

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 19/02/2022.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Kátina Meneghetti de Souza

**Avaliação de *status redox*, resposta inflamatória,
telômeros e expressão gênica em anesthesiologistas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Anestesiologia na área de Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Mariana Gobbo Braz

Coorientador: Prof. Associado Leandro Gobbo Braz

**Botucatu
2020**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Kátina Meneghetti de Souza

Avaliação de *status redox*, resposta inflamatória,
telômeros e expressão gênica em anesthesiologistas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Anestesiologia na área de Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Mariana Gobbo Braz

Coorientador: Prof. Associado Leandro Gobbo Braz

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Souza, Kátina Meneghetti de.

Avaliação de status redox, resposta inflamatória, telômeros e expressão gênica em anesthesiologistas / Kátina Meneghetti de Souza. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Mariana Gobbo Braz

Coorientador: Leandro Gobbo Braz

Capes: 40102130

1. Estresse oxidativo. 2. Resposta imune. 3. Expressão gênica. 4. Anestésicos. 5. Exposição ocupacional. 6. Telômero.

Palavras-chave: Anestésicos inalatórios; Estresse oxidativo; Exposição ocupacional; Inflamação; Telômero.

Dedicatória

"Até aqui nos ajudou o Senhor"

1 Samuel 7:12b

Dedico este trabalho a Deus que em todos os momentos esteve ao meu lado.

"O amor é paciente, o amor é bondoso. Não inveja, não se vangloria, não se orgulha. Não maltrata, não procura seus interesses, não se ira facilmente, não guarda rancor. O amor não se alegra com a injustiça, mas se alegra com a verdade. Tudo sofre, tudo crê, tudo espera, tudo suporta"

1 Coríntios 13:4-7

Ao meu amado esposo, Eduardo de Souza Costa, amigo, companheiro, cúmplice, parceiro inseparável, espelho, parte fundamental da minha vida, apoio essencial para concretização deste trabalho.

"Os vivos, somente os vivos, te louvam, como hoje estou fazendo; os pais contam a tua fidelidade a seus filhos"

Isaías 38:19

Aos meus pais, Claudmir Meneghetti (*in memoriam*) e Maria Cristina Meira Meneghetti, que se dedicaram constantemente em me ensinar o caminho do bem, a andar com o Senhor, a amar o próximo como a mim mesma e sempre acreditar que com Deus nossos sonhos podem se tornar realidade.

Agradecimento Especial

**À minha orientadora
Mariana Gobbo Braz**

Não consigo expressar toda gratidão pelos ensinamentos que tive desde nosso primeiro encontro. Sou grata a Deus por ter me dado a oportunidade de fazer parte do seu grupo e me sinto extremamente honrada em ter o seu nome no meu currículo.

“E sabemos que todas as coisas contribuem juntamente para o bem daqueles que amam a Deus, daqueles que são chamados segundo o seu propósito”

Romanos 8:28

Agradecimento Especial

**Ao meu coorientador
Leandro Gobbo Braz**

Sua história de luta pela vida, resiliência, conquistas, humildade e carinho que trata a pessoas, sejam elas quem forem, o fazem inspiração para muitos de nós alunos agraciados com seus ensinamentos.

“Além de ser sábio, o mestre também ensinou conhecimento ao povo. Ele escutou, examinou e colecionou muitos provérbios”

Eclesiastes 12:9

Agradecimento Especial

Ao idealizador do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP)

Professor Emérito José Reinaldo Cerqueira Braz

Por ter empenhado sua vida e amor à pesquisa, por toda generosidade em ensinar e compartilhar idéias brilhantes. É impossível mensurar quantas pessoas tiveram suas vidas transformadas pelo seu exemplo e dedicação.

“O Mestre na arte da vida faz pouca distinção entre o seu trabalho e o seu lazer, entre a sua mente e o seu corpo, entre a sua educação e a sua recreação, entre o seu amor e a sua religião. Ele dificilmente sabe distinguir um corpo do outro. Ele simplesmente persegue sua visão de excelência em tudo que faz, deixando para os outros a decisão de saber se está trabalhando ou se divertindo. Ele acha que está sempre fazendo as duas coisas simultaneamente.”

Textos Budistas

Agradecimentos

Aos meus familiares e amigos que aceitaram minha ausência até em datas importantes e ainda assim continuaram me incentivando.

Às minhas queridas e inseparáveis amigas, Simone Aparecida Soares Cavalari e Alexandra Ribeiro Leite, que estão sempre ao meu lado e constantemente intercedendo por minha vida. A conclusão deste trabalho é certamente fruto dessas preciosas orações. “O homem de muitos amigos deve mostrar-se amigável, mas há um amigo mais chegado que irmão”. Provérbios 18:24.

Às minhas amigas intercessoras, especialmente a Susana Assoni Fracalossi, que me abençoaram com suas constantes orações, certamente elas fizeram toda diferença para a conclusão deste trabalho.

À querida Margareth Chan, por tornar meus dias em Boston mais alegres e especiais durante o doutorado sanduíche. Sou grata a Deus por ter passado esse tempo precioso em sua casa e com sua família, são todos maravilhosos.

Aos queridos professores Dr C-Y. Oliver Chen e Jeffrey Blumberg que gentilmente me receberam no “Antioxidants Research Laboratory (ARL), Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center and Aging (HNRC)” na “Tufts University” (Boston, MA) para realização do doutorado sanduíche.

“Lembre-se que as pessoas podem tirar tudo de você, menos o seu conhecimento.”

Albert Einstein

Ao bioquímico do “Antioxidants Research Laboratory”, Marc D'Amours por toda assistência no laboratório e paciência no início com meu inglês (risos).

À Prof^a Dr^a Immaculata De Vivo do "Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health" (Boston, MA), por disponibilizar as dependências do laboratório para realização dos experimentos e análises do comprimento dos telômeros (Edital 03/2015 PROPG-UNESP concedido para minha orientadora Mariana Gobbo Braz) e pelo compartilhamento do domínio da técnica.

À Prof^a Dr^a Daisy Maria Fávero Salvadori do Laboratório de Toxicogenômica e Nutrigenômica (Omics) que gentilmente disponibilizou as dependências do laboratório para realização das análises do teste do cometa.

Aos médicos que cortesmente aceitaram participar deste estudo.

A todos que trabalharam para a realização deste trabalho, especialmente a equipe do Laboratório GENOTOX da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), que prefiro chamar de família. Quantas lágrimas, quantos risos, altas madrugadas fazendo experimentos, momentos doces, outros nem tanto, mas não trocaria por nada tudo que vivemos, fui muito agraciada por fazer parte desta equipe.

A todos os docentes do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) por toda contribuição científica e compartilhamento de experiências que enobreceram ainda mais minha passagem por este renomado programa.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Tatiane de Fátima Pineiz Biondo, pela disponibilidade, paciência, amizade, conversas terapêuticas e por estar sempre pronta a nos salvar (risos).

À Joana Jacirene Costa Teixeira e à Neli Aparecida Pavan, funcionárias da secretaria do Departamento e do Serviço de Anestesiologia, respectivamente, da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e ao guerreiro André Renato Passaroni, funcionário do serviço de computação do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), não apenas por toda ajuda administrativa, mas também por cada abraço acolhedor e palavras de incentivo, vocês fazem muita diferença nos nossos dias.

À Prof^a Dr^a Lídia Raquel de Carvalho do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu (UNESP), pelas preciosas instruções, receptividade e auxílio na execução das análises estatísticas.

Aos amigos André L. Ventura Sávio e Fábio H. Fernandes, do Laboratório de Toxicogenômica e Nutrigenômica (Omics), pela parceria e ajuda imensurável durante a execução deste trabalho.

À minha amiga Ana Paula C. R. Ferraz por toda ajuda e principalmente pelas tardes dedicadas a me transmitir seus conhecimentos sobre cromatografia líquida (HPLC) e a como fazer as integrações, nessa segunda parte você teve muita paciência (risos).

À Prof^a Dr^a Camila R. Corrêa e Ana Paula C. R. Ferraz, do Laboratório redox/inflamação da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), por todo apoio e disponibilidade em esclarecer inúmeras dúvidas.

À Prof^a Dr^a Marjorie A. Golim, do Hemocentro/Laboratório de Citometria de Fluxo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), pelo apoio técnico durante as análises de citometria.

À Tais de Almeida e à Rosemeire Aparecida Vicente, funcionárias da Biblioteca do Campus de Botucatu da UNESP, pela revisão das referências e confecção da ficha catalográfica.

Ao “12th International Conference on Environmental Mutagens” pelo prêmio “Best Presentation Award” ao trabalho “Evaluation of genetic damage, oxidative stress and inflammatory biomarkers in anesthesiologists” apresentado na forma oral pela minha orientadora Mariana Gobbo Braz em novembro/2017 na Coréia do Sul.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela bolsa de estudos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelas bolsas de estudos (Nacional - #2016/23902-8 e Internacional - #2017/18045-1) e concessão de auxílio financeiro que viabilizou a execução deste trabalho (#2016/155559-1).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsas de estudo de Iniciação Científica aos alunos participantes do estudo, Mariane Aparecida Pereira Silva (CNPq-PIBIC) e Hector Roder Meira (PIBIC ENSINO MÉDIO/CNPq).

“Mas a sabedoria que vem do alto é, primeiramente, pura, depois, pacífica, moderada, tratável, cheia de misericórdia e de bons frutos, sem parcialidade e sem hipocrisia”.

Tiago 3:17

Sumário

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Epígrafe	x
Resumo	xiii
Abstract	xv
Lista de Figuras	xvii
Lista de Tabelas	xviii
1 INTRODUÇÃO	19
1.1 Resíduos de gases anestésicos (RGA) e exposição ocupacional	19
1.2 Exposição ocupacional aos RGA e danos no genoma	21
1.3 Exposição ocupacional aos RGA e estresse oxidativo	23
1.4 Óxido nítrico e ciclo da metionina e do folato	25
1.5 Anestésicos inalatórios e resposta inflