

**EXERCÍCIO DA ANESTESIOLOGIA, INALAÇÃO CRÔNICA
DE ANESTÉSICOS E RISCO PROFISSIONAL:
CANCEROGÊNESE**

DR. ALMIRO DOS REIS JÚNIOR, E.A. (*)

É feita revisão da literatura que estuda a possibilidade de que a inalação crônica de anestésicos e de outros poluentes do ambiente cirúrgico possa atuar como fator cancerígeno para anestesiológicos. São apresentados resultados encontrados em seres humanos e em animais de experimentação. São discutidos aspectos fisiopatológicos, clínicos e profiláticos relacionados à questão.

Há muito tempo se sabe que a exposição crônica a radiações, além de poder conduzir a manifestações somáticas gastrointestinais, cutâneas, hematopoiéticas, neurológicas, ósseas, pulmonares etc., aumenta a incidência de processos tumorais neoplásicos. Isto não é mais discutido, pois as repercussões malélicas estão na dependência da intensidade e do tempo de exposição ao fator lesivo (43,51).

O que ultimamente vem despertando intenso interesse entre anestesiológicos é o estudo da possibilidade de que anestésicos gerais e outros poluentes de salas cirúrgicas possam também exercer atividade cancerígena quando inalados cronicamente.

Durante a Primeira Grande Guerra chamou-se a atenção para que a exposição a vapores de éter etílico poderia determinar alterações diversas em seres humanos, inclusive da crase sangüínea (33).

Contudo, só recentemente o problema vem sendo encarado com maior seriedade, procurando-se agora verificar o que de real existe, relativamente a anestesiológicos, em rela-

(*) Do Serviço Médico de Anestesia de São Paulo (Hospital Osvaldo Cruz).

recebido em 6/3/78

aprovado em 10/4/78

AP1745

1318

ção a essa problemática toda e o quanto de perigo representa a prática da anestesia para tais especialistas.

Em 1956, Lassen e col. (39) mostraram que o protóxido de azoto, inalado em baixas concentrações durante vários dias, pode produzir depressão da medula óssea humana, com leucopenia.

Em 1959, Lassen e col. (40) submeteram dois pacientes portadores de leucemia mielóide crônica à inalação de óxido nítrico; encontraram considerável redução do número de células brancas depois de 15 dias de tratamento e concluíram que o anestésico geral tem intenso efeito tóxico na medula óssea quando usado por prolongados períodos de tempo.

Em 1963, Eastwood e col. (24) verificaram depressão da medula óssea e da formação de glóbulos brancos em pacientes leucêmicos, pela exposição crônica ao óxido nítrico.

Em 1964, Li e col. (41) encontraram uma proporção de mortes por câncer entre químicos significativamente mais alta que a de trabalhadores do sexo masculino em geral, especialmente no que se refere a linfomas malignos e câncer do pâncreas.

Em 1968, Bruce e col. (10) investigaram as causas de óbito de 411 anesthesiologistas americanos em um período de 20 anos e encontraram incidência baixa de câncer pulmonar, frequência normal de leucemia e maior incidência de mortes por tumores malignos linfáticos e do tecido retículo-endotelial.

Em 1969, Parbrook (50) demonstrou que pacientes normais podem sofrer depressão da medula óssea por exposição crônica ao protóxido de azoto.

Em 1971, Catterberg e col. (15) também encontraram uma maior incidência de tumores malignos entre anesthesiologistas argentinos, sem que tenham podido estabelecer relações de causa-efeito.

Em 1973, Corbert e col. (20) assinalaram que a incidência de tumores malignos entre enfermeiras-anestesistas americanas era de 1,33%, portanto, bem maior do que a do grupo-controle que era, na ocasião, de 0,4%.

Em 1974, dados obtidos pelo Committee AD HOC da ASA (17) sugeriram uma maior ocorrência de câncer entre anesthesiologistas do sexo feminino e de enfermeiras-anestesistas que trabalhavam em salas cirúrgicas, quando a comparação era feita com aquelas não expostas a tais ambientes de trabalho. A análise separada por tipo e localização do tumor, indicou que, com exceção da leucemia e dos linfomas, que ocorreram três vezes mais frequentemente do que no grupo não exposto, não houve influência quanto a uma localização particular ou a um tipo específico de câncer. Nesse estudo, a incidência de câncer não variou entre indivíduos do sexo masculino que tra-

balhavam ou não expostos às condições dos centros cirúrgicos. Tais resultados foram mais recentemente discutidos por Walts e col. (56).

Ainda em 1974, Bruce e col. (11), em estudo que abrangeu um período de cinco anos, em continuação ao anteriormente estudado (10), não conseguiram confirmar os resultados obtidos em 1968; pelo contrário, encontraram incidência mais baixa que no grupo-controle, com exceção do suicídio. Neste mesmo ano, Corbett e col. (19) publicaram três casos de neoplasias ocorridas em filhos de anesthesiologistas expostas durante a gravidez e Spence (54) não encontrou diferenças na incidência global de câncer entre anesthesiologistas quando comparada com a de grupos-controle, o mesmo aplicando-se a diferentes tipos de câncer.

ANESTÉSICOS E CANCEROGÊNESE: ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Tais trabalhos levantaram a questão: será que a exposição crônica a condições existentes em salas cirúrgicas predis põe anesthesiologistas a uma alta incidência de câncer? Que dizem os estudos experimentais relativos ao problema? Vejamos este aspecto da questão.

Em 1959, Fischer e col. (29) não conseguiram observar aumento de metástases hepáticas em ratos anestesiados com éter etílico.

Em 1961, Okamoto (49) demonstrou que a administração prolongada de óxido nítrico a ratos produziu grave leucopenia após leucocitose inicial, linfocitose relativa e diminuição da taxa de hemoglobina, além de outras alterações hematológicas.

Em 1963, Green e col. (32) demonstraram que o óxido nítrico e o halotano, quando inalados cronicamente, podem produzir depressão da medula óssea de ratos.

Em 1964, Agostino e col. (1) observaram aumento de metástases pulmonares em ratos anestesiados com éter etílico e clorofórmio.

Em 1966, Fink e col. (27) verificaram experimentalmente que o crescimento de sarcoma foi inibido parcialmente ou mesmo quase completamente por vários anestésicos; a potência aparente destes, como inibidores do crescimento do tumor *in vitro*, pareceu estar intimamente relacionada à potência anestésica de cada droga. Bruce e col. (12) mostraram que o halotano pode deprimir a medula óssea quando inalado por vários dias e em baixas concentrações e Nunn e col. (48) encontraram dados para afirmar que o mesmo anestésico e o óxido nítrico interferem na divisão de células da medula óssea *in vitro*.

Em 1967, Aldrete e col. (2,3) encontraram significativas alterações em células sanguíneas periféricas e da medula óssea de ratos submetidos à inalação, por seis dias, de etileno, ciclopropano e acetileno.

Em 1968, Linde e col. (42) expuseram ratos, por longo tempo, a concentrações de halotano (100 p.p.m.), isto é, uma exposição da mesma magnitude da que pode ocorrer em salas cirúrgicas. Não conseguiram demonstrar alterações histológicas e hematológicas nesses experimentos. Green (31) registrou diferenças na toxicidade de protóxido de azoto em vários grupos de ratos através da taxa de leucócitos e da relação ADN/ARN do tecido tímico. Nesse mesmo ano, Fink e col. (28) verificaram que alguns anestésicos inalatórios não afetam a divisão de células em cultura.

Em 1969, Bruce e col. (13) expuseram camundongos a radiações gama, com ou sem simultânea exposição a 0,1% de halotano em ar; mostraram que o anestésico geral não aumentou nem protegeu os animais das lesões produzidas pelas radiações mas determinou, entre outras coisas, aumento da taxa de mortalidade, modificações em células hepáticas e hiperplasia linfóide esplênica.

Em 1971, Chenoweth (16) expôs ratos a éter etílico, metoxifluorano e halotano por 6-7 semanas e registrou que os animais apresentaram diminuição de peso, hepatomegalia e lesão hepática. Ueda (55) mostrou no mesmo ano que anestésicos podem ter ação na agregação de plaquetas.

Em 1972, Jackson (36) expôs culturas de células de hepatomas de ratos ao halotano por 24 horas; observou que a droga foi capaz de inibir a multiplicação das células sem afetar sua viabilidade, efeito este completamente reversível depois da remoção do anestésico.

Em 1973, Bruce (9) volta a discutir trabalhos anteriores em que foram estudados os efeitos da administração crônica de halotano a ratos.

Em 1974, Cullen e col. (22), anestesiando camundongos inoculados (sarcoma) com halotano, ar ou oxigênio, em concentrações e por tempos diversos, nos dias 1 e 7 do experimento, não encontraram diferenças significativas com respeito ao tempo para o aparecimento do tumor, à velocidade de crescimento do tumor e ao tempo de sobrevivência dos animais. Lembrem entretanto, que a pesquisa foi realizada com um só tipo de tumor e que seus resultados não implicam necessariamente que todas as formas de câncer sejam comprovadamente inafetadas pelo halotano como também, não provam que todos os agentes anestésicos inalatórios não tenham efeitos na evolução de tumores.

Recentemente, em 1976, Corbett (18) publicou trabalho em que admite que o isofluorano causa um aumento da incidência de tumores hepáticos em camundongos. Também Gaylord e col. (30) registraram aumento do crescimento e de metástases de tumores em animais submetidos à inalação de anestésicos. Ainda em 1976, Baden e col. (6), pesquisando a ação do halotano sobre bactérias, não puderam demonstrar que ele fosse capaz de produzir mutações; entretanto, chamam a atenção que tal estudo não exclui a possibilidade de que essa droga possa ser cancerogênica para pessoal cronicamente a ela exposta, em ambientes cirúrgicos.

ANESTÉSICOS E MECANISMOS DE IMUNIDADE

Parece que as defesas imunológicas exercem importante papel na resistência aos processos tumorais e que anestésicos agem alterando a resposta imune (7,21,34,44). A pergunta que surge é: os anestésicos são imunossupressores, imuno-estimulantes ou, na verdade, não interferem no sistema imunitário?

Segundo Bruce e col. (14), as manifestações clínicas da resposta imune seriam dependentes de anticorpos e de indução de reação celular específica. Anticorpos poderiam ser imunoglobinas, as quais circulam ou são fixadas por células especificamente sensibilizadas; assim, seriam promovidas reações, tais como aumento da fagocitose de antígenos, hemólise, ativação do complemento sérico e liberação de substâncias tais como histamina, serotonina e lisozimas.

Diversos estudos sugerem que anestésicos gerais interferem com mecanismos de imunidade e que isto possa influir no desenvolvimento de tumores (23,35,47).

Bruce e col. (14) aceitam que a anestesia pode inibir certos aspectos da resposta imune e citam trabalhos experimentais nos quais se procura demonstrar uma ação inibitória direta dos anestésicos sobre anticorpos, sobre a divisão celular e uma facilitação do crescimento dos tumores inoculados. Jenkins (37) acredita que pacientes submetidos a transplantes de órgãos e à terapêutica com drogas imunossupressoras estão sujeitos a processos tumorais malignos.

Entretanto, Bruce (8), em 1972, expondo culturas de linfócitos de alguns anestesiológicos à estimulação com fitohe-maglutina, encontrou respostas normais em todos; acreditam que, assim, podem contrariar a hipótese de que a exposição crônica a anestésicos possa causar imunossupressão nesses especialistas.

As conseqüências clínicas da imunossupressão são, fundamentalmente, interferência na resistência a infecções, ana-

filaxia e resistência natural para o desenvolvimento do câncer e para rejeição de tecidos transplantados (14).

Sabe-se que doses baixas de certas drogas imunossupressoras podem atuar como imuno-estimulantes (52). Assim, admite Rosebaum (52), é possível que doses baixas de anestésicos, às quais estão expostos os anestesiológicos, possam atuar como imuno-estimulantes mais do que como imunossupressoras, como acontece quando dados em concentrações anestésicas. Lembra esse autor que tem sido seriamente sugerido, após pesquisas no homem e em animais, que a imuno-estimulação pode realmente acelerar o processo neoplásico, talvez pela formação de anticorpos capazes de bloquear o processo de imunidade do paciente.

Portanto, o problema continua não completamente esclarecido.

Por outro lado, é possível que outros poluentes ambientais, reconhecidamente carcinogênicos em termos experimentais, como certos antissépticos, detergentes, derivados do benzeno etc., freqüentemente presentes em salas de cirurgia, possam agir como coadjuvantes na etiologia de neoplasias. Mallory e col. (46) e Erf e col. (25) já verificaram que a inalação crônica de benzeno, mesmo em baixas concentrações, pode afetar a medula óssea e produzir leucemia.

CONCLUSÕES

Como conclusão, fundamentalmente poderíamos dizer que, com relação a anestésicos gerais, um estudo sistemático e bem feito sobre a carcinogenicidade de tais drogas não foi ainda realizado e não há provas concretas de que a exposição crônica a anestésicos inalatórios predisponha anestesiológicos a maior incidência de câncer (45). Contudo, devemos ser prudentes e não tirar conclusões precipitadas ou prematuras, frente a numerosas dúvidas ainda existentes acerca da relação entre morbidade e mortalidade de anestesiológicos e prática da anestesia (5,53). Como, no estado atual de conhecimentos, tal relação não pode ser confirmada nem afastada, medidas de proteção se impõem; também é possível que a eliminação pura e simples de anestésicos inalatórios dos ambientes operatórios não seja capaz de resolver completamente o problema, desde que tais drogas não são os únicos fatores de poluição de centros cirúrgicos (53). Há quem admita, inclusive, que o stress físico e/ou psíquico possa ser fator importante para explicar a possível maior incidência de câncer entre anestesiológicos (26,38).

SUMMARY

THE PRACTICE OF ANESTHESIOLOGY, CHRONIC INHALATION OF DRUGS AND POSSIBLE PROFESSIONAL DISEASES; A REVIEW ON MALIGNANT DISEASES

A review of the literature on the possible induction of malignant diseases on anesthesiologist and other operating room personnel, as well as the results of animal experiments are presented. Immune response may be an important factor and is influenced by anesthetics under some experimental conditions. No final conclusion on the potentially dangerous effects of chronic inhalation of anesthetics can be accepted at this time.

REFERÊNCIAS

1. Agostino D & Clifton E E — Anesthetic effect on pulmonary metastases in rats. *Arch Surg* 88:735, 1964.
2. Aldrete J A & Virtue R W — Effects of prolonged inhalation of hydrocarbon gases on rats. *Anesthesiology* 28:238, 1967.
3. Aldrete J A & Virtue R W — Prolonged inhalation of inert gases by rats. *Anesth Analg (Clev)* 46:562, 1967.
4. Almenda G P — Morbidade e mortalidade entre Anestesistas. *Rev Bras Anest* 26:245, 1976.
5. Arlia R — Editorial. *Rev Argent Anest* 33:347, 1975.
6. Baden J M, Brinkenhoff M, Wharton R S, Hitt B A, Simmon V F & Mazze R I — Mutagenicity of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 45:311, 1976.
7. Bruce D L — Halothane inhibition on phytohemagglutinin — induced transformation of lymphocytes. *Anesthesiology* 36:201, 1972.
8. Bruce D L — Immunologically competent Anesthesiologists. *Anesthesiology* 37:76, 1972.
9. Bruce D L — Acute and chronic anaesthetic actions on leukocytes. *Can Anaesth Soc J* 20:55, 1973.
10. Bruce D L, Eide K A, Linde H W & Eckenhoff J E — Causes of death among Anesthesiologists: a 20-year survey. *Anesthesiology* 29:565, 1968.
11. Bruce D L, Eide K A, Smith N J, Seltzer F & Dykes, M H M — A prospective survey of Anesthesiologist mortality, 1967-1971. *Anesthesiology* 41:71, 1974.
12. Bruce D L & Koepke J A — Changes in granulopoiesis in the rat associated with prolonged halothane anesthesia. *Anesthesiology* 27:811, 1966.
13. Bruce D L & Koepke J A — Interaction of halothane and radiation in mice: possible implications. *Anesth Analg (Clev)* 43:687, 1969.
14. Bruce D L & Wingard D W — Anesthesia and the immune response. *Anesthesiology* 34:271, 1971.
15. Catterberg J & Agrests H — Las neoplasias malignas del tejido linfático y del SRE como causa de muerte de los anestesistas de Buenos Aires. *Bol y Trab Soc Arg Cir* 32:3, 1971.
16. Chenoweth M B — Chronic toxicity of inhalational anesthetics. *Ann Royal Coll Surg* 8:79, 1971.
17. Cohen E N, Brown B W, Bruce D L, Cascorbi H F, Corbett T H, Jones T W & Whitcher C E — Occupational disease among operating room personnel: a national study. *Anesthesiology* 41:321, 1974.
18. Corbett T H — Cancer and congenital anomalies associated with anesthesia. *Ann New York Acad Sci* 271: 58, 1976.
19. Corbett T H, Cornell R G, Endres J L & Lieding K — Birth defects among children of nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 41:341, 1974.

20. Corbett T H, Cornell R G, Lieding K & Endres J L — Incidence of cancer among Michigan Nurse-Anesthetists. *Anesthesiology* 38:260, 1973.
21. Cullen B F, Sample F & Christien P B — The effeca of halothana on phytohemaglutinin-induced transformation of human lymphocytes in vitro. *Anesthesiology* 36:206, 1972.
22. Cullen B F & Sundsmo J S — Failure of halothane anesthesia to alter growth of sarcoma in mice. *Anesthesiology* 41:580, 1974.
23. Duncan P C & Cullen B F — Anesthesia and immunology. *Anesthesiology* 45:522, 1976.
24. Eastwood D W, Green C D, Lambdin M A & Gardner R — Effect of nitrous oxide on the white-cell count in leukemia. *New Engl J Med* 268:297, 1963.
25. Erf L A & Rhoads C P — The hematological effects of benzene (Benzol) poisoning. *J Industr Hyg Toxicol* 21:421, 1939.
26. Fink B R & Cullen B F — Anesthetic pollution: whats is happening to us? *Anesthesiology* 45:79, 1976.
27. Fink B R & Kenny G E — Inhibition of cell culture growth by volatile anesthetics. *Fed Proc* 25:561, 1966.
28. Fink B R & Kenny G E — Metabolic effects of volatile anesthetics in cell culture. *Anesthesiology* 29:505, 1968.
29. Fisher B & Fisher B R — Effect of surgical trauma on growth of experimental induced hepatic metastases. *Ann Surg* 150:731, 1959.
30. Gaylord H R & Simpson B T — Apud 23.
31. Green C D — Apud 17.
32. Green C D & Eastwood D W — Effects of nitrous oxide inhalation on hemopolesis in rats. *Anesthesiology* 24:341, 1963.
33. Hamilton A & Minot G R — Apud 4.
34. Humphrey L J, Amerson J R & Frederickson E L — Preliminary observations on the effect of halothane and oxygen anesthesia on the immunologic response in man. *Anesth Analg (Clev)* 49:809, 1970.
35. Humphrey L J, Fredrickson E L & Amerson J R — Effect of anesthesia and amputation on tumor and general immunity of the mouse. *J Surg Res* 10:265, 1970.
36. Jackson S H — The metabolic effects of halothane on mammalian hepatoma cells in vitro: I. Inhibition of cell replication. *Anesthesiology* 37:489, 1972.
37. Jenkins L C — Chronic exposure to anaesthetics: a toxicity problem? *Can Anaesth Soc J* 20:104, 1973.
38. Johnson T, Lavender J F, Hultin E & Rasmussen A F — Apud 53.
39. Lassen H C A, Henricksen E, Neuhirch F & Kristensen H S — Severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. *Lancet* 1:527, 1956.
40. Lassen H C A & Kristensen H S — Remission in chronic myeloid leucaemia following prolonged nitrous oxide inhalation. *Danish Med Bull* 6:252, 1959.
41. Li F P, Fraumeni J F, Mantel M A & Miller R W — Cancer mortality among chemists. *J Natl Cancer Inst* 43:1159, 1964.
42. Linde H W & Bruce D L — Effects of chronic exposure of rats to traces of halothane. *Proc IV World Congress of Anaesthesiologists, London, 1968.*
43. Linde H W & Bruce D L — Occupational exposure of Anesthetists to halothane, nitrous oxide and radiation. *Anesthesiology* 30:363, 1969.
44. Lofstron B & Schildt B — Reticuloendotelial function under general anaesthesia. *Acta Anaesth. Scandinav* 18:34, 1974.
45. Maia J C & Gonçalves B — Exposição crônica aos anestésicos inalatórios. *Rev Bras Anest* 26:148, 1976.
46. Mallory T B, Gall E A & Brickley W J — Chronic exposure to benzene (Benzol). III. The pathologic results| *J Industr Hyg Toxicol* 21:355, 1939.
47. Mathieu A & Kahan B D — Apud 23.
48. Nunn J F, Sturrock J E & Howell A — Effect of inhalation anaesthetics on division of bone-marro& cells in vitro. *Br J Anaesth* 48:75, 1976.

49. Okamoto S — Apud 24.
50. Parbrook G D — Leucopenic effects of prolonged nitrous oxide treatment. *Br J Anaesth* 39:119, 1967.
51. Ribeiro J B — As radiações e o risco profissional do Anestesiologista. *Rev Bras Anest* 26:197, 1976.
52. Rosebaun K J — Are Anesthesiologists immunostimulated? *Anesthesiology* 38: 200, 1973.
53. Smith W D A — Pollution and the Anaesthetist, in Hewer, C L & Atkinson, R S — *Recent Advances in Anaesthesia and Analgesia*, Churchill Livingstone, London, 1976. Cap 7, p 131.
54. Spence A A — Apud 53.
55. Ueda I — The effects of volatile general anesthetics on adenosine diphosphate-induced platelet agregation. *Anesthesiology* 34:405, 1971.
56. Walts L F, Forsythe A B & Moore J G — Occupational disease among operating room personel. *Anesthesiology* 42:608, 1975.