

## **Biossegurança em enfermagem oncológica: uma revisão integrativa**

**Resumo:** Drogas antineoplásicas são carcinogênicas, levam a potencial exposição e efeitos sobre a saúde do trabalhador da área da saúde que lida com elas, relacionado à toxicidade da droga e o nível de exposição. Na legislação brasileira, RDC 220 e NR32 colocam como boas práticas de administração destas drogas, o uso de avental impermeável de punho elástico e luvas cirúrgicas. Esta revisão teve como objetivos identificar as evidências sobre uso de EPI em terapia antineoplásica e evidências de níveis diferentes de exposição dos profissionais aos antineoplásicos, relacionados às fases da assistência de enfermagem. Os resultados mostraram que riscos da manipulação de drogas antineoplásicas, envolvem inalação de aerossóis; contato direto com pele e mucosas e ingestão de alimentos contaminados por resíduos desses agentes. Assim, recomendam-se práticas seguras de manuseio entre os profissionais envolvidos no cuidado direto com pacientes em tratamento antineoplásico, visando diminuição dos riscos eminentes às práticas de trabalho.

**Descritores:** Biossegurança, Risco Ocupacional, Enfermagem Oncológica.

### ***Biosafety in oncology nursing: an integrative review***

**Abstract:** Antineoplastic drugs are carcinogenic, lead to potential exposure and health effects of the health care worker who deals with them, related to the toxicity of the drug and the level of exposure. In Brazilian law, DRC 220 and NR32 pose as good management practices of these drugs, the use of impervious apron elastic wrist and surgical gloves. This review aimed to identify the evidence on use of PPE in antineoplastic therapy and evidence of different levels of exposure of professionals to antineoplastic, related to the phases of nursing care. The results showed that the risks of handling antineoplastic drugs involve inhalation of aerosols; direct contact with skin and mucous membranes and ingestion of food contaminated by residues of these agents. So, are recommended safe handling practices among professionals involved in direct patient care in antineoplastic treatment, to decrease the eminent risk to the working practices.

**Descriptors:** Biosecurity, Occupational Risk, Oncology Nursing.

### ***Bioseguridad en enfermería oncológica: una revisión integradora***

**Resumen:** Fàrmacs antineoplàstics són cancerígens, conduir a exposició i salut potencials efectes del treballador de la salut que s'ocupa d'ells, relacionat amb la toxicitat de la droga i el nivell d'exposició. En la llei brasilera, República Democràtica del Congo 220 i NR32 es fan passar per bones pràctiques de maneig d'aquests medicaments, l'ús d'un davantal impermeable canell elàstica i guants quirúrgics. Aquesta revisió va tenir com a objectiu identificar l'evidència sobre l'ús de PPE en la teràpia antineoplàstica i proves de diferents nivells d'exposició dels professionals a antineoplàstic, relacionats amb les fases de l'atenció d'infermeria. Els resultats van mostrar que els riscos de manipulació de fàrmacs antineoplàstics impliquen la inhalació d'aerossols; el contacte directe amb la pell i les membranes mucoses i la ingestió d'aliments contaminats per residus d'aquests agents. Per tant, es recomanen les pràctiques de maneig segur dels professionals involucrats en l'atenció directa al pacient en el tractament antineoplàstic, per disminuir el risc eminent per a les pràctiques de treball.

**Descriptores:** Bioseguretat, Riesgo Laboral, Enfermería Oncológica.

#### **Bruna Sabino**

Enfermeira. Especialista em Oncologia  
pela Residência Multiprofissional MEC-  
UNIFESP.  
Email: brunitinha\_771@hotmail.com

#### **Bruna Tirapelli**

Enfermeira. Especialista em Oncologia,  
Mestre em Hematologia pela UNIFESP.  
Email: tirapelli@unifesp.br

#### **Selma Montosa da Fonseca**

Enfermeira. Especialista em Oncologia,  
Doutora em Ciências pela UNIFESP.  
Email: smfonseca29@unifesp.br

Submissão: 19/03/2015

Aprovação: 09/04/2015

## Introdução

O câncer representa um conjunto de sinais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, a invasão de tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para diversas regiões do corpo. A divisão acelerada tende a ser agressiva e incontrolável determinando a formação de tumores, acúmulo de células cancerosas ou neoplasias malignas<sup>1</sup>.

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios do ambiente social e cultural<sup>1</sup>.

As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, estão ligadas à capacidade do organismo se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais. De todos os casos, 80% a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais. Alguns deles são bem conhecidos: o cigarro pode causar câncer de pulmão, a exposição excessiva ao sol pode causar câncer de pele, e alguns vírus podem causar leucemia.

Apesar dos avanços da ciência, o câncer ainda apresenta índices elevados de mortalidade e, embora afete todas as idades, sua incidência é maior em indivíduos acima de 65 anos, sendo os homens mais atingidos que as mulheres.

Quando realizado o diagnóstico médico é muito importante que se faça uma avaliação da extensão e propagação das células tumorais, pois, cada tipo de neoplasia produz efeitos diferentes e afetam órgãos distintos. Essa avaliação incluindo o exame físico e análises de exames complementares formam a base do estadiamento clássico, o qual reflete o estágio patológico verdadeiro que direcionam as decisões terapêuticas<sup>2</sup>.

As modalidades terapêuticas para o tratamento do câncer são; a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia, que podem ser utilizadas isoladas ou em conjunto, com finalidade curativa ou paliativa.

A quimioterapia é o método terapêutico que utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica<sup>3</sup>.

Apesar dos efeitos terapêuticos, as drogas antineoplásicas apresentam propriedades mutagênicas, teratogênicas ou carcinogênicas. Como consequência, vem existindo a preocupação sobre a potencial exposição e efeitos sobre a saúde do trabalhador da área da saúde que lidam com drogas citotóxicas. O risco de danos para os trabalhadores da saúde está relacionado diretamente à toxicidade inerente a droga e o nível de exposição<sup>4</sup>.

Há interesse em realizar o monitoramento da genotoxicidade especialmente na medida em que a exposição a agentes cancerígenos/ mutagênicos vem sendo a causa do aumento do risco em desenvolver neoplasias. Este é o caso da exposição a drogas antineoplásicas em profissionais de saúde, pois já se sabe que estas substâncias são agentes cancerígenos/mutagênicos para os seres humanos, e que profissionais devem assumir medidas de proteção individual e ambiental para minimizar tais efeitos.

A equipe de enfermagem se constitui, dentre os profissionais de saúde que estão envolvidos no atendimento dos pacientes oncológicos, a que se expõem a maiores riscos ocupacionais por estar diretamente envolvida nos processos de manipulação e administração dos agentes quimioterápicos, bem como das secreções por onde são eliminados do organismo humano.

Sabendo dos riscos que estes profissionais podem estar expostos, a legislação brasileira adotou parâmetros que regulamentam as atividades relacionadas à assistência de saúde em serviços de terapia antineoplásica. Assim, a NR-32 estabelece as diretrizes básicas para a implementação de medidas de

proteção à segurança e à saúde dos trabalhadores dos serviços de saúde, bem como daqueles que exercem atividades de promoção e assistência à saúde em geral<sup>5</sup>.

Já a RDC 220 regulamenta o funcionamento de serviços de terapia antineoplásica, as boas práticas de preparação, boas práticas de administração e biossegurança<sup>6</sup>.

Na legislação brasileira, RDC 220 e NR32 colocam como boas práticas de administração o uso de avental impermeável de punho elástico e luvas cirúrgicas para o manuseio de drogas antineoplásicas, mas, se questiona se fazendo uso apenas de tais equipamentos de proteção, encontram-se realmente protegidos.

Levando em consideração a pouca adesão ao uso de Equipamentos de Proteção Individual dentro dos serviços de saúde que trabalham com terapia antineoplásica e a legislação que norteia as ações dos profissionais quanto ao uso destes equipamentos, surgiu o questionamento: qual a melhor evidência científica que justifique o uso de tais equipamentos pelos profissionais de enfermagem envolvidos no processo de administração da terapia antineoplásica?

Quando se fala em drogas antineoplásicas é necessário empenho para melhorar as diretrizes que norteiam nossas práticas, já que a incidência de câncer vem aumentando significativamente e conseqüentemente, o número de pacientes que são tratados com esta modalidade de tratamento, assim em consequência, temos um aumento dos profissionais expostos de maneira ocupacional a drogas que apresentam um grande potencial carcinogênico/mutagenico. Portanto, esta pesquisa teve os seguintes objetivos:

✓ Avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre uso de EPI em terapia antineoplásica, relacionadas a administração das drogas e assistência de enfermagem em pacientes oncológicos.

✓ Identificar evidências de níveis diferentes de exposição dos profissionais de enfermagem a terapia antineoplásica, relacionadas às fases da assistência de enfermagem.

## Material e Método

O método utilizado foi a revisão integrativa, visto que ela possibilita sumarizar as pesquisas já concluídas e obter conclusões a partir de um tema.

A revisão integrativa inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos<sup>7</sup>.

Este método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo.

Os enfermeiros são constantemente desafiados na busca de conhecimento científico a fim de promoverem a melhoria do cuidado ao paciente. Um dos propósitos da Prática Baseada em Evidências (PBE) é encorajar a utilização de resultados de pesquisa junto à assistência à saúde, prestada nos diversos níveis de atenção, reforçando a importância da pesquisa para a prática clínica.

Para levantamento dos artigos na literatura, foi realizada a busca utilizando as seguintes bases de dados: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System online), de onde serão selecionados artigos relacionadas ao assunto proposto.

Foram utilizados, para a busca de artigos, os seguintes descritores: terapia antineoplásica, riscos ocupacionais e enfermagem oncológico e os respectivos em inglês.

Foram incluídos no estudo artigos realizados no período de 2000 a 2011, artigos publicados em português, inglês e espanhol, avaliassem os riscos ocupacionais em alguma fase do cuidado ao paciente recebendo drogas antineoplásicas. Os critérios de

exclusão foram artigos que não envolviam a equipe de enfermagem.

## Resultados

Na presente revisão integrativa, analisou-se 15 artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Dos artigos analisados todos eram experimentais e entre estes, quatro eram multicêntricos. Em relação aos objetivos desta revisão, ou seja, buscar e avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre uso de Equipamentos de Proteção Individual em terapia antineoplásica relacionados à administração das drogas e assistência de enfermagem em pacientes oncológicos e identificar evidências de níveis diferentes de exposição dos profissionais de enfermagem a terapia antineoplásicos relacionadas às fases da assistência de enfermagem, observou-se que os artigos que compõem amostra são relacionados a análise da contaminação ocupacional através dos métodos de análise da genotoxicidade, análise da urina e níveis de exposição dérmica, também foi avaliada a contaminação ambiental que levaria a uma exposição ocupacional.

Durante a análise dos artigos estes foram agrupados em 2 categorias meramente didáticas citadas a baixo de acordo com o significado que

este apresentaram durante a revisão para facilitar o entendimento e visualização dos resultados que serão apresentados em forma de 2 quadros que representam tais categorias:

- 1 - Contaminação Ambiental
- 2 - Contaminação Ocupacional

Nos quadros 1 e 2 apresenta-se a síntese dos artigos incluídos na presente revisão integrativa.

### 1) Contaminação Ambiental

À categoria Contaminação Ambiental, relacionou-se os artigos que traziam como resultados a contaminação dos ambientes envolvidos em todas as fases do cuidado do paciente oncológico sob tratamento de drogas antineoplásicas. Nesta categoria podem-se avaliar os níveis de contaminação dos mobiliários das enfermarias e locais de preparo das drogas antineoplásicas, banheiros dos pacientes, equipamentos de proteção, bancadas das enfermarias entre outros.

A contaminação ocupacional ocorre de diversas formas, por via dérmica que pode ser diretamente quando na ocorrência de derramamentos de quimioterápicos, contato com os mobiliários contaminados devido a técnicas incorretas de manuseio de tais drogas.

**Quadro 1. Categoria Contaminação Ambiental.**

Artigo	Autor	Objetivo	Resultados	Recomendação / Conclusão
A Case Study: Surface Contamination of Cyclophosphamide due to Working Practices and Cleaning Procedures in Two Italian Hospitals <sup>8</sup> .	Acampora A, Castiglia L, Miraglie N, Pieri M, Soave C, O Liotti F, Sannolo N.	Através do monitoramento ambiental e questionários verificar se as medidas implementadas para redução dos níveis de contaminação e o risco de exposição a drogas antineoplásicas foram reduzidos.	Hospital A apresentou grande quantidade de ciclofosfamida no mobiliário já no Hospital B não foram identificados contaminação ambiental significativa. Ambos os hospitais faziam uso de cabine de fluxo laminar e a equipe de enfermagem recebia treinamentos específicos.	A superfície das salas de manipulação de drogas antineoplásicas deve ser coberta com papeis descartáveis, deve-se fazer uso de dispositivos Luer Lock, a limpeza da bancada e caixas de transporte deve ser realizada diariamente com uso de hipoclorito de sódio 5%. Análises ambientais e biológicas devem ser realizadas com frequência para avaliar a eficácia das medidas de proteção.

<p>A Pooled Analysis to Study Trends in Exposure to Antineoplastic Drugs Among Nurses<sup>9</sup>.</p>	<p>Fransman W, Peelen S, Hilhorst S, Roelevel N, Heederik D, Kromhout H.</p>	<p>Avaliar o nível de exposição de enfermeiros através da análise da urina, contaminação de superfície e as luvas utilizadas pelos profissionais. Avaliar se houve diminuição do nível de contaminação comparando os anos de 1997 e 2002.</p>	<p>A porcentagem da contaminação dos enfermeiros diminuiu 4 vezes entre os anos de 1997 e 2000 avaliado através da análise da urina. A contaminação da superfície e das luvas também diminuiu significativamente.</p>	<p>A exposição a ciclofosfamida diminuiu consideravelmente entre 1997 e 2000, isso pode ter corrido devido à introdução de orientações e regulamentos, uso de conexões Luer Lock e sistemas de infusão preenchidos com solução fisiológica e aumento da conscientização sobre o perigo de drogas antineoplásica. Acredita-se que a maior via de contaminação para o profissional seja as excretas dos pacientes.</p>
<p>An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers<sup>10</sup>.</p>	<p>Sottani C, Porro B, Comelli M, Imbriani M, Minoia C.</p>	<p>Monitorar a contaminação do ambiente através da análise da contaminação da superfície por drogas antineoplásicas e biomonitorização através da análise da urina dos funcionários após implementação das diretrizes de segurança.</p>	<p>Redução da contaminação da superfície foi evidenciada desde 2003 quando os procedimentos para manuseio seguro de drogas antineoplásicas foram implementadas. Observou-se redução na contaminação da urina dos funcionários de 30% para 2%. Alimentos e bebidas foram preparados, armazenados e consumidos em áreas de trabalho pelo pessoal envolvido na preparação de drogas antineoplásicas durante o período de maior contaminação profissional.</p>	<p>Um programa eficaz para manusear drogas perigosas reduz os riscos para os trabalhadores. Não é indicado que os profissionais se alimentem nos locais onde são manipulados drogas antineoplásicas</p>
<p>Evaluation of environmental contaminations and occupational exposures involved in preparation of chemotherapeutic drugs<sup>11</sup>.</p>	<p>Maeda S, Miyawaki K, Matsumoto S, Oishi M, Miwa Y, Kurokawa N.</p>	<p>Avaliar o nível de contaminação ambiental e a excreta de farmacêuticos e enfermeiros envolvidos na manipulação de Ciclofosfamida e Ifofosfamida dentro da Cabine de Segurança Biológica.</p>	<p>Foram detectados baixos níveis de Ifofosfamida e Ciclofosfamida fora da CSB. Nenhuma urina analisada apresentou contaminação por tais drogas.</p>	<p>Diminuição na detecção de Ciclofosfamida e Ifofosfamida a partir da implementação de medidas de proteção durante a manipulação. Elaboração de manuais para manuseio seguro de drogas antineoplásicas e controle da realização das práticas seguras diminui a contaminação ambiental e profissional.</p>

<p>Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: A pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide<sup>12</sup>.</p>	<p>Sugiura S, Assano M, Kinoshita K, Tanimura M, Nabeshina T.</p>	<p>Monitorar ambientalmente e biologicamente dois Departamentos de um Hospital Japoneses onde drogas citotóxicas são manipuladas e administradas, onde no departamento A fazia-se uso de cabine de fluxo laminar e no departamento B estas eram manipuladas no posto de enfermagem.</p>	<p>Foi encontrada contaminação generalizada com ciclofosfamida no posto de enfermagem e no quarto do paciente em ambos os departamentos. No departamento A, a contaminação na sala de preparação foi baixa. Enfermeiras que usaram luvas durante todo o dia não apresentaram contaminação da urina. Apenas 1 médico que preparou a droga pelo método de aquecimento a 50°C apresentou contaminação na urina.</p>	<p>Os resultados globais mostram que quanto maior o nível de contaminação maior é a chance de o profissional ser exposto. É aconselhável preparar drogas citotóxicas em Cabine de fluxo laminar e sistemas fechado de transferência de drogas. Nota-se que a limpeza com álcool ou água, mas não é eficaz.</p>
<p>Evaluation of occupational exposure to antineoplastic drugs in an Italian hospital oncological department<sup>13</sup>.</p>	<p>Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Simonelli A, Basilicata P, Genovese G, Guadagni R, Acampora A, Sannolo N, Scafarto MV.</p>	<p>Identificar os níveis de contaminação ambiental por Ciclofosfamida e Ifosfosfamida e Fluoracil Hospital Italiano.</p>	<p>Houve contaminação difusa em todas as superfícies investigadas, mesmo quando a substância não havia sido utilizada. Interfone, chão, maçanetas, caixas e prateleiras foram considerados contaminados. O hospital não adotava todas as diretrizes italianas (como uso de seringas inadequada, limpeza com detergentes genéricos, água ou álcool e a dispensa da droga era realizada em bandejas ou na mão).</p>	<p>A estratégia de gestão de riscos e multifatorial uma vez que a contaminação depende de diversas modalidades de trabalho, procedimentos de limpeza e realização de práticas adequadas (como Seringas Luer Lock, limpeza com hipocloreto de sódio 5%, transporte da droga em caixa, uso de duas luvas livres de látex trocadas a cada 30 min durante a manipulação. Os resultados obtidos sugerem que realização de cursos específicos bem como o monitoramento ambiental programado, poderá levar a um decréscimo real nos níveis de contaminação por drogas citotóxicas.</p>

## 2) Contaminação Ocupacional

Esta catalogaria relacionou artigos que trouxeram aspectos sobre a genotoxicidade dos profissionais envolvidos no preparo, administração de drogas antineoplásicas e os cuidados prestados a pacientes em tratamento com estas drogas. As técnicas mais usadas para avaliar alterações genéticas foram o ensaio cometa e ensaio de micronúcleo (MN).

Os agentes genotóxicos são caracterizados por possuírem atividades biológicas primária, própria ou

de metabólitos, capaz de alterar informações codificadas no DNA.

A genotoxicidade ocorre quando a exposição a um agente tóxico leva a alteração da estrutura ou do conteúdo de cromossomos (Clastogenicidade) ou de sequências de pares de bases do DNA (mutagenicidade)<sup>14</sup>.

O Ensaio cometa é um método de estudo genotoxicológico sensível, que avalia danos ao DNA de

células individuais e possibilita quantificar quebras da fita. Possui custo relativamente baixo, rapidez, precisão e reproduzibilidade. O Ensaio Cometa vem sendo cada vez mais utilizado como teste de genotoxicidade para monitoramento de exposição ocupacionais e ambientais<sup>14,15</sup>.

Micronúcleo (MN) é um núcleo adicional e separado do núcleo principal de uma célula, formado por cromossomos ou fragmento de cromossomos que não são incluídos no núcleo principal durante a mitose. Sua formação se deve a alterações estruturais cromossômicas espontâneas ou decorrentes de fatores ambientais ou, ainda, a falhas no fuso mitótico, sendo, portanto, excluído do novo núcleo formado na telófase<sup>15</sup>.

Embora os mecanismos de reparo celular sejam

extremamente eficientes, a sensibilidade da estrutura cromossômica permite a atuação de agentes clastogênicos e aneugênicos durante a mitose e a meiose. A atuação desses agentes, dentre outras formas, é responsável pela origem das aberrações cromossômicas estruturais e numéricas. Quando essas aberrações ocorrem em células somáticas, podem levar à formação de uma neoplasia<sup>14,15</sup>.

A presença de MNs em células esfoliadas da mucosa bucal reflete os eventos genotóxicos que ocorreram em células que estavam na camada basal do epitélio 1-3 semanas antes da obtenção dos esfregaços. A detecção de MNs em citologia esfoliativa deve ser interpretada como resultado da exposição recente a carcinogênicos ou o reparo frente a erros espontâneos durante a duplicação do DNA<sup>15</sup>.

**Quadro 2. Categoria Contaminação Ocupacional.**

Nome do Artigo	Autor	Objetivo	Resultados	Recomendação / Conclusão
Assessment of DNA damage in Japanese nurses handling antineoplastic drugs by the comet assay <sup>14</sup> .	Sasaki M Dakeishi M Hoshi S Ishii N Murata K	Identificar os efeitos genotóxicos causados pelas drogas antineoplásicas em enfermeiras japonesas expostas ocupacionalmente. Foram examinados os danos ao DNA, através do ensaio cometa, de 121 enfermeiras e 46 funcionários que trabalhavam em 3 hospitais do Japão.	Observou-se um aumento das alterações no DNA das enfermeiras. Entre as enfermeiras que lidaram com drogas antineoplásicas nos últimos 6 meses essas alterações no DNA foram mais significativamente.	Os resultados sugerem que os enfermeiros japoneses que tem contato com drogas antineoplásicas podem ter um risco potencial de danos ao DNA. Para minimizar esse risco, recomenda-se o uso de cabines de segurança biológica e equipamentos de proteção adequados, além da educação e formação pessoal adequada.
Genotoxic Effects in a Population of Nurses Handling Antineoplastic Drugs, and Relationship With Genetic Polymorphisms in DNA Repair Enzymes <sup>15</sup> .	Laffon B, Teixeira JP, Silva S, Loureiro J, Torres J, Pássaro E, Méndez J, Mayan O.	Avaliar por meio do ensaio cometa e teste MN se o manuseio crônico de drogas antineoplásicas por um grupo de enfermeiras oncológicas pode resultar em danos genotóxicos. Além	Houve um aumento em citogenética e danos no DNA no grupo exposto, além disso, maiores danos ao DNA foram associados a um maior tempo de exposição e nos fumantes este aumento também foi identificado.	Identificaram-se danos genotóxicos em um grupo de enfermeiras oncológicas envolvidas no preparo e administração da terapia Antineoplásica. Os resultados evidenciam que as práticas de

