a caracterização da amostra de acordo aos dados recolhidos na história clínico-laboral, dos processos clínicos revistos e dos parâmetros analíticos analisados. Destes últimos constaram o hemograma com serie branca, vermelha e plaquetar, a função hepática, renal e função tiroideia bem como o AL e AP.

Para os neutrófilos em %, basófilos em %, basófilos em contagem numérica os resultados obtidos evidenciam que os grupos de exposição 1 e 3 tem diferenças significativas face aos outros. Estes dois grupos são de facto, pelo número de horas (grupo 1) bem como o tipo de tarefas que realizam e especialmente o grupo 3, o grupo que apresentam maior risco potencial de exposição laboral a citostáticos.

Para o AP foi possível observar que os grupos expostos apresentavam médias superiores aos limites de exposição face ao grupo controlo e que o AL apresenta diferenças significativas no grupo 3 face aos grupos 1 e 4 e que o grupo 2 não apresenta diferenças significativas face ao grupo 3 nem face ao 1 e 4. Estes resultados ajudam a compreender melhor o funcionamento mitocondrial celular das trabalhadoras estudadas onde a via anaeróbica láctica tem um certo predomínio. Os valores elevados de AL formam parte, não exclusiva, do diagnóstico da síndrome de disfunção mitocondrial. Os resultados globais permitem compreender e reforçar a vigilância de saúde neste tipo de exposição laboral e que provavelmente estes valores de AL e AP e AL/AP possam, eventualmente, vir a fazer parte da consulta de Medicina do Trabalho.

Foi referida a presença de alguns sintomas no local de trabalho aquando do contato com citostáticos reforçando o uso dos equipamentos individuais e a adequada revisão e manutenção dos equipamentos coletivos, como é o sistema AVAC, inclusivamente nos postos de trabalho de enfermagem, de forma a limitar a toxicidade aguda que pode resultar, eventualmente, do contato com

citostáticos. Também a revisão periódica e o cumprimento adequado dos protocolos de atuação, de acordo às recomendações internacionais, bem como a formação e sensibilização contínua, de acordo às tarefas laborais e sobre a toxicidade dos citostáticos permite reduzir a contaminação dos mesmos e limitar a sua possível toxicidade tanto entre PS como entre doentes e familiares. De recordar que as/os profissionais de saúde, nomeadamente o pessoal de enfermagem, são indispensáveis na formação de doentes e familiares e devem sê-lo também em relação à proteção da toxicidade dos agentes citotóxicos.

Do próprio estudo confirma-se a não existência de uma proposta de história clínico-laboral a nível nacional, específica e detalhada na exposição a citostáticos. Não se dispõe também de nenhum documento nacional com recomendações sobre a vigilância de saúde de profissionais expostos laboralmente a citostáticos, apesar das últimas recomendações europeias e da preocupação crescente acerca do potencial toxico que a exposição a citostáticos tem vindo a suscitar. De lembrar que a vigilância de saúde das pessoas trabalhadoras deve ser um trabalho realizado em equipa, de forma multidisciplinar e que as fichas de avaliação de riscos, da competência das/o técnicas de higiene, saúde e segurança no trabalho devem ser feitas tendo em conta a identificação das substâncias químicas usadas, com menção ao tipo de tarefas laborais de risco e ao uso de medidas de proteção individual e coletiva, bem como às condições físicas dos postos de trabalho.

O estudo centrou-se nos parâmetros de AL e AP, como possíveis elementos para poder compreender, uma parte do funcionamento mitocondrial, perante a exposição laboral a citostáticos.

Na vigilância de saúde das profissionais expostas e perante os resultados foi também proposto ao Serviço de Saúde Ocupacional da Instituição, a realização, na consulta de Medicina do Trabalho, de uma história clínico-laboral específica na exposição a citostáticos, com incorporação dos parâmetros analíticos, AL e AP, como forma de contribuir para a proteção celular perante a toxicidade dos medicamentos citostáticos.

Este estudo apresenta algumas limitações. A primeira prende-se com o número total da amostra que pela especificidade do objeto de estudo reduziu a incorporação de profissionais de saúde no mesmo, especialmente nos grupos de exposição. A segunda prende-se com o fato de não se ter incorporado PS do sexo masculino, tanto nos grupos de exposição como no grupo controlo. Uma terceira limitação está relacionada com a escassa abrangência de outras instituições sanitárias.

A quarta limitação está relacionada com a falta de estudos com os mesmos objetivos, nomeadamente na determinação de AL e AP. Outras limitações poderão ser apontadas. Futuras investigações poderão incorporar mais instituições sanitárias e consequentemente maior número de PS, tanto do sexo feminino como do masculino. A quinta limitação relaciona-se com a inexistência de exames complementares patognomónicos de disfunção mitocondrial induzida especificamente por citostáticos.

Proteger em saúde é cada vez mais uma exigência dos dias de hoje. De recordar que a OIT emitiu em 2018, dentro das celebrações dos seus 100 anos, um documento titulado “Futuro do Trabalho”, onde coloca como um dos eixos centrais a pessoa trabalhadora e o investimento na proteção da sua saúde (OIT 2019), vindo ao encontro das diretrizes da OMS na promoção de postos de trabalho saudáveis (OMS 2010).

A autora espera ter contribuído de forma válida para a sensibilização da toxicidade dos citostáticos por parte das trabalhadoras dos serviços em questão, bem como das chefias intermédias e superiores e agentes da área de saúde ocupacional acerca da temática e da importância de intervenção na totalidade dos riscos ocupacionais apresentados. Porque assim se melhora a qualidade de vida pessoal e de vida laboral das profissionais de saúde que diariamente prestam cuidados sanitários. Elas próprias são a imagem de qualidade dos serviços que as instituições prestam à sociedade.

O crescimento e divulgação de estudos similares, que detenham ainda mais dados, poderá possibilitar, num futuro próximo, um consenso relativamente à exposição ocupacional a citostáticos e a importância eventual dos valores de AL e AP e de outros parâmetros analíticos. Mais estudos são necessários no futuro a este nível que permitam a melhor caracterização das potenciais alterações metabólicas e mitocondriais na avaliação e seguimento de trabalhadores expostos ocupacionalmente a substâncias com riscos potenciais, tais como os citostáticos.

LISTA DE REFERÊNCIAS

- AMMTAS. 2014. "Guía de Buenas Prácticas Para Trabajadores Profisionalmente Expuestos a Agentes a Citostáticos. *AMMTAS*
- Andersen, L., Mackenhauer, J., Roberts, J., Cocchi, M., Donnino, M., 2014. "Etiology and Therapeutic Approach to Elevated Lactate." *Mayo Clin Proc.* 88(10): 1127–40.
- ASHP. 2006. "ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs." *Am J Health-Syst Pharm.* 63:1172-93.
- Battogtokh, G., Choi, Y., Kang, D., Park, S., Shim, M., Huh, K., Cho, Y., Lee, J., Kang, H. 2018 "Mitochondria-Targeting Drug Conjugates for Cytotoxic, Anti-Oxidizing and Sensing Purposes: Current Strategies and Future Perspectives." *Aca Pharm Sinic*, 8(6):862-880.
- Belo, C, Antunes, I; Ferreira, J. 2011. "Avaliação Da Exposição Profissional Ao Formaldeído e Xileno No Serviço de Anatomia Patológica Dos Hospitais Da Universidade de Coimbra."Univ Coimbra
- Boiano, J., Steege, A., Sweeney, M., 2014. "Adherence to Safe Handling Guidelines by Health Care Workers Who Administer Antineoplastic Drugs." *Journ of Occup Environl Hyg* 11(11).
- Burdorf, A, Figa-Talamanca, I., Jensen, T., Thulstrup, A 2006. "Effects of Occupational Exposure on the Reproductive System: Core Evidence and Practical Implications." *Occupl Medic.* 56:516–520.
- Burtis, C., Aschwood, E., Tietz, A. 1994. "*Textbook of Clinical Chemistry.*" 3d Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania
- Buschini, A., Villarini, M., Feretti, D., Mussi, M. F., Dominici, L., Zerbini, I., Moretti, Gelatti Ceretti, Bonfiglioli, R., Carrieri, M., and P. U., Rossi, C., Monarca, S., 2013. "Multicentre Study for the Evaluation of Mutagenic/Carcinogenic Risk in Nurses Exposed to Antineoplastic Drugs: Assessment of DNA Damage." *Occup. Environ. Med.*70(11): 780-94
- Callaway, D., Shapiro, N., Donnino, M., Baker, C., Rosen, C., 2009. "Serum Lactate and Base Deficit as Predictors of Mortality in Normotensive Elderly Blunt Trauma Patients." *The Journ of traum.* 66(4):1040.
- Cavallo, D.; Ursini, C. L.; Perniconi, B., Francesco, A., Giglio, M., Rubino, F., Marinaccio, A., Iavicoli, S. 2005. "Evaluation of Genotoxic Effects Induced by Exposure to Antineoplastic Drugs in Lymphocytes and Exfoliated Buccal Cells of Oncology Nurses and Pharmacy Employees." *Mutat Res.* 10;587(1-2):45-51.
- CIG. 2017. "Igualdade de Género Em Portugal: Boletim Estatístico 2017." *Comis Cidad e Iguald de Gén:* 50.
- Conley, K., Marcinek, D., Villarin, J., 2007. "Mitochondrial Dysfunction and Age." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10(6):688-.
- Connor, T., Lawson, C. 2012. "Reproductive Risks Associated with Hazardous Drug Exposures in Healthcare Workers and Recommendations for Reducing Exposures by Disclaimer Ordering Information." *NIOSH CDC:* 1–64.
- Damstra, T., 2002. "Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors." *WHO* 8(1): 95–107.
- Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., Loscalzo, J., 2015. "*Harrison's Principles of Internal Medicine 19*". Vol.I, 19ªEdition, McGraw-Hill QDR, México
- DGS. 2015. "Fatores de Risco / Riscos Psicossociais No Local de Trabalho" Programa Nacional de Saúde Ocupacional (PNSOC) 2015: 1–32.
- DGS. 2018. "Vigilância Da Saúde Dos Trabalhadores Expostos a Agentes Químicos Cancerígenos,

Mutagénicos Ou Tóxicos Para a Reprodução – Guia Técnico n.º 2 / Programa Nacional de Saúde Ocupacional (PNSOC): 2.º Ciclo – 2013/2017.”

DL. 2016. “Decreto-Lei N.º24/2012 de 6 de Fevereiro.” *Diário da República* 1ª série-N.º: 580–89.

Klaassen, C.; Watkins, J, Csarett, L, Doull, J. 2001. “*Manual de Toxicología Casarett & Doull: La Ciencia Básica de Los Tóxicos*”. 5ª Edición, McGraw-Hill Interamericana, México.

Emma, H., Gary, W., Cline, L., Collis, R., Pongratz, L., Gray, J., Smith, P., 2009. “Role for Malic Enzyme, Pyruvate Carboxylation, and Mitochondrial Malate Import in Glucose-Stimulated Insulin Secretion.” *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 296(6): E1354–E1362.

EU-OSHA. 2018. “Taking Action on Work-Related Cancer.” OSHA
 “2018–19 Campaign: “Healthy Workplaces Manage Dangerous Substances.”
<https://osha.europa.eu/en/healthy-workplaces-campaigns/dangerous-substances-18-19>. [junho de 2019]

EU-Parliament, European. 2016. “Preventing Occupational Exposure to Cytotoxic and Other Hazardous Drugs.” *European Policy Recommendations*.

