

Efeitos Genotóxicos em Profissionais Expostos aos Anestésicos Inalatórios *

Genotoxic Effects on Professionals Exposed to Inhalational Anesthetics

Ana Regina Chinellato ¹, Nívea Dulce Tedeschi Conforti Froes ²

RESUMO

Chinellato AR, Froes NDTC - Efeitos Genotóxicos em Profissionais Expostos aos Anestésicos Inalatórios

Justificativa e Objetivos - Neste estudo compararam-se médicos expostos aos gases anestésicos com indivíduos não expostos, para a investigação de alterações cromossômicas, verificação da possível interferência dos anestésicos inalatórios na cinética celular e avaliação do risco genotóxico associado à exposição ocupacional.

Método - Foram realizadas culturas temporárias de linfócitos do sangue periférico para a obtenção de metáfases, necessárias para a análise de aberrações cromossômicas e trocas entre cromátides irmãs.

Resultados - A análise citogenética mostrou um aumento nas frequências de aberrações cromossômicas por célula no grupo exposto, quando comparado ao grupo controle, denotando o efeito clastogênico desses compostos. Com relação ao parâmetro de trocas entre cromátides irmãs, os gases anestésicos não demonstraram efeito indutor. A comparação entre os índices mitótico e de proliferação celular também mostrou que não há diferenças significativas entre os grupos exposto e controle.

Conclusões - Os resultados obtidos sugerem que os anestesiológicos podem representar um grupo de risco entre pessoas ocupacionalmente expostas e as condições de trabalho devem ser melhoradas.

UNITERMOS - ANESTÉSICOS, Inalatórios; **RISCO PROFISSIONAL**: exposição crônica

SUMMARY

Chinellato AR, Froes NDTC - Genotoxic Effects on Professionals Exposed to Inhalational Anesthetics

Background and Objectives - This study compared physicians exposed to anesthetics to non-exposed individuals, aiming at investigating chromosomal changes, the possible interference of inhalational anesthetics on cell kinetics and the genotoxic risk associated to occupational exposure

Methods - Peripheral blood lymphocytes were temporarily cultured to obtain metaphases needed for the analysis of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges.

Results - Cytogenetic analysis has shown an increased frequency in chromosomal aberrations per cell in the exposed group as compared to controls, confirming the clastogenic effect of such compounds. Anesthetic gases, however, had no inducing effects on sister chromatid exchanges. The comparison between proliferation and mitotic indices has also shown no significant differences between exposed and control groups.

Conclusions - Our data suggest that anesthesiologists may represent a group at risk among exposed people, and that working conditions should be improved.

KEY WORDS - ANESTHETICS, Inhalational; **PROFESSIONAL RISK**: chronic exposure

INTRODUÇÃO

O biomonitoramento humano tem sido empregado como um instrumento útil na identificação e quantificação de risco com relação a exposições que conferem riscos à saúde. Sua aplicação tem recebido atenção especial, principalmente no que se refere aos riscos do desenvolvimento de

câncer, pela exposição acidental, ocupacional ou terapêutica a substâncias que possam lesar o material genético ¹. Vários estudos demonstraram os efeitos deletérios no bem-estar geral, resultante da exposição crônica ao ambiente do centro cirúrgico. Há comprovação do aumento relativo na incidência de cefaléia, irritabilidade, náusea, prurido e fadiga ^{2,3}. São igualmente relatados episódios de infertilidade, doenças hepáticas e renais. Com relação ao câncer, sua incidência parece ser duas vezes maior nos profissionais que trabalham nas salas de cirurgias, principalmente anestesiológicos ⁴⁻⁶.

Poucos são os dados existentes na literatura que consideram o monitoramento citogenético e a exposição profissional aos gases anestésicos. No Brasil, em especial, não há dados referentes a esse tipo de estudo. Adicionalmente, há que se considerar as diferenças entre os procedimentos e as condições de trabalho entre os diferentes países. Assim, os profissionais estão expostos a uma quantidade variável de gases anestésicos, por períodos também variáveis. Por essa razão, o objetivo deste trabalho foi investigar o potencial genotóxico de tais compostos, através da análise de aberrações

* Recebido do (**Received from**) Laboratório de Epidemiologia Molecular da Universidade Estadual Paulista (UNESP) de São José do Rio Preto, SP

1. Mestra e Doutoranda em Genética pela UNESP

2. Mestra e Doutora em Genética pela UNESP; Pós-doutoramento na Universidade do Texas, TX, USA

Apresentado (**Submitted**) em 18 de janeiro de 2001

Aceito (**Accepted**) para publicação em 03 de outubro de 2001

Correspondência para (**Mail to**):

Dra. Ana Regina Chinellato

Deptº de Biologia - Ibilce - UNESP

Rua Cristóvão Colombo, 2265, Jardim Nazaré

15054-000 São José do Rio Preto, SP

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

cromossômicas e a troca entre cromátides irmãs em linfócitos do sangue periférico de médicos expostos, contribuindo para o esclarecimento do risco deletério à saúde humana associado a essa exposição ocupacional, bem como a partir disso, assegurar a melhoria nas condições de trabalho desses profissionais.

MÉTODO

Com aprovação pela Comissão de Ética foi realizado um estudo citogenético em um grupo de 11 anestesiológistas expostos predominantemente ao halotano, todos atuantes há mais de cinco anos nos hospitais de São José do Rio Preto, comparado ao grupo controle. Todos os indivíduos foram pareados por sexo e idade, bem como foram deles obtidas informações, registradas por meio de um amplo questionário, sobre a exposição a agentes físicos, químicos, consumo de álcool e cigarros, frequência de doenças viróticas ou bacterianas e outros fatos ocorridos até três meses antes da colheita de sangue.

As culturas temporárias de linfócitos foram semeadas objetivando-se a obtenção de metáfases necessárias para a análise de aberrações cromossômicas e de trocas entre cromátides irmãs. Após 24 horas, foram adicionados em todos os tubos 50 µg de 5-Bromodesoxiuridina (5-BrdU), de acordo com Korenberg & Freedlender (1974) com modificações, segundo El-Zein e col. ⁷, em culturas colhidas tanto com 50 horas, para a análise de aberrações cromossômicas em células no primeiro ciclo de divisão, como nas culturas de 72 horas para análise de trocas entre cromátides irmãs.

De cada indivíduo foram analisadas, em média, 300 metáfases em primeira divisão para se estimar as frequências de aberrações cromossômicas, enquanto que para a análise de trocas entre cromátides irmãs foram analisadas, em média, 30 metáfases em segunda divisão.

Tanto para a análise de aberrações cromossômicas como para a de trocas entre cromátides irmãs, foram escolhidas metáfases de melhor qualidade, nas quais os grupos cromossômicos pudessem ser identificados com segurança. As diferenças entre os parâmetros citogenéticos foram estatisticamente avaliadas pelos testes de Mann-Whitney e o Qui-quadrado para identificar diferenças entre o valor de trocas entre cromátides irmãs. Os índices mitótico e de proliferação celular foram analisados através da análise de variância e teste *t* de Student, respectivamente.

RESULTADOS

As frequências e os tipos de aberrações cromossômicas estruturais encontradas nos grupos exposto e controle estão apresentados na figura 1. Computaram-se as quebras cromossômicas e cromatídicas, assim como os rearranjos estruturais passíveis de detecção sob a referida técnica. Tais eventos anômalos foram classificados conforme os critérios descritos no Sistema Internacional de Nomenclatura Citoge-

nética Humana (ISCN) ⁸. Considerou-se quebra, a situação na qual o segmento cromossômico encontrava-se separado do restante do cromossomo por uma distância superior à largura da própria cromátide. Os eventos foram considerados cromossômicos quando afetavam ambas as cromátides e cromatídicos quando apenas uma das cromátides era afetada. As falhas cromossômicas e cromatídicas foram observadas, porém não computadas. Considerou-se adição, situações em que o cromossomo apresentava tamanho diferente do esperado, resultado de quebra com subsequente junção dos fragmentos. Foram considerados ainda, fragmentos com ausência de centrômeros e cromossomos resultantes de duas quebras em diferentes cromossomos, seguidas de religação inversa dos fragmentos, denominados dicêntricos. Os cromossomos em anel resultam de quebra dos telômeros e posterior ligação; figuras de quatro braços cromossômicos resultantes de rearranjo do material genético, denominadas de quadrirradiais também foram encontradas.

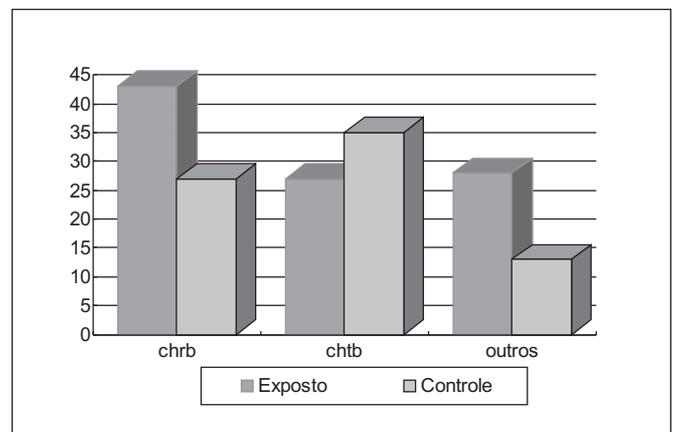


Figura 1 - Frequências Absolutas dos Diferentes Tipos de Aberrações cromossômicas em Metáfases dos Indivíduos Expostos aos Gases Anestésicos e Controles
chrb - quebra cromossômica; chtb - quebra cromatídica; outros - outros eventos anômalos encontrados

A frequência média de quebras no grupo exposto foi de 3,52% e de 2,14% no grupo controle. Ambos os grupos apresentaram mais do que uma aberração por célula anormal: 1,4 nos anestesiológistas e 1,2 nos controles. Considerando-se o índice mitótico, os dados mostraram que os gases anestésicos parecem não interferir no processo de divisão celular.

A frequência de trocas entre cromátides irmãs é mostrada na figura 2 para ambas as amostras. Não foram encontradas diferenças significativas com relação ao índice de proliferação celular nos dois grupos amostrados.

DISCUSSÃO

As alterações induzidas no genoma humano têm gerado uma crescente preocupação quanto à adoção de medidas de proteção para as gerações futuras. Tal atitude é reforçada pelo conhecimento de uma associação entre propriedades

genotóxicas e carcinogênicas de radiações e compostos químicos, além do reconhecimento de que os fatores ambientais atuam como agentes etiológicos em cerca de 80% dos cânceres humanos. Assim sendo, torna-se cada vez mais urgente a utilização de testes capazes de detectar tais agentes, bem como quantificar o DNA lesado no homem. Desse modo, dados de estudos citogenéticos bem conduzidos podem ser usados com confiança para indicar exposição excessiva a agentes nocivos, bem como indicar o risco potencial de desenvolvimento de sérios problemas de saúde na população exposta^{9,10}.

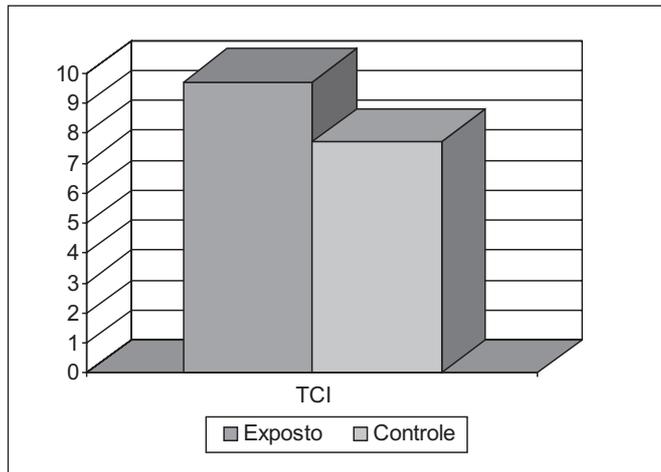


Figura 2 - Frequência Média de Trocas entre Cromátides Irmãs (TCI) nas Amostras Expostas e Controle

Embora existam relatos negativos quanto à mutagenicidade e a carcinogenicidade dos gases anestésicos, há ainda muitas controvérsias. Dados contraditórios foram encontrados na literatura, considerando-se a variabilidade nas respostas individuais a diferentes agentes mutagênicos e/ou carcinogênicos.

As mulheres expostas habitualmente ao ambiente da sala de cirurgia estão sujeitas a um risco maior de aborto espontâneo durante o primeiro trimestre de gestação. A incidência é de 1,5 a 2 vezes superior à de pessoas não expostas. A maior incidência de aborto é encontrada entre as médicas anesthesiologistas, enfermeiras que trabalham com anestesia e enfermeiras e técnicas da sala de cirurgia^{2,4,5,11-15}. Resultados similares foram encontrados em dentistas e assistentes que utilizaram anestésicos inalados^{16,17}. Contudo, há dados discordantes como os de Hemminki e col.¹⁸, que não detectaram aumento significativo na frequência de abortos espontâneos e malformações na descendência de enfermeiras expostas a gases anestésicos. Segundo um estudo realizado em 1970, a perda do feto entre mulheres ocupacionalmente expostas a anestésicos constitui o dobro em relação às não expostas, além do que os partos prematuros mostram-se 4,5 vezes mais freqüentes em anestesistas. Uma modificação na relação dos sexos também foi notada, de 50/50 para 59/41 em favor das mulheres. Nas esposas de anesthesiologistas, não expostas ao ambiente da sala de cirurgia, a taxa de abor-

to apresentou-se três vezes maior e o parto prematuro quatro vezes maior do que nos controles^{2,12}. Entretanto, segundo Cohen e col.¹⁹ esse risco aumentado não existe. Os filhos de mulheres que trabalham em salas de cirurgia apresentam uma incidência elevada de anormalidades congênitas^{3,5,11}, anormalidades essas que variam desde grandes anomalias e deformidades até defeitos menos sérios². O risco é duas vezes maior nas anesthesiologistas que entre as pediatras não expostas^{5,15}. Apesar disso, segundo Imbriani e col.¹⁴ não existe, ainda, entendimento quanto à freqüência dessas malformações. A infertilidade feminina também parece ser maior em mulheres que trabalham em ambiente cirúrgico¹⁵. Cohen e col.¹⁹ relataram uma elevação altamente significativa de anormalidades congênitas entre filhos de esposas não expostas, casadas com homens que trabalham nas salas de cirurgia, concordante com os dados de Knill-Jones e col.¹⁹ que também relataram uma associação entre homens expostos e anormalidades congênitas totais entre sua prole. A exposição de homens não foi associada a um aumento na freqüência de abortos espontâneos. Em contraste com essas observações, Cohen e col.¹⁹ relataram um índice significativo de abortos espontâneos entre as esposas de dentistas expostos a gases anestésicos, ao passo que defeitos de nascimento não tiveram um valor significativo. As diferenças podem ser o resultado de proporções diferentes de exposição a diferentes gases anestésicos.

Foram realizadas diversas análises na tentativa de se estimar a freqüência do câncer entre trabalhadores expostos a anestésicos. Em uma delas, a *American Society of Anesthesiologists* (ASA) realizou um estudo retrospectivo de 49.595 indivíduos que trabalhavam em centros cirúrgicos em todos os estados norte-americanos. Observou-se um aumento de 1,3 a 2 vezes na freqüência de câncer entre membros femininos da ASA e da *American Association of Nurse Anesthetists* quando comparados com grupos controle não expostos; todavia não foi observado aumento na freqüência de câncer entre os homens estudados¹. Em levantamentos epidemiológicos foram identificados vários tipos de riscos: abortos, nascimentos prematuros e natimortos, defeitos congênitos, câncer, hepatopatias, fadiga, bem-estar e desempenho diminuídos². Vários estudos sugerem que a exposição crônica aos anestésicos nos centros cirúrgicos representam um risco para saúde em pessoas ocupacionalmente expostas¹⁴. Entretanto, por causa dos problemas de interpretação das análises epidemiológicas, muitos pesquisadores se voltaram para outros testes para proporcionar informações sobre o potencial carcinogênico de anestésicos específicos¹. No presente estudo, o fato de se ter encontrado uma freqüência mais elevada de aberrações cromossômicas, principalmente do tipo quebra cromossômica, nos indivíduos expostos aos gases anestésicos, demonstra ter havido erros durante a duplicação do DNA ou deficiência nos mecanismos de reparo. Os compostos químicos, em sua ação sobre o DNA, podem ser divididos em duas classes: os S-independentes, ou seja, aqueles que produzem aberrações em todas as fases do ciclo celular, e os que dependem da síntese de DNA para manifestar seu efeito (S-dependentes). Os

S-independentes (por exemplo, drogas radiomiméticas) induzem, como a radiação ionizante, quebras do tipo cromossômica em G0 e G1, aberrações tipo cromossômica e cromatídica em S e tipo cromatídica em G2. Os S-dependentes (como as drogas alquilantes) produzem, tal como a luz ultravioleta, seu efeito na fase S ou quando as células passam por uma fase de síntese entre a exposição e a observação do efeito^{20,21}. Os gases anestésicos em questão parecem, portanto, agir de forma semelhante a drogas radiomiméticas.

Um outro fato relevante, neste estudo, foi o registro de eventos raros, tais como adições, dicêntricos e acêntricos, que são classificados como eventos instáveis, podendo levar à morte celular²². Esses eventos raros podem levar à deficiência ou a rearranjos complexos. Desse modo, as deficiências levam à perda de múltiplos genes, por isso, após a divisão celular as células filhas podem não sobreviver. Evidências recentes indicam que as células mortas estimulariam a divisão de novas células, o que poderia permitir o aparecimento de células cancerosas dormentes⁹. Outra possibilidade decorrente da formação desses eventos é a ocorrência de rearranjos que não causam necessariamente a morte celular; entretanto, devido à justaposição de genes, os rearranjos cromossômicos podem levar à expressão anormal dos genes translocados e a anormalidade será transmitida para as células filhas. Esse tipo de aberração também parece estar relacionado ao desenvolvimento do câncer, por meio da ativação de proto-oncogenes²²⁻²⁴.

Pelo exposto, juntamente com os resultados provenientes de outros estudos, pode-se afirmar que muito ainda deve ser feito para a determinação do real risco a que estão expostos os médicos anestesiológicos. Outro fator importante, que deve ser levado em conta, é que grande parte da contradição deriva do fato de que a maioria dos estudos foi realizada em centros cirúrgicos com sistema de renovação do ar, fato esse que não ocorre em todos os hospitais, incluindo aqueles nos quais os indivíduos aqui amostrados trabalham. Quando fazem anestésias de longa duração, os médicos ficam continuamente respirando, na sala de cirurgia, uma atmosfera carregada de odores alcoólicos, etérics, gases anestésicos e outros produtos. Também os procedimentos radiológicos, o estresse, as longas horas de exposição aos produtos de limpeza usados na área cirúrgica são fatores que podem atingir o anestesiológico. Além disso, muitos compostos incluindo o álcool, drogas terapêuticas, poluentes ambientais e agrícolas podem agir como indutores de enzimas hepáticas, que podem determinar sérios problemas.

Levando-se em conta a natureza multifatorial da exposição de profissionais da saúde, medidas devem ser tomadas para minimizar a exposição ocupacional a agentes químicos com conhecido ou provável potencial genotóxico. Assim sendo, é possível prevenir, efetivamente, a ocorrência de efeitos danosos à saúde em tais profissionais. A reivindicação por salas de cirurgias melhor equipadas, com sistemas de ventilação e exaustão adequados, bem como sua manutenção devem ser seguidas.

Genotoxic Effects on Professionals Exposed to Anesthetic Gases

Ana Regina Chinelato, M.D., Nívea Dulce Tedeschi Conforti Froes, M.D.

INTRODUCTION

Human biomonitoring is a useful tool to identify and quantify exposure-related risks. It has been primarily applied to investigate the risk of cancer development by accidental, occupational or therapeutic exposure to substances which may injure genetic material¹. Several studies have shown noxious effects to general welfare as a consequence of chronic exposure in the operating center. There is a proven relative increase in headache, irritability, nausea, itching and fatigue^{2,3}. Infertility, liver and kidney diseases were also reported.

The incidence of cancer seems to be twice as high in professionals working in operating rooms, especially anesthesiologists⁴⁻⁶.

There are few data in the literature on cytogenetic monitoring and professional exposure to anesthetic gases. In Brazil, there are no studies of this kind. In addition, differences in procedures and working conditions in different countries must be taken in consideration. So, professionals are exposed to a variable amount of anesthetic gases for also variable periods. This study aimed at investigating the genotoxic potential of such compounds through the analysis of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of exposed physicians, thus contributing to explain the risk to human health associated to this occupational exposure, and to assure better working conditions for such professionals.

METHODS

After the Ethics Committee approval, a cytogenetic study was performed with 11 anesthesiologists predominantly exposed to halothane, all of them working for more than 5 years in hospitals of the city of São José do Rio Preto, who were compared to a control group. All individuals were paired by gender and age and supplied information about exposure to physical and chemical agents, alcohol and cigarette consumption, frequency of viral or bacterial diseases and other facts having occurred up to three months before blood collection. Information was obtained through a comprehensive questionnaire and all data were recorded.

Temporary lymphocyte cultures were seeded aiming at obtaining metaphases needed to analyze chromosomal aberrations (CA) and sister chromatid exchanges (SCE). Twenty-four hours later, all tubes received 50 µg of 5-bromodeoxyuridine (5-BrdU), according to Korenberg & Freedlender (1974), with modifications according to Ez-Zein et al.⁷ in cultures collected both with 50 hours for CA analysis in first division cycle cells and after 70 hours for SCE analysis.

In average, 300 first division metaphases were analyzed per individual to estimate chromosomal aberration frequency. For sister chromatid exchanges, 30 second division metaphases were, in average, analyzed.

Both for chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges, best quality metaphases were chosen where chromosomal groups could be safely identified.

Differences in cytogenetic parameters were statistically evaluated by Mann-Whitney test and Chi-square test was used to identify differences in sister chromatid exchange values. Mitotic and cell proliferation indices were analyzed through analysis of variance and Student's *t* test, respectively.

RESULTS

Frequency and structural chromosomal aberrations found in exposed and control groups are shown in figure 1. Chromosomal and chromatidic breakages were computed, as well as structural rearrangements detectable by the above-mentioned technique. Abnormal events were classified according to criteria described in the International System of Human Cytogenetic Naming (ISCN)⁸. A breakage was defined as a situation in which the chromosomal segment was separated from the remaining chromosome by a distance longer than the chromatid width. Events were considered chromosomal when affecting both chromatids, and were considered chromatidic when only one chromatid was affected. Chromosomal and chromatidic failures were observed but not computed. Addition was considered a situation when chromosomes had a different than expected size as a result of a breakage and subsequent binding of fragments. Fragments with no centromeres and chromosomes resulting from two breakages in different chromosomes followed by reverse binding of fragments, called dicentric were also taken in consideration. Ring chromosomes result from the breakage of telomers and subsequent binding; figures with four chromosomal arms resulting from genetic material rearrangement and called quadrial were also found.

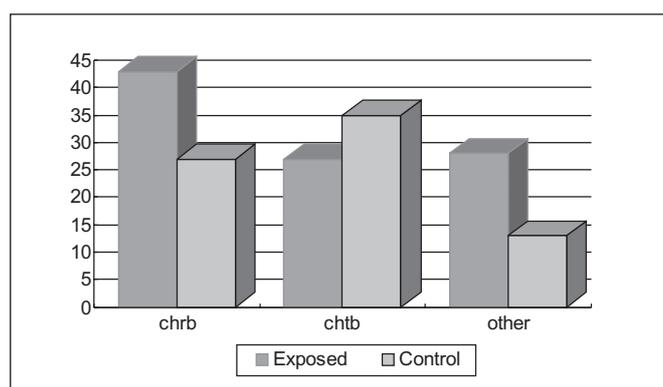


Figure 1 - Absolute Frequencies of Different Types of Chromosomal Aberrations in Metaphases of Individuals Exposed to Anesthetic Gases as Compared to Controls
chrb - chromosomal break; chtb - chromatidic break; other - other abnormal events

Mean breakage frequency in the exposed group was 3,52% as compared to 2,14% in the control group. Both groups presented more than one aberration per abnormal cell: 1.4 in anesthesiologists and 1.2 in the control group. Considering the mitotic index, data have shown that anesthetic gases do not seem to interfere in the cell division process.

Sister chromatid exchange frequency is shown in figure 2 for both samples. There were no significant differences on cell proliferation index in both groups.

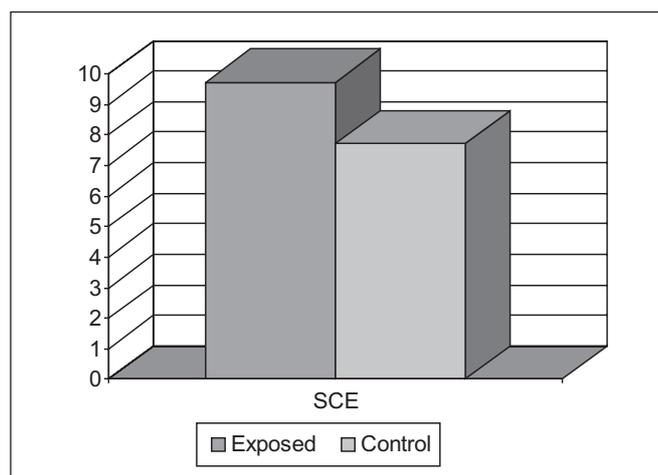


Figure 2 - Mean Sister Chromatid Exchanges (SCE) in Exposed Samples as Compared to Controls

DISCUSSION

Changes in human genome have generated an increasing concern as to the adoption of protecting measures for future generations. This attitude is reinforced by the awareness of an association between genotoxic and carcinogenic properties of chemical radiations and compounds. Furthermore, there is recognition that environmental factors act as etiologic agents in approximately 80% of human cancers. So, tests are becoming more and more urgent to detect such agents, as well to quantify injured DNA in men. This way, well conducted cytogenetic studies may be safely used to indicate excessive exposure to noxious agents as well as to indicate the potential risk for severe health problems in the exposed population^{9,10}.

Although negative reports on the mutagenicity and carcinogenicity of anesthetic gases, there are still many controversies. Contradictory data were found in the literature, considering the variability of individual responses to different mutagenic and/or carcinogenic agents.

Women normally exposed to the operating room environment are subject to a higher risk for spontaneous abortion

during the first trimester of gestation. The incidence is 1.5 to 2 times higher than in non-exposed people. The highest incidence of abortion is seen among anesthesiologists, nurses working with anesthesia and operating room nurses and technicians^{2,4,5,11-15}. Similar results were found in dentists and assistants using inhalational anesthetics^{16,17}. However, there are disagreeing data, such as Hemminki et al.¹⁸ who have not detected a significant increase in spontaneous abortion and infant malformation among nurses exposed to anesthetic gases. According to a study of 1970, fetus losses among women occupationally exposed to anesthetics is twice as high as compared to non-exposed women, and premature births are 4.5 times more frequent among anesthesiologists. A change in gender relationship was also noted, from 50/50 to 50/41, favoring women. Anesthesiologists wives, not exposed to the operating room environment, present an abortion rate 3 times higher and a premature birth rate 4 times higher than controls^{2,12}. However, according to Cohen et al.¹⁹ this increased risk is non-existent. Children of women working in operating rooms show a high incidence of congenital abnormalities^{3,5,11}, varying from major abnormalities and deformities to less severe defects². The risk is twice as high for anesthesiologists as compared to non-exposed pediatricians^{5,15}. In spite of that, according to Imbriani et al.¹⁴, there is still no understanding as to the frequency of such malformations. Female infertility also seems to be higher in women working in surgical environments¹⁵. Cohen et al.¹⁹ have reported a significant increase in congenital abnormalities in children of non-exposed women married to men working in operating rooms, in line with Knill-Jones et al.¹⁹ who also reported an association between exposed men and total congenital abnormalities of their children. Male exposure was not associated to increased spontaneous abortions. Contrasting with such observations, Cohen et al.¹⁹ have reported a significant spontaneous abortion rate among wives of dentists exposed to anesthetic gases, but birth defects had no significant value. Differences might be the result of different exposure intensity to different anesthetic gases. Several analysis were performed in an attempt to estimate cancer frequency among workers exposed to anesthetics. In one of them, the American Society of Anesthesiologists (ASA) performed a retrospective study with 49.595 individuals working in operating centers in all North-American states. An increase of 1.3 to 2 times in cancer frequency among ASA and American Association of Nurse Anesthetists female members was observed as compared to non-exposed control groups; however, no increase in cancer frequency was observed among studied males¹. In epidemiological surveys several types of risks were identified: abortions, premature births and stillborns, congenital defects, cancer, liver diseases, fatigue, decreased welfare and performance². Several studies suggest that chronic exposure to anesthetics in operating rooms represents a risk for the health of occupationally exposed people¹⁴. However, due to epidemiological analysis interpretation problems, many investigators decided for different tests to obtain information on the carcinogenic potential of specific anesthetic drugs¹.

In our study, the fact of having found a higher chromosomal aberration frequency, especially chromosomal breakage, in individuals exposed to anesthetic gases shows the presence of errors during DNA replication or deficiencies in repair mechanisms. Chemical compounds, when acting on the DNA, may be divided in two classes: S-independent compounds, or those causing aberrations in all cell cycle phases; and those depending on DNA synthesis to manifest their effects (S-dependent). S-independent compounds (for instance, radiomimetic drugs) induce, as the ionizing radiation, chromosomal breakages in G0 and G1, chromosomal and chromatidic aberrations in S and chromatidic aberrations in G2. S-dependent compounds (such as alkylating drugs) produce, as UV light, their effects in phase S or when the cells go through a synthesis phase between exposure and presence of effects^{20,21}. Anesthetic gases, then, seem to act similarly to radiomimetic drugs.

Another relevant fact in this study was the observation of rare events, such as additions, dicentric and acentric, which are classified as unstable events which may lead to cell death²². Such rare events may lead to deficiencies or complex rearrangements. Deficiencies lead to the loss of multiple genes, so, after cell division, daughter cells may not survive. Recent evidences show that dead cells would stimulate the division of new cells, which could allow for the appearance of dormant cancer cells⁹. Another possibility are rearrangements which would not necessarily cause cell death; however, due to gene juxtaposition, chromosomal rearrangements may lead to the abnormal expression of translocated genes and the abnormality will be transmitted to daughter cells. This type of aberration also seems to be related to cancer development through proto-oncogene activation²²⁻²⁴.

For what has been said, together with results from other studies, one may state that a lot is still to be done to determine the actual risk to which anesthesiologists are exposed. Another important factor to be taken in consideration is that most contradictions come from the fact that most studies were performed in operating rooms with air renewal systems, not present in many hospitals, including those where individuals here sampled work. During prolonged anesthesia, physicians are constantly breathing an atmosphere overloaded with alcohol, ether, anesthetic gases and other products. Radiological procedures, stress and long hours exposed to cleaning products used in the surgical area are also factors which may affect anesthesiologists. In addition, several compounds, including alcohol, therapeutic drugs, environmental and agricultural pollutants may act as liver enzyme inducers, which may cause severe problems.

Taking into account the multifactorial nature of health professionals' exposure, measures must be taken to minimize occupational exposure to chemical agents with known or possible genotoxic potential. This way it will be possible to effectively prevent noxious effects to the health of such professionals. Better equipped operating rooms, with adequate ventilation and exhaustion systems, as well as their maintenance should be demanded.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Miller RD - Tratado de Anestesia. 2ª Ed, São Paulo, Manole, 1989;378-385.
02. Collins VJ - Princípios de Anestesiologia. 1ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978;584-585.
03. Xavier L - Segurança e Anestesia, em: Cremonesi E - Temas de Anestesiologia. 1ª Ed, São Paulo, Sarvier, 1987;371-374.
04. Baden JM, Brinkenhoff M, Wharton RS et al - Mutagenicity of volatile anesthetics: halothane. Anesthesiology, 1976;45:311-318.
05. Snow JC - Manual de Anestesia. Rio de Janeiro, Medsi, 1983;75-84.
06. Ray DC, Drummond GB - Halothane hepatitis. Br J Anaesth, 1991;67:84-99.
07. El-Zein R, Smaw R, Tying S et al - Chromosomal radiosensitivity of lymphocytes from skin cancer-prone patients. Mutat Res, 1995;335:143-149.
08. ISCN (1995): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Published in collaboration with Cytogenetics and Cell Genetics, 1995;50-77.
09. Au WW - Monitoring human populations for effects of radiation and chemical exposures using cytogenetic techniques. Occup Med, 1991;6:597-611.
10. Ferrari I - Teste do Micronúcleo em Cultura Temporária de Linfócitos, em: Rabello-Gay MN, Rodrigues MALR, Monte-leone-Neto R - Mutagênese, Teratogênese e Carcinogênese: Métodos e Critérios de Avaliação. Ribeirão Preto, Sociedade Brasileira de Genética, 1991;123-140.
11. Milunsky A - The Role of Antenatal Diagnosis in the Prevention of Birth Defects Caused by Environmental Mutagens, em: Berg K - Genetic Damage in Man Caused by Environmental Agents. New York, Academic Press, 1979;289-300.
12. Baden JM, Simmon VF - Mutagenic effects of inhalational anesthetics. Mutat Res, 1980;75:169-189.
13. Guirguis SS, Pelmear PL, Roy ML et al - Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personnel. Br J Ind Med, 1990;47:490-497.
14. Imbriani M, Ghittori S, Zadra P et al - Biological monitoring of the occupational exposure to halothane (Fluothane) in operating room personnel. Am J Ind Med, 1991;20:103-112.
15. Boza JC - Existe risco profissional para o anestesiológista? Boletim Anestesia, 1992;2:5-12.
16. Cohen EN, Brown BW, Wu ML et al - Ocupacional disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. Jada, 1980;101:21-31.
17. Wyrobek AJ, Brodsky J, Gordon L et al - Sperm studies in anesthesiologists. Anesthesiology, 1981;55:527-532.
18. Hemminki K, Kyrrönen P, Lindbohm ML - Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs and other potential hazards in hospital, based on registered information of outcome. J Epidemiol Community Health, 1985;39:141-147.
19. Infante PF - Epidemiologic Approaches for Surveillance of Genetic Hazards with Particular Reference to Anesthetic Gases, em: Berg, K - Genetic Damage in Man Caused by Environmental Agents. New York, Academic Press, 1979;289-300.
20. Rabello-Gay MN - Teste com Linfócitos do Sangue Periférico, em: Rabello-Gay MN, Rodrigues MALR, Monte-leone-Neto R - Mutagênese, Teratogênese e Carcinogênese: Métodos e Critérios de avaliação. Ribeirão Preto, Sociedade Brasileira de Genética, 1991; 97-105.
21. Natarajan AT - Mechanisms for induction of mutations and chromosome alterations. Environ Health Perspect, 1993;101: 225-229.
22. Carrano AV, Natarajan AT - Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques. Mutat Res, 1988;204: 379-406.
23. Au WW - Abnormal chromosome repair and risk of developing cancer. Environ Health Perspect Suppl, 1993;101:303-308.
24. Sorsa M, Ojajärvi A, Salomaa S - Cytogenetic surveillance of workers exposed to genotoxic chemicals. Teratog Carcinog Mutag, 1990;10:215-221.

RESUMEN

Chinelato AR, Froes NDTC - Efectos Genotóxicos en Profesionales Expuestos a los Anestésicos Inhalatorios

Justificativa y Objetivos - En este estudio se compararon médicos expuestos a los gases anestésicos con individuos no expuestos, para la investigación de alteraciones cromosómicas, verificación de la posible interferencia de los anestésicos inhalatorios en la cinética celular y evaluación del riesgo genotóxico asociado a la exposición ocupacional.

Método - Fueron realizadas culturas temporarias de linfocitos de sangre periférico para la obtención de metafases, necesarias para la análisis de aberraciones cromosómicas y cambios entre cromátidas hermanas.

Resultados - La análisis citogenética mostró un aumento en las frecuencias de aberraciones cromosómicas por célula en el grupo expuesto, cuando comparado al grupo control, denotando el efecto clastogénico de esos compuestos. Con relación al parámetro de cambios entre cromátidas hermanas, los gases anestésicos no demostraron efecto inductor. La comparación entre los índices mitótico y de proliferación celular también mostró que no hay diferencias significativas entre los grupos expuesto y control.

Conclusiones - Los resultados obtenidos sugieren que los anestesiólogos pueden representar un grupo de riesgo entre personas ocupacionalmente expuestas y las condiciones de trabajo deben ser mejoradas.