		disso, foi analisado a possível influência das variações genéticas em determinadas enzimas de reparo de DNA pode levar a um aumento da suscetibilidade individual e danos ao DNA associados a exposição		manipulação, CSB, luvas, avental, máscara e touca, usados em Hospitais Portugueses não são suficientes para evitar a exposição. O estudo mostrou que existem modificações no DNA de enzima de reparo que levam ao aumento na suscetibilidade individual. O efeito cumulativo da exposição, acima de 10 anos, devem ser consideradas.
Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs <sup>16</sup> .	Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasek M, Mahboob M, Rahman PMF, Grove P.	Avaliar os danos ao genoma associados à exposição a drogas antineoplásicas de enfermeiras indianas, por meio de ensaio cometa. Também foi avaliada a taxa de exposição para análise da urina dos enfermeiros.	Houve aumento nas alterações do DNA dos enfermeiros expostos ocupacionalmente a drogas antineoplásicas. Observou-se que quanto maior o tempo de exposição existe um aumento dos danos ao DNA.	As alterações genéticas podem ter ocorrido devido à falta do uso de equipamentos de proteção. O uso de drogas Antineoplásica combinadas leva ao aumento dos danos ao DNA.
Longitudinal biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs <sup>17</sup> .	Mader RM, Kokalj A, Kratochvil E, Pilger A, Rudiger HW.	Avaliar o risco de genotoxicidade de enfermeiros oncologistas que manipulam regularmente drogas Antineoplásica. Foram testados os possíveis efeitos genotóxicos relacionados à exposição ocupacional aos citostáticos na rotina de trabalho. Foram analisadas a troca de cromátides irmãs (SCE), ensaio cometa e amostras de ar.	A falta de correlação entre os anos de enfermagem oncológica e as taxas de SCE é indicativo da reversibilidade da grande maioria dos efeitos genotóxicos causados pelas drogas antineoplásicas. Estes efeitos de proteção dependem dos reparos fisiológicos ao DNA que são responsáveis pela correção dos efeitos genéticos. O fato é que o dano ao DNA observado neste estudo não é cumulativo ao longo dos anos, porém não exclui sequelas acidentais após exposição em longo prazo. Levando em conta que estas drogas têm grande potencial mutagênico, todas as precauções devem ser tomadas. Dada a ausência de contaminação do ar, supõe-se que a equipe está bem treinada em relação ao uso de equipamentos de proteção.	Os dados apresentados apontam a importância da realização do biomonitoramento de enfermeiras que trabalham em enfermarias com pacientes oncológicos. O pequeno, mas estatisticamente significativa carga de genotoxicidade observada em enfermeiras oncologistas enfatiza a necessidade de manter um esforço contínuo para eliminar os riscos ocupacionais. Apesar dos progressos realizados nos últimos anos ainda se faz necessário avanços nos equipamentos de proteção individual e educação contínua da equipe de enfermagem.

<p>Molecular biomonitoring of a population of nurses handling antineoplastic drugs<sup>18</sup>.</p>	<p>Cornetta T, Padua L, Testa A, Ievoli E, Festa F, Tranfo G, Baccelliere L, Cozzi R.</p>	<p>Avaliar se o manejo diário de drogas antineoplásicas pode resultar em danos genotóxicos e se a reposição do indivíduo para exposição pode ser determinada geneticamente. No presente estudo, o ensaio cometa e o teste de micronúcleo (MN) foram utilizados para avaliar o DNA e danos cromossômicos induzidos por drogas antineoplásicas em profissionais expostos de forma ocupacional e que seguem as adequadas precauções de segurança (luvas, máscara, óculos, avental e cabine de fluxo laminar).</p>	<p>Os indivíduos expostos apresentam níveis significativamente elevados de danos genéticos. Os dados mostram que a exposição ocupacional a drogas antineoplásicas, mesmo fazendo-se uso de equipamentos de segurança representam um sério risco a saúde. Os indivíduos expostos apresentam aumento significativo em danos no DNA e cromossômicos. As mulheres apresentam maior MN tanto no grupo controle quanto no exposto.</p>	<p>Os resultados mostram que indivíduos expostos ocupacionalmente a drogas antineoplásicas, mesmo em condições de controle de segurança apresentam riscos maiores a saúde, pois a formação de MN está associada à carcinogênese. Também mostramos que o polimorfismo genético poderia contribuir para o aumento dos danos genéticos.</p>
<p>Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week<sup>19</sup>.</p>	<p>Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saffi J, Erdtmann B.</p>	<p>Analisar a genotoxicidade de enfermeiros e farmacêuticos que manipulam drogas Antineoplásica durante uma semana de trabalho. A genotoxicidade foi analisada pelo ensaio cometa e teste de micronúcleo (MN), e análise do estresse oxidativo forma analisados.</p>	<p>Os trabalhadores apresentaram aumento dos níveis de danos no DNA, os resultados também apontam uma correlação dos danos ao consumo de álcool. MN frequente foi significativamente maior nos trabalhadores expostos a drogas Antineoplásica e uma correlação com a idade e o tempo de trabalho. Também se observou uma correlação significativamente maior na sexta-feira em comparação com a segunda feira.</p>	<p>Os profissionais que estavam envolvidos na manipulação tinham maiores alterações genotóxicas dos que administravam. O uso de equipamentos de proteção diminui alterações genotóxicas, entretanto a proteção não é considerada completa.</p>
<p>Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees<sup>20</sup>.</p>	<p>Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Di Francesco A, Giglio M, Rubino FM, Marinaccio A, Iavicoli S.</p>	<p>Avaliar os efeitos da genotoxicidade de drogas Antineoplásica em enfermeiros e técnicos de farmácia empregada em um hospital de oncologia. As enfermeiras eram responsáveis pela administração e os técnicos de farmácia pela manipulação. Verificar se o teste de MN com células bucais poderia igualmente construir um biomarcador de danos genotóxicos, uma vez que essas células são provenientes do primeiro tecido-alvo</p>	<p>O MN com linfócitos não apresentaram diferenças significativas entre os expostos e grupos de controle, enquanto o mesmo teste com células esfoliadas bucal foram encontrados valores mais elevados em enfermeiras que administravam drogas Antineoplásica do que em funcionários da farmácia. Um aumento significativo nas alterações cromossômicas foi detectado. O processo de administração é caracterizado por diferentes possíveis contaminações, incluindo</p>	<p>Os resultados devem contribuir para diminuir o risco a saúde, melhor avaliação e para configurar uma gestão de risco adequada. Os dados também enfatizam o uso da análise de células esfoliadas da boca para avaliar exposição ocupacional. Embora a manipulação das drogas fosse realizada de acordo com orientações, é necessário melhorar ainda mais algumas etapas do processo de administração para configurar uma</p>

		de exposição. Além disso, análise da frequência de alterações cromossômicas (CA) trará mais informações sobre o risco genotóxico de manipulação de drogas Antineoplásica.	derrames de drogas e contaminação com fluidos do corpo do paciente. Enfermeiros que administraram doses mais elevadas (cerca de 10 vezes) por semana apresentaram maiores níveis de contaminação na urina.	adequada gestão de riscos. O número de doses manipuladas é um parâmetro importante, mesmo quando outros fatores (incluindo contato com a pele e uso de medidas de proteção) são controlados.
Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities <sup>21</sup> .	Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H.	Determinar os níveis potenciais e reais de exposição cutânea por Ciclofosfamida durante as tarefas relacionadas à oncologia. Estudar a relação entre a potencial exposição dérmica e os níveis de contaminação de superfície.	Foram encontrados altos níveis de exposição dérmica a Ciclofosfamida durante as atividades. A contaminação da superfície foi considerada alto devido aos altos níveis de Ciclofosfamida excretados de forma não metabolizada, o que poderia levar a uma alta exposição dérmica dos profissionais. Profissionais da farmácia, enfermagem e limpeza apresentam o mesmo nível de exposição dérmica.	Sabe-se que muito da droga é excretada de forma ativa nas excretas dos pacientes (suor, urina, vômito, fezes). Portanto devem-se usar luvas em todas as atividades junto ao paciente tratado com ciclofosfamida.
Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations <sup>22</sup> .	Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm C, Boos K, Nowak D.	Identificar e qualificar a absorção de drogas antineoplásicas por trabalhadores expostos ocupacionalmente a drogas antineoplásicas através do monitoramento biológico da urina.	Apesar do uso de equipamentos de proteção foram identificados em 68% contaminação da urina de enfermeiros e farmacêuticos por drogas antineoplásicas. Profissionais que não manipularam drogas antineoplásicas também tiveram contaminação, o que indica que a contaminação ocorreu enquanto o profissional não usava EPI.	Consideram-se importantes formas de contaminação a via transdérmica e inalatória. O profissional encontra-se exposto em todas as fases da assistência mesmo quanto não existe nenhuma fonte óbvia de contaminação. É indicado que se faça uma melhor higiene dos locais envolvidos. Apenas o uso das EPI utilizadas não garante ao profissional uma proteção adequada. É necessário monitoramento frequente dos profissionais.

## Discussão

A partir da análise dos artigos citados no quadro 1 verificou-se que existem muitas formas de contaminação do ambiente de trabalho: manipulação dos quimioterápicos, excretas dos pacientes tratados com drogas citotóxicas (suor,

urina, fezes), cuidados diretos como o banho e higiene, uso de dispositivos inadequados que promovem derramamentos durante administração da terapia Antineoplásica (conexão e desconexão dos acessos venosos) entre outras<sup>9,13</sup>.

Com a implementação de medidas de manuseio seguro, os níveis de contaminação ambiental e profissional diminuem de forma significativa, como o uso da Cabine de Segurança Biológica que vem sendo sustentado quando se avaliou níveis de contaminação na sala de manipulação em volta da Cabine de Fluxo Laminar, onde foram observados baixos níveis de substâncias citotóxicas (ciclofosfamida e Ifofosfamida). Neste mesmo estudo também foram analisadas a urina dos funcionários envolvidos nesta atividade que evidenciou ausência de tais substâncias<sup>13</sup>.

O momento do preparo das drogas é considerado dentro das etapas de manipulação, a que mais trás riscos aos profissionais envolvidos neste processo, devido ao grande desprendimento de aerossóis. As medidas que devem tomadas são: uso de cabine de fluxo laminar, touca, óculos, máscara de carvão ativado, uso de luvas duplas que devem ser trocadas a cada 30 min, aventais impermeáveis e de punho elástico, sapatos fechados.

O uso de dispositivos Luer Lock e sistemas de infusão preenchidos com solução fisiológica levam a diminuição dos riscos da ocorrência de derramamentos no momento da administração das drogas antineoplásica e com isso, redução dos níveis de contaminação ambiental<sup>9,13</sup>.

A técnica de limpeza foi um dos critérios analisados em alguns estudos, foram avaliados níveis de contaminação do mobiliário na sala de manipulação e administração, banheiro e leito do paciente. Pode-se concluir que onde era utilizado água ou álcool os níveis de contaminação por drogas antineoplásicas mantinham-se elevados mesmo após a realização da higienização<sup>8,16</sup>.

O uso de solução contendo hipoclorito de sódio a 5% sugeriu uma melhor técnica para diminuir os níveis de contaminação dos ambientes envolvidos direta e indiretamente no cuidado de pacientes em uso de drogas citotóxicas<sup>8,18</sup>.

O preparo dos antineoplásicos não deve ser realizado apenas fazendo-se uso de Cabine de Fluxo

Laminar, que deve ter sua bancada coberta com papéis descartáveis, mas também com luvas duplas livres de látex que devem ser trocadas a cada 30 minutos, uso de avental semi-impermeável, máscara e óculos, visando à proteção dos locais onde são considerados vias de alto potencial de contaminação profissional<sup>8</sup>.

O transporte de drogas antineoplásicas deve ser realizado em caixas de material plástico rígido permitindo que haja higienização diária do local com solução de hipoclorito de sódio a 5%<sup>8</sup>.

Nos locais envolvidos no preparo, administração e cuidado com pacientes, a limpeza deve ser realizada com uso de hipoclorito de sódio a 5%, principalmente onde foi evidenciado maiores índices de contaminação: mobiliário da sala de preparo e administração, quarto e banheiros dos pacientes.

Os profissionais responsáveis pelo transporte devem usar luvas e máscara no momento em que a droga antineoplásica seja retirada do recipiente de transporte. Este cuidado deve ser realizado pensando que durante o transporte pode ocorrer algum derramamento da droga no interior da caixa e também que a embalagens contendo a solução possam estar contaminadas externamente apenas pelo processo de preparo.

O transporte deve ser realizado em caixas resistentes e que permitam a higienização diária, os profissionais devem usar luvas para retirar as drogas de dentro da caixa e devem levar junto a eles um kit de derramamento pensando que existe a possibilidade de ocorrer um derramamento durante o transporte e este deve estar preparado para agir de forma segura neste evento.

Observou-se que a maior fonte de contaminação do ambiente de unidades de internação onde as drogas antineoplásicas são administradas, mesmo que seja mantido um manuseio seguro, é o banheiro do paciente, considerado altamente contaminado sendo compatível com locais onde ocorrem derramamentos. Este fato ocorre devido à presença de grande quantidade das drogas antineoplásicas excretadas na urina sem ser metabolizadas<sup>9</sup>.

Esta coletânea de artigos nos levou a refletir sobre quais os equipamentos de proteção individual devem ser usados e por quanto tempo devemos manter tais precauções. Sabendo-se que a maior via de contaminação do profissional é a via dérmica devemos manter medidas que diminuam os riscos de tal exposição.

Dados levantados sobre os elevados níveis de contaminação dos ambientes envolvidos nestes processos que envolvem manuseio de quimioterápicos antineoplásicos e que a maior fonte de contaminação ocupacional ocorre por via dérmica é de extrema importância o uso de roupas de mangas longas, calça comprida e sapato fechado no ambiente de trabalho e no contato direto com o paciente o uso de luvas é indispensável.

As drogas antineoplásicas devem ser administradas utilizando aventais, máscara, luvas e óculos, apesar de nenhum dos artigos discutirem a contaminação por via ocular leva-se em consideração a possibilidade de ocorrer um acidente com derramamento no momento da administração.

Sabendo-se que as excretas dos pacientes são consideradas altamente contaminadas com drogas antineoplásicas, pois estas são excretas em altos níveis, devemos fazer uso de luvas, máscara, avental de manga longa quando no possível contato com as excretas, como exemplo no momento de dar banho, desprezar diurese, realizar higiene íntima, trocar as roupas de cama, entre outras atividades junto ao paciente.

Fazer uso de luvas durante a manipulação da urina do paciente tratado com droga antineoplásica, manter cuidados com a urina durante 48 horas, uso de máscara para desprezá-la, dar descarga com a tampa do vaso sanitário abaixado e de maneira prolongada garantido que toda urina tenha sido desprezada do vaso, são recomendações fundamentais para a segurança do ambiente e dos profissionais envolvidos no cuidado de pacientes oncológicos. Recomenda-se que fralda descartável utilizadas em pacientes oncológicos em tratamento

quimioterápico, devem ser descartadas em lixo químico (saco laranja), o mesmo que são desprezados os dispositivos usados na administração da quimioterapia.

Os pacientes excretam também através do suor, metabolitos de drogas antineoplásica, assim não é demais recomendar-se o cuidado com os lençóis na hora de retirá-los e encaminhá-los para lavanderia, identificando-os, para que os profissionais tomem os devidos cuidados.

Verificou-se que quando as enfermeiras usavam luvas em todas as fases do trabalho na enfermagem a contaminação da urina destas, foi considerada zero o que sugere que a grande forma de contaminação é por via dérmica<sup>13</sup>.

Existem diversas diretrizes e políticas em diferentes países que regem a manipulação de substâncias perigosas, tais como antineoplásicos, por profissionais da saúde, porém são muito diferentes quanto ao grau de proteção que garantem aos seus profissionais.

Os resíduos contaminados com drogas antineoplásicas devem ser manipulados de forma diferenciada dos demais resíduos infectados do hospital, já que estes terão destinos diferentes para o seu tratamento. Os profissionais devem fazer uso de máscaras e luvas quando no momento de seu descarte, já que ao abrir a tampa do lixo o profissional pode se expor a aerossóis que foram produzidos durante a estocagem.

Estudos mostram altos índices de danos genéticos nos profissionais envolvidos no preparo, administração e cuidados diretos aos pacientes que estavam recebendo drogas antineoplásicas, sendo que os Índices maiores foram encontrados em profissionais que não mantinham técnicas seguras para manuseio de tais drogas<sup>16,18</sup>.

Observou-se que profissionais que tinham maior tempo de exposição, acima de 10 anos, apresentaram um aumento da presença de Micro Núcleos e danos ao DNA, este aumento também foi observado em indivíduos fumantes<sup>17</sup>.

A probabilidade de um profissional da saúde que lida com drogas antineoplásica, vivenciar efeitos adversos

de tais drogas, aumenta com a quantidade e frequência de exposição e a falta de práticas de trabalho adequadas<sup>4</sup>.

Resultados de um estudo mostram que as práticas de manipulação fazendo-se uso de Cabine de Fluxo Laminar, luvas, avental, máscara e touca, usados em Hospitais Portugueses não foram suficientes para evitar a exposição e contaminação dos profissionais. Porém quando em comparação com estudos onde a manipulação ocorria sem o uso de nenhum equipamento de proteção observou-se maiores efeitos genotóxicos<sup>18,17</sup>.

A genotoxicidade pode ser multifatorial como tabagismo, idade, alimentação, hábitos de vida, sendo assim, é difícil atribuir aumento ou diminuição de alterações de micronúcleos por incorporação de citostáticos, porém podemos observar que um grande número de artigos nessa revisão evidenciou aumento de alterações de MN e DNA quando os indivíduos foram expostos a drogas antineoplásicas, comparados a um grupo controle.

Alimentação em locais de preparo de drogas deve ser evitada, pois esta prática leva a aumento dos níveis de contaminação profissional, já que fragmentos de drogas antineoplásicas são aderidos aos alimentos e acabam sendo ingeridos pelos profissionais aumentando o nível de exposição destes.

Os dados apresentados apontam para a importância da realização do biomonitoramento de enfermeiras que trabalham com pacientes oncológicos em tratamento com drogas antineoplásica. Os resultados de estudos deste tipo foram considerados estatisticamente significante quanto a carga de genotoxicidade observada em enfermeiras oncologistas, enfatizando a necessidade de manter um esforço contínuo para eliminar os riscos ocupacionais. Apesar dos progressos realizados nos últimos anos, ainda se faz necessário avanços nos equipamentos de proteção individual e educação continua da equipe de enfermagem para a

prática segura na assistência de enfermagem ao paciente oncológico<sup>19,20</sup>.

## Conclusão

Considerando os aspectos levantados nesta revisão, algumas ações foram ressaltadas para melhorar as práticas e diminuir os riscos ocupacionais relacionados a manipulação, administração e cuidados a pacientes em uso de drogas antineoplásicas.

As evidências científicas comprovam que os riscos advindos da manipulação de drogas antineoplásicas, envolvem a inalação de aerossóis, contato direto da droga com a pele e mucosas e a ingestão de alimentos e medicações contaminadas por resíduos desses agentes, formas de contaminação que podem provocar danos à saúde dos trabalhadores, como mutagenicidade, infertilidade, aborto e malformações congênitas, disfunções menstruais e sintomas imediatos como tontura, cefaleia, náusea, alterações de mucosas e reações alérgicas em trabalhadores que manipulam essas drogas<sup>23</sup>.

Diante dos riscos a que estão expostos, os trabalhadores de enfermagem que estão envolvidos nos cuidados diretos e indiretos a paciente sob o tratamento com drogas antineoplásicas, devem estar devidamente qualificados, preparados e cientes dos riscos, das precauções e das adequações nos procedimentos técnicos para que a prática de trabalho se torne mais segura.

Recomenda-se implementar práticas de manuseio seguro em todas as alas do hospital que mantenham contato direto com pacientes sob tratamento antineoplásico, visando a diminuição dos riscos eminentes a prática de trabalho dos profissionais envolvidos nestes cuidados.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA.

- 2007; 94 [citado 2009 Jan 21]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/>>.
2. Dollock R. Manual de oncologia da UICC. Fundação Oncocentro de São Paulo. São Paulo, oitava edição. 2006.
3. Bonassa EMA, Santana TR. Enfermagem em Terapêutica Oncológica. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu. 2005.
4. NIOH. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2010/0167/pdfs/2010-167.pdf>>. Acessado em maio de 2011.
5. Brasil. Ministério do trabalho e emprego. Segurança e Saúde no Trabalho em Estabelecimentos de Saúde. [Citado em 2011]. Disponível em: <[http://www.mte.gov.br/legislacao/normas\\_regulamentadoras/nr\\_32.pdf](http://www.mte.gov.br/legislacao/normas_regulamentadoras/nr_32.pdf)>.
6. RDC 220. Disponível em: <<http://pnass.datasus.gov.br/documentos/normas/121.pdf>>. Acessado em maio de 2011.
7. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão Integrativa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Florianópolis: Texto Contexto Enferm. 2008; 17(4):758-64.
8. Acampora A, Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Soave C, O Liotti F, et al. A Case Study: Surface Contamination of Cyclophosphamide due to working practices and Cleaning procedures in two Italian Hospitals. Ann. Occup. Hyg. 2005; 49(7):611-618.
9. Fransman W, Peelen S, Hilhorst S, Roelevel N, Heederik D, Kromhout H. A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. Ann. Occup. Hyg. 2007; 51(3):231-239.
10. Sottani C, Porro B, Comelli M, Imbriani M, Minoia C. An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2010 Oct 1;878(27):2593-605.
11. Maeda S, Miyawaki K, Matsumoto S, Oishi M, Miwa Y, Kurokawa N. Environmental Contaminations and Occupational Exposures Involved in Preparation of Chemotherapeutic Drugs. Yakugaku Zasshi. 2010; 130(6):903-10.
12. Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, Tanimura M, Nabeshima T. Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. J Oncol Pharm Pract. 2011; 17(1):14-9.
13. Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Simonelli A, Basilicata P, Genovese G, et al. Evaluation of occupational exposure to antineoplastic drugs in an Italian hospital oncological department. J Occup Health. 2008; 50:48-56.
14. Sasaki M, Dakeish M, Hoshi S, Ishii N, Murata K. Assessment of DNA damage in Japanese nurses handling antineoplastic drugs by the comet assay. J Occup Health. 2008; 50:7-12.
15. Laffon B, Teixeira JP, Silva S, Loureiro J, Torres J, Pássaro E, et al. Genotoxic Effects in a Population of Nurses Handling Antineoplastic Drugs, and Relationship with Genetic Polymorphisms DNA Repair Enzymes. Am J Ind Med. 2005; 48:128-136.
16. Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman PMF, Grove, P. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. Mutagenesis. 2007; 22(6):395-401.
17. Mader RM, Kokalj A, Kratochvil E, Pilger A, Rudiger HW. Longitudinal biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. J. Clin. Nur. 2007; 18:263-269.
18. Cornetta T, Padua L, Testa A, Ievoli E, Festa F, Tranfo G, et al. Molecular biomonitoring of a population of nurses handling antineoplastic drugs. Mutation Research. 2007; 638:75-82.
19. Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saff J, Erdtmann B. Occupational risks assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. Mutagenesis. 2009; 24(2):143-148.
20. Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Di Francesco A, Giglio M, Rubino FM. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology

nurses and pharmacy employees. Mutation Research. 2005; 587:45-51.

21.Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. Int Arch Occup Environ Health. 2005; 78(5):403-12.

22.Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm CH, Boos KS, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. Int Arch Occup Environ Health. 2003; 76(1):5-10.

23.Karahalil B. et al. The Micronucleus Assay in Exfoliated Buccal Cells: Application to Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Amsterdam: Mutat. Res. 1999; 442.