Eurostat. 2015. “Eurostat – The Statistical Office of the European Union, Production of Toxic Chemicals, by Toxicity Class, Total Production of Chemicals, 2004-2013.” Eurostat

Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., Bray, F., 2018. “Cancer Today - Globocan 2018 - IARC CancerBase No. 15.” IARC

Ferreira, V., Monteiro, R. 2015. “Trabalho, Igualdade e Diálogo Social: Estratégias e Desafios de Um Percuro.” *Comissão para a Igualdade no Trabalho e no Emprego*, (2013): 224.

Filosto, M., Mancuso, M., 2007. “Mitochondrial Diseases: A Nosological Update.” *Acta Neurol Scandinica* 115(4): 211–21.

Gajski, G., Ladeira, C., Geric, M., Viegas, S., 2018. “Genotoxicity Assessment of a Selected Cytostatic Drug Mixture in Human Lymphocytes: A Study Based on Concentrations Relevant for Occupational Exposure.” *Environ Resear* 161: :26-34

Galpern, W., Cudkowicz, M., 2007. “Coenzyme Q Treatment of Neurodegenerative Diseases of Aging.” *Mitochondrion* 7 Suppl:S146-53

Gillis, L., Kaye, E., 2002. “Diagnosis and Management of Mitochondrial Diseases.” *Pediatr Clin North Am* 49:203–19.

Gomes, S., Santos, M., Carolino, E. 2013. “Psycho-Social Risks at Work: Stress and Coping Strategies in Oncology Nurses.” *Revist Lati-Amer de Enferm* 21(6): 1282–89.

González, G., MI et al. 2003. “Protocolos de Vigilancia Sanitaria Específica. Agentes Citostáticos” *Ministerio Salubridad y Consumo*.

Gray, L., Tompkins, S., Taylor, E., 2014. “Regulation of Pyruvate Metabolism and Human Disease.” *Cell Mol Life Sci* 71: 2577–2604.

Hawkins, D., 2011. “Reproductive Health Risk Associated with Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings: A Review of the Evidence.” *J Occup Environ Med*.493(2005): 485–93.

Heller, A., Brockhoff, G., Goepferich, A., 2012. “Targeting Drugs to Mitochondria.” *Eur J Pharm Biopharm.* 82(1):1-18.

Hupke, M. 2014. “Psychosocial Risks and Workers Health.” OSHA.

INFARMED. 2005. “*Manual de Farmácia Hospitalar*”. INFARMED

INFARMED. 2005. “Legislação Farmacêutica Compilada, Portaria n.º 42/92, de 23 de Janeiro. Guia Para o Bom Fabrico de Medicamentos.” INFARMED

ISOPP, 2007. “ISOPP Standards of Practice. Safe Handling of Cytotoxics”. *Internatil Societ of Oncol Pharm Practit*.

- Jacobs, D., Kasten, B., Demott, W., 1996. "Laboratory Test Handbook." 4ª Edição: Edition Lexi. Hudons, Cleveland
- Joseph, L., Harrison, R., 2014. "Current Occupational & Environmental Medicine." 5ª Edição: Mc Graw Hill, México
- Karami-mi, S., Abdollahi, M. 2013. "Mitochondrial Dysfunction and Organophosphorus Compounds." *Toxicol Appl Pharmacol* 270(1): 39–44
- Klaassen, C., Watkins, J., 2001. "Toxicologia de Casarett e Doull's – A Ciência Básica Dos Tóxicos". 2ª Edição, McGraw-Hill, México
- Kopjar, N., Garaj-Vrhovac, V., Kašuba, V., Rozgaj, R., Ramić, S., Pavlica, V., Želježić, D., 2008. "Assessment of Genotoxic Risks in Croatian Health Care Workers Occupationally Exposed to Cytotoxic Drugs: A Multi-Biomarker Approach." *Instit for Medic Resear and Occupat.*
- Kusnetz, E., Condon, M., 2003. "Acute Effects from Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs in a Para-Professional Health Care Worker." *Am J Ind Med.* 44(1):107-.
- Ladeira, C., Viegas, S., Padua, M., Gomes, M., Carolino, E., Gomes, M., Brito, M., 2014. "Assessment of Genotoxic Effects in Nurses Handling Cytostatic Drugs." *J of Toxicol Enviro Heal - Part A: Current Issues* 77(14–16): 879–87.
- Llamosas, P., 2011. "Documento de Consenso: Sensibilidade Química Múltiple." *Minist de Sanidad, Polít Social Igualdad.*
- Madeira, A., 2010. "Exposição ocupacional a citotóxicos - implicações no processo reprodutivo" Escola Supe de Tecnol da Saud do Porto, IPP.
- Maj, M., Cameron, J., Robinson, B., 2006. "Pyruvate Dehydrogenase Phosphatase Deficiency: Orphan Disease or an under-Diagnosed Condition?" *Mol Cell Endocrinol.* 249(1-2):1.
- Meyer, J., Chan, S., 2017. "Sources, mechanisms, and consequences of chemical-induced mitochondrial toxicity"; *Toxicol* 1(391):2-4.
- Min, B., Melissa, A., Legros, B., 2012. "Understanding the Roles of Basophils: Breaking Dawn." *Immunol* 135(3): 192–97.
- Mizock, B., 2000. "Redox Pairs, Tissue Hypoxia, Organ Dysfunction, and Mortality." *Critical Care Medicine* 28(1): 270–72.
- Moillet, M. 2002. "Biología Celular". 8ª Edição, Editora Santos
- Monach, P., Arnold, L., Merkel, P., 2011. "Incidence and Prevention of Bladder Toxicity from Cyclophosphamide in the Treatment of Rheumatic Diseases: A Data-Driven Review." *Arthr Rheum* 62:9–21.
- Moreno, A., Madeira, V., 1990. "Interference of Parathion with Mitochondrial Bioenergetics." *Biomedic et Biophy Act*, 1015 361–367.
- Narra, M., Begum, G., Rajender, K., Rao, J., 2012. "Impacto Tóxico de Dois Inseticidas Organofosforados Em Parâmetros Bioquímicos de Um Peixe Alimentício e Avaliação Da Resposta de Recuperação." *Toxicol Ind Health.* 28 (4): 34.
- Nguyen, P., Cerhan, J., Warlick, E., 2018. "Myelodysplastic Syndromes in a Population-Based Study." *Int J Cancer* 140(1):23-33
- NIOSH. 2004. "Antineoplastic Agents, Occupational Hazards in Hospitals" *NIOSH.*
- NIOSH. 2016. "List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings". *NIOSH*
- OIT. 2019. "Trabalhar Para Um Futuro Melhor". OIT; www.ilo.org/publns [junho de 2019].
- OMS, 2010. "Ambientes de Trabalho Saudáveis : Um Modelo Para Ação". OMS
- Onyango, I., Jameel, D., Shaharyah, M., 2016. "Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease and the Rationale for Bioenergetics Based Therapies." *Agin Dise* 7(2): 201.

Pałaszewska-Tkacz, A., Sławomir, C., Katarzyna, K., Małgorzata, K., 2019. "Cytostatics as Hazardous Chemicals in Healthcare Workers' Environment." *Internal Jour of Occup Medic Environ Heal* 32(24): 141–59.

Palmieri, F., Pierri, C., De Grassi, A., Nunes-Nesi, A., Fernie, A., 2011. "Evolution, Structure and Function of Mitochondrial Carriers: A Review with New Insights." *Plant J* 2011, 66: 161-181

Papa, S., Martino, P., Capitanio, G., Gaballo, A., De Rasmio, D., Signorile, A., Petruzzella, V., 2012. "The Oxidative Phosphorylation System in Mammalian Mitochondria." *Adv Exp Med Biol*: 942:3-37.

Petralia, S., Dosemeci, M., Adams, E., Zahn, S., 1999. "Cancer Mortality among Women in Health Care Occupations in 24 US States 1984-1993." *Am J Ind Med*. 36:159–65.

Pieczenik, S., Neustadt, J., 2007. "Mitochondrial Dysfunction and Molecular Pathways of Disease." *Experiml Molec Pathol*. 83(1):84-92.

Prakasam G, Iqbal, M., Bamezai, R., Mazurek, S., 2018. "Posttranslational Modifications of Pyruvate Kinase M2: Tweaks That Benefit Cancer." *Front. Oncol*. 8:22.

REACH. "http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/review_2017_en.htm." 2018.[junho de 2019]

Regitz-Zagrosek, V., Seeland, U., 2012. "Sex and Gender Differences in Clinical Medicine." *Handb Exp Pharmacol* (214):3-22.

Richard, H., Haas, M., Chir, M., Russell, P., Sumit, P., Marni, J., Falk, M., Bruce, H., Saneto, D., Wolf, N., Niklas, D., Lee-Jun, W., Cohen, M., Robert, K., Naviaux, M., 2009. "In-Depth Evaluation of Suspected Mitochondrial Disease: The Mitochondrial Medicine Society's Committee on Diagnosis". *Seizure*. 94(1):16-37.

Pires, R., 2015. "Farmacologia - diferenças entre sexos" *Instituto superior de Ciências da Saúde Lisb*

Santini, L., Schilsky, R., Piccart, M., 2015. "Fórum Econômico Mundial Discute Impacto Do Câncer."

Sas, K., Suarez, A., 2014. "Prioridades Da Investigação No Domínio Da Segurança e Saúde No Trabalho Na Europa: 2013–2020." *OSHA*: 24. <https://osha.europa.eu/en/publications/reports/summary-priorities-for-osh-research-in-eu-for-2013-20>. [Junho de 2019].

Sasaki, M., Dakeishi, M., Hoshi, S., Ishii, N., Murata, K., 2008. "Assessment of DNA Damage in Japanese Nurses Handling Antineoplastic Drugs by the Comet Assay." *J Occup Health*. 50:7-12.

Silva, W., Ferrari, C., 2011. "Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento." *REV. BRAS. GERIATR. GERONTOL*. 8(1): 441–51.

Silva, J. 2018. "Cytostatic-Drugs Handling in Hospitals : Impact Study of the Contamination at Occupational Environments". Univ Minho

Taylor, R., Turnbull, D., 2005. "Mitochondrial DNA Mutations in Human Disease." *Nat Rev Genet*. 6(5):389-4.

Teixeira, A.M.; Simões, A.R.; Tabaquinho, S. 2001. "Preparação de Medicamentos Citotóxicos: Riscos Profissionais e Condições de Trabalho." *Escol Super de Tecno de Saud Lisb*

Testa, A., Giachelia, M., Palma, S., Appolloni, M., Padua, L., Tranfo, G., Spagnoli, M., Tirindelli, D., Cozzi, R., "Occupational Exposure to Antineoplastic Agents Induces a High Level of Chromosome Damage. Lack of an Effect of GST Polymorphisms." *Toxicol Appli Pharmac* 223(1):46-55.

Thomas, Z., Brown, L., Doan, L., Gore, A., Skakkebaek, E., Soto, A., Woodruff, F., Saal, V., 2012. "Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from the Endocrine Society." *Endocri* 153(9): 4097–4110.

Toutain, P., Louis, A., Bousquet-Mélou, A., 2010. "Species Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics." *Handbook of Experimental Pharmacology* 199(3): 19–48.

- Trasler, J., Doerksen, T., 1999. "Teratogen Update: Paternal Exposures-Reproductive Risks." *Teratology*. 60(3):161-72.
- Valanis, B., Vollmer, W., Labuhn, K., Glass, A., 1993. "Association of Antineoplastic Drug Handling with Acute Adverse Effects in Pharmacy Personnel." *Am J Hosp Pharmac* 50:455-462.
- Valls-Llobet. 2018. Medio Ambiente y Salud Mujeres y Hombres En Un Mundo de Nuevos Riesgos. *Coleção Fe*. Barcelona, Spain.
- Valls-Llobet, C. 2006. *Mujeres Invisibles*. 1ª edición, DeBolsillo, Barcelona
- Vassallo, J., Magalhães, S., 2009. "Síndromes Mielodisplásicas e Mielodisplásicas/Mieloproliferativas." *Revist Brasi de Hemat e Hemot* 31(4): 267–72.
- Villarini, M., Gianfredi, V. Levorato, S., Vannini, S., Salvatori, T., Moretti, M., 2016. "Occupational Exposure to Cytostatic/Antineoplastic Drugs and Cytogenetic Damage Measured Using the Lymphocyte Cytokinesis-Block Micronucleus Assay: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis." *Mutat Res* 770(Pt A): 35-45.
- Vuda, M., Kamath, A., 2016. "Drug Induced Mitochondrial Dysfunction: Mechanisms and Adverse Clinical Consequences." *Mitochod. Nov*;31:63-74.
- Waxman, D., Holloway, M., 2009. "Sex Differences in the Expression of Hepatic Drug Metabolizing Enzymes." *Molec Pharma* 76(2): 215–28.
- WHO. 2006. "Principles and Methods of assessing autoimmunity associated with exposure to chemicals" WHO
- Worksafe, V., 2003. "Handling Cytotoxic Drugs in the Workplace: Managing Health & Safety Risks Associated with Handling Cytotoxic Drugs in the Healthcare Industry." *Worsaf*
- Youle, C., Richard, J., 2009. "The Role of Mitochondria in Apoptosis." *Annu Rev Genet* 43: 95–118.
- Zar, J., 1999. *Biostatistical Analysis*, 4ª Edtion, Prentice-Hall, New Jersey
- Zeviani, M., Donato, S., 2004. "Mitochondrial Disorders." *Brain* 127;12:278.

ANEXOS

ANEXO I

Autorização da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra para a realização do estudo.



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

COMISSÃO DE ÉTICA DA FMUC

Of. Ref^o 092-CE-2018

Data 24.9./2018

C/conhecimento ao aluno

Exma. Senhora
Prof.^a Doutora Anabela Mota Pinto
Diretora do Gabinete de Estudos Avançados
da FMUC

Assunto: Projeto de Investigação no âmbito do Mestrado em Saúde Ocupacional (ref^o CE-088/2018)

Candidato(a): Noémia Cristina Lolo Marques

Título do Projeto: *"Determinação de ácido pirúvico e ácido láctico em mulheres profissionais de saúde: grupo exposto e não exposto a citostáticos".*

A Comissão de Ética da Faculdade de Medicina, após análise do projeto de investigação supra identificado, decidiu emitir o parecer que a seguir se transcreve:

"Parecer favorável não se excluindo, no entanto, a necessidade de submissão à Comissão de Ética, caso exista, da(s) Instituição(ões) onde será realizado o Projeto".

Queira aceitar os meus melhores cumprimentos,

O Presidente,

Prof. Doutor João Manuel Pedroso de Lima

HC

SERVIÇOS TÉCNICOS DE APOIO À GESTÃO - STAG - COMISSÃO DE ÉTICA

Pólo das Ciências da Saúde • Unidade Central

Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-354 COIMBRA • PORTUGAL

Tel.: +351 239 857 708 (Ext. 542708) | Fax: +351 239 823 236

E-mail: comisaetica@fmed.uc.pt | www.fmed.uc.pt

ANEXO II

Texto aplicado no documento de consentimento informado.

“

Título do Estudo de Investigação

“ Determinação de ácido e ácido láctico em mulheres profissionais de saúde: grupos expostos e grupo não exposto a citostáticos”.

Eu, abaixo assino

(NOME COMPLETO DA PESSOA PARTICIPANTE ESTUDO)

Fui informada de que o estudo de investigação acima mencionado se destina a verificar se a exposição a citostáticos no local de trabalho pode alterar a função mitocondrial, sum organelo indispensável na actividade celular e funcionamento dos tecidos e órgãos. O estudo pretende ser uma mais valia para as profissionais de saúde da instituição sanitária à qual pertencem e contribuir para o conhecimento científico e médico na área de Saúde Ocupacional, com um enfoque direto na prevenção em saúde de profissionais de saúde.

Sei que neste estudo está prevista a realização de história clinico-laboral, exame físico objectivo e realização de exame analítico sanguíneo, tendo-me sido explicado em que consistem e quais os seus possíveis efeitos pelo procedimento minimamente invasivo.

Sei que a totalidade do sangue vai ser utilizada para determinação dos parâmetros em estudo.

Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação das participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto.

Compreendi a informação que me foi dada, tive a oportunidade de fazer perguntar e as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Concordo que sejam efectuados os exames e a colheita de amostra de sangue para realizar as análises que fazem parte deste estudo.

Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato.

Nome do Participante no estudo	Assinatura
_____/____/____	_____
Nome da Médica Responsável (Investigadora Responsável)	
Data	Assinatura
23/10/2017	Elisavete Cristina Leão Marques

”

ANEXO III

História Clínico-Laboral: Instrumento de Colheita de Dados aplicado

História clínico- laboral na Exposição a Citostáticos

A- Dados Pessoais:

Nome Completo:

.....

Sexo

Data de Nascimento:

Local de Residência (Freguesia, Concelho, Distrito):

.....

Categoria Profissional: Médica ; Enfermagem ; Farmacêuticas ; Técnicas de Farmácia ; Administrativas ; Outra (qual?):

B- Dados Laborais:

B.1- Trabalha na Instituição sanitaria (se sim há quantos anos?):

B.2- Posto do Trabalho (local de trabalho):

C- Exposição laboral a Citostáticos:

C.1 - Tem contato com citostáticos no seu local de trabalho, na instituição: sim ; não

C.2 - Tem contato com citostáticos noutra local de trabalho, sem ser na instituição em questão? Sim ; Não

C.3- Tem contato com outros produtos químicos, sem ser citostáticos, no seu local de trabalho na instituição?, Se sim, quais (enumere por favor)

C.4- Tem contato com outros produtos químicos, sem ser citostáticos no seu local de trabalho, fora da instituição?; Se sim, quais, (enumere por favor)

C.5 – Tem contato com citostáticos, no seu domicílio ou outros locais onde esteja frequentemente? Se sim, enumere por favor.

C.6 – Tem contato com outros produtos químicos, sem ser citostáticos, no seu domicílio ou outros locais onde esteja frequentemente? Se sim, enumere por favor.

C.a- Se sim:

C.a. 1- Há quanto tempo trabalha com citostáticos/produtos químicos:.....

C.a. 2- Quantas horas diárias dedica, aproximadamente, ao contato, manuseia de citostáticos/produtos químicos: 1-3 horas ; 3-5 horas ; 5 a 8 horas ; mais de 8 horas diárias.....

C. a. 3- Quantos dias por semana dedica ao contato com citostáticos/produtos químicos: 1 dia por semana ; entre 2-3 dias por semana; 3-5 dias semanais; mais de 5 dias semanais

C.a 4- Que tipo de citostáticos usa/manuseia/ tem contato: (marque em cada um que está em contato)

Grupo 1- Mostardas nitrogenadas (Mecloretamida, Ciclodofamida, Ifosfamida, Melfalano e Clorambucil)
 Grupo2- Alquilsulfonatos (bussulfano)
 Grupo 3 - Etileniminas e metilmelaminas (hexametilmelamina e tiotepa)
 Grupo 4- Nitrossouréias (estreptozocina e carmustina)
 Grupo 5- Triazenos (dacarbazina)
 Grupo 6- Antagonistas de Ácido Fólico (metrotexato)
 Grupo 7- Antagonistas de Pirimidias (fluorouracil, floxuridina e a citarabina)
 Grupo 8- Antagonistass de Purinas (tioguanina, pentostatina; cladribina)
 Grupo 9- Antagonistas de adenosina (fludarabina)
 Grupo 10- Derivados da platina (oxiplatina, cisplatina, carboplatina)
 Grupo 11- Antibióticos citostáticos (antraciclina: mitoxantrona, doxorubicina, daunorubicina e pirubicina)
 Grupo 12 – Outros Antibióticos (bleomicina, mitomicina)
 Grupo 13- Agentes derivados das plantas (alcaloides do podofilo: etopósido, tenipósido; alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina; taxoides (paclitaxel); camptotecina (topotecano, irinotecano) e L-Asparaginase.
 Grupo 14- Outros antineoplásicos (aminoglutetimida, hidroxiureia e mitotano)
 Grupo 15- Medicamentos hormonais e antagonistas (prednisona, caproato de Hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, etinilestradiol, dietilestilbestrol, tamoxifeno, propionato de testosterona, flutamida e leuprolida)

C.a 5- Que tipo de atividade realiza no contato com citostáticos/produto químico: Preparação; Administração; Transporte; Armazenamento; Manuseamento de resíduos biológicos (excreções ou secreções) dos doentes tratados; Manuseamento e eliminação de resíduos de citotóxicos; Outra (por favor, descreva qual)
 Se deseja dar mais informação, por favor descreva:

C.a 6- Usa medidas de proteção nesse contato? sim ou não

C.a 7 – Se usa, quais são:

Luvas ; bata; calçado protetor; viseira; mascara ; câmara de fluxo laminar; gorro, óculos proteção
 Outro (enumerar qual):

Observações/Outro tipo de informação:

D- Antecedentes Pessoais: Hábitos Pessoais

D.1 – Hábitos Tabágicos: Fuma?, Se sim: desde quando; quantos cigarros/dia (entre 0 a 5 cig/dia; 5-10/dia; 10-15/dia ; 15-20/dia ; 20-25/dia; 25-30/dia; mais de 30/dia)

D.1.1- Apresenta sintomatologia: tosse; expectoração, dor no peito

D.2 – Hábitos etílicos: Tem ingestão de bebidas alcoólicas?

- Se sim: que tipo de bebidas alcoólicas (destiladas; fermentadas; ambas ou outras).

- Quantas vezes: 1 -2vezes/semana; 2-3 vezes por semana, 3-4 vezes por semana; mais de 5 vezes por semana; ocasional (implica uma vez por mês)

- Quanto bebe por dia: 1-2 copos de bebida destilada/fermentada/ambas/outra; 2-3 copos de bebida destilada/fermentada/ambas/outra; 3-4 copos de bebida destilada/fermentada/ambas/outra; mais de 4 copos de bebida destilada/fermentada/ambas/outra

- Nalguma situação chega a embriagar-se?

D.3- Toma algum tipo de drogas/ estimulantes?

- Se sim, indique

vezes/semana; 4-5 vezes/semana, mais de 5 vezes por semana.

D.4- Hábitos de sono: Dorme seguido? Consegue conciliar bem o sono?; Tem insónia?

Necessita de medicação para dormir? Se sim, qual?

D.5- Medicação Crónica Habitual: enumere por favor (Nota: vitaminas, produtos naturais, ou outras também são importantes de mencionar)

D.6 -Nos últimos 2 anos realizou algum tipo de prova radiológica?

Se sim, de que tipo e quantas vezes

(Para cada prova indicar o número de vezes: TAC; radiografia; Ressonância magnética; SPECT; Gamagrafia; Cintigrafia; Arteriografia; Outra)

D.7 – Exposição solar: usa proteção solar na exposição solar? Se sim, que tipo de fator? (15, 20, 25, 30, 45, 55 mais de 55?)

E-

A

ntecedentes Pessoais: Antecedentes Patológicos

Em caso afirmativo das seguintes questões será questionado o apartado E.a

E.1 - Realizou tratamento prévio de quimioterapia e radioterapia?..... (em caso afirmativo, não será aplicável a pergunta E.a-4)

E.2 – Têm alergias a citostáticos?..... (em caso afirmativo, não será aplicável a pergunta E.a-4)

E.3- Tem alterações no seu hemograma?/ alterações hematopoiéticas? Doenças no sangue?.....

E.4- Sofre de doenças Cardiovasculares:

E.5- Sofre de doenças Respiratórias:

E.6- Sofre de doenças musculares/ósseas:

E.7- Sofre de Doenças Gastrointestinais

E.8 – Sofre de alguma neoplasia?

E.9- Tem alguma doença hepática?

E.10- Sofre de alguma doença congénita?

E.11- Sofre de alguma doença psiquiátrica?

E.12- Sofre de alguma doença ginecológica?

E.13- Sofre de alguma doença imunitária?

Apartado E.a

E.a.1 – Quando foi detetado/realizado

E.a.2- Atualmente toma alguma medicação para o efeito?

E.a.3 - Tem seguimento médico?

E.a. 4- Que tipo de doença é?

F-

História reprodutiva: Teve dificuldades para engravidar?; Teve algum aborto/os espontâneo? Problemas durante a gravidez? Se sim de que tipo?; Tem algum filho/filha com alterações congénitas? Ou malformações?

Outra; Amamentou (se não, sabe o motivo?; Se sim, durante quanto tempo?)

AF:

Algun dos seus familiares sofre de: (para cada situação, por favor enumere a doença)

Pai, Mãe, Tios/Tias, primos/primas, irmão, irmã

Doenças Hepáticas
Malformações Congénitas
Abortos
Doenças na pele
Doenças Cardíacas
Doenças respiratórias
Alterações reprodutivas
Doenças Psiquiátricas
Doenças Musculares e ósseas
Doenças autoimunitárias
Outras

Em caso de exposição a citostáticos:

Quando está exposta a citostáticos apresenta os seguintes sintomas: (marque em caso afirmativo)

- Náuseas; dores de cabeça; vômitos, “sente cabeça andar à roda”; vertigens; perda de cabelo, mau estar geral; hiperpigmentação na pele; alteração da sensibilidade aos cheiros; infeções de vias respiratórias de forma frequente; irritação da pele e de zonas como a boca, nariz; comichão; apresenta lesões na pele tipo urticaria; outras lesões ou sintomatologia (enumere por favor qual/ais)

Nota Bibliográfica:

Esta história clinico-laboral foi elaborada recolhendo informação sobre os efeitos adversos de citostáticos e historias clinico-laborais de exposição a produtos químicos e a citostáticos, como é o exemplo das promovidas pela Ministério de Sanidade e Proteção Social Espanhol, no seu apartado Saúde Laboral:

<http://www.msps.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/saludLaboral/vigiTrabajadores/home.htm>

ANEXO V

Tabela 6 Classificação dos citostáticos de acordo ao seu mecanismo de ação e estrutura química.

Número de Grupo	Tipo de Grupo	Subtipo de grupo	Exemplos de citostáticos
1	Agentes alquilantes	Mostardas nitrogenadas	Mecloretamida, Ciclodofamida, Ifosfamida, Melfalano e Clorambucilo
2		Alquilsulfonatos	Bussulfano
3		Etileniminas e metilmelaminas	hexametilmelamina e tiotepa
4		Nitrossouréias	Estreptozocina e carmustina
5		Triazenos	Dacarbazina
6	Antimetabolitos	Antagonistas de Ácido Fólico	Merotexato
7		Antagonistas de Pirimidias	5- Fluroracilo; floxuridina, citarabina
8		Antagonistas de Purinas	Tioguanina, pentostatina; cladribina
9		Antagonistas de Adenosina	Fludarabina
10	Derivados da platina	Oxiplatina, cisplatina, carboplatina	
11	Antibióticos citostáticos	Antraciclinas	Mitoxantrona, doxorubicina, daunorubicina epirrubicina)
12		Outros Antibióticos	Bleomicina, mitomicina
13	Agentes derivados das plantas	Alcaloides do podofilo	Etopósido, Tenipósido
		Alcaloides da vinca	Vincristina, vimblastina
		Taxoides	Paclitaxel
		Camptotecina	Topotecano, irinotecano
		Enzima	L-Asparaginase.
14	Outros Antineoplásicos	Aminoglutetimida, hidroxiiureia e mitotano	
15	Medicamentos hormonais	Prednisona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, etinilestradiol, dietilestilbestrol, tamoxifeno, propionato de testosterona, flutamida e leuprolida.	

Tabela 7 Parâmetros analíticos analisados, seus respectivos intervalos de referência e unidades.

Parâmetros analíticos	Intervalo de referência	Parâmetros analíticos	Intervalo de referência
Serie Branca e Vermelha		Função Renal	
Leucócitos	2-11* 10 ³ /microL	Creatinina	0,5-0,9 mg/dL
Neutrófilos	40-75%	Ureia	10-50 mg/dL
Linfócitos	20-45 %	Função Hepática e Biliar	
Monócitos	2-10%	Bilirrubina total	0,2-1 mg/dL
Eosinófilos	1-6%	TGO/ASAT, a 37°C	10-30 U/L
Basófilos	0,02-0,1%	ALAT/TGP, a 37°C	10-36 U/L
Granulócitos imaturos	0	GGT U/L, a 37°C	6-39 U/L
Neutrófilos	2-7,5*10 ³ /microL	Função tiroidea	
Linfócitos	1,5-4*10 ³ /microL	TSH	0,3-2,5 µUI/mL
Monócitos	0,2-0,8*10 ³ /microL	Valores AP, AL e AL/AP	
Eosinófilos	0,04-0,4*10 ³ /microL		
Basófilos	0,02-0,1*10 ³ /microL		
Eritrócitos	4,0-4,8*10 ⁶ /microL		
Hemoglobina	13-15g/dL		
Hematócrito	36-46%		
VGM	83-99 fL		
HGM	27-32 pg	AP	45,4-79,45 micromol/L
Plaquetas	150-400*10 ³ /microL	AL	0,77-2,22 mmol/L
VS	0-19 mm, 1ª hora	AL/AP	25:1

Anexo VI

Tratamento estatístico das variáveis de estudo.

1- Análise Estatística para os parâmetros analíticos analisados.

Tabela 8- Análise descritiva dos parâmetros AL, AP e AL/AP.

		Descriptives							
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
AL	1,0	13	,8557692	,28137939	,07804060	,6857334	1,0258051	,50000	1,59000
	2,0	3	1,0033333	,33975481	,19615753	,1593356	1,8473311	,72000	1,38000
	3,0	6	1,4033333	,52834332	,21569526	,8488710	1,9577956	,73000	2,12000
	4,0	12	,7858333	,19369415	,05591469	,6627659	,9089007	,56000	1,19000
	Tota	34	,9407353	,37606038	,06449382	,8095216	1,0719490	,50000	2,12000
AP	1,0	13	88,846154	17,3438085	4,8103070	78,365395	99,326912	58,0000	109,0000
	2,0	3	98,666667	28,2901632	16,3333333	28,390005	168,943328	75,0000	130,0000
	3,0	6	109,833333	28,7152689	11,7229594	79,698507	139,968160	62,0000	145,0000
	4,0	12	77,083333	18,1381483	5,2360324	65,558904	88,607763	51,0000	111,0000
	Tota	34	89,264706	23,0537039	3,9536776	81,220888	97,308523	51,0000	145,0000
ALAP	1,0	13	9,71249587	2,56409377	,711151661	8,16302950	11,2619622	5,31914893	14,5871559
	2,0	3	10,0717948	,511485441	,295306257	8,80119459	11,3423951	9,60000000	10,6153846
	3,0	6	12,5696237	2,25387191	,920139354	10,2043302	14,9349172	10,00000000	16,5625000
	4,0	12	10,5653921	3,19138397	,921273197	8,53768349	12,5931007	7,01149425	18,5937500
	Tota	34	10,5494199	2,75863724	,473102384	9,58688592	11,5119540	5,31914893	18,5937500
			65905495	3915496	253020	7883285	03927704	6170313	00000100

Tabela 9 Análise estatística dos valores AL, AP e AL/AP entre grupos, ANOVA.

		ANOVA				
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
logAL1	Between Groups	.064	3	.021	5.184	.005
	Within Groups	.128	31	.004		
	Total	.193	34			
LOGAP1	Between Groups	.001	3	.000	1.940	.144
	Within Groups	.005	30	.000		

	Total	.006	33			
RATIO_ALAP	Between Groups	48.210	3	16.070	1.918	.148
	Within Groups	251.360	30	8.379		
	Total	299.570	33			

Tabela 10 Análise estatística de AL, AP e AL/AP, teste Tukey.

Multiple Comparisons

Tukey HSD Dependent Variable	(I) grupo	(J) grupo	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Lower Bound	Interval Upper Bound	
logAL1	1	2	-.028791	.040925	.895	-.13987	.08228	
		3	-.103095*	.031388	.013	-.18828	-.01790	
		4	.019329	.025306	.870	-.04935	.08801	
	2	1	.028791	.040925	.895	-.08228	.13987	
		3	-.074304	.045486	.375	-.19776	.04915	
		4	.048120	.041523	.657	-.06458	.16082	
	3	1	.103095*	.031388	.013	.01790	.18828	
		2	.074304	.045486	.375	-.04915	.19776	
		4	.122423*	.032163	.003	.03513	.20972	
	4	1	-.019329	.025306	.870	-.08801	.04935	
		2	-.048120	.041523	.657	-.16082	.06458	
		3	-.122423*	.032163	.003	-.20972	-.03513	
LOGAP1	1	2	.002374	.008431	.992	-.02055	.02530	
		3	-.001991	.006497	.990	-.01966	.01567	
		4	.010952	.005269	.183	-.00338	.02528	
	2	1	-.002374	.008431	.992	-.02530	.02055	
		3	-.004365	.009308	.965	-.02967	.02094	
		4	.008578	.008497	.745	-.01453	.03168	
	3	1	.001991	.006497	.990	-.01567	.01966	
		2	.004365	.009308	.965	-.02094	.02967	
		4	.012942	.006581	.223	-.00495	.03084	
	4	1	-.010952	.005269	.183	-.02528	.00338	
		2	-.008578	.008497	.745	-.03168	.01453	
		3	-.012942	.006581	.223	-.03084	.00495	
RATIO_ALAP	1	2	-.8940	1.8540	.962	-5.935	4.147	
		3	-3.3918	1.4286	.104	-7.276	.493	
		4	-1.3876	1.1588	.633	-4.538	1.763	
	2	1	.8940	1.8540	.962	-4.147	5.935	
		3	-2.4978	2.0468	.619	-8.063	3.068	
		4	-.4936	1.8685	.993	-5.574	4.587	
	3	1	3.3918	1.4286	.104	-.493	7.276	
		2	2.4978	2.0468	.619	-3.068	8.063	
		4	2.0042	1.4473	.518	-1.931	5.940	
	4	1	1.3876	1.1588	.633	-1.763	4.538	
		2	.4936	1.8685	.993	-4.587	5.574	
		3	-2.0042	1.4473	.518	-5.940	1.931	
	3	4	-6.600000	4.748562	.515	-19.51186	6.31186	
		1	2	.743590	3.630757	.997	-9.12884	10.61602
			3	-.933333	5.201789	.998	-15.07757	13.21090
			4	-7.533333	3.678220	.193	-17.53482	2.46815
		4	1	8.276923*	2.944933	.041	.26933	16.28452
			2	6.600000	4.748562	.515	-6.31186	19.51186
			3	7.533333	3.678220	.193	-2.46815	17.53482
		4	3	-.186667	.076912	.093	-.39580	.02247
			3	-1.204167	.640472	.258	-2.94568	.53735

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

AL
Tukey HSD^{a,b}

Grupos	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
4,0	12	,7858333	
1,0	13	,8557692	
2,0	3	1,0033333	1,0033333
3,0	6		1,4033333
Sig.		,632	,145

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

- a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,058.
- b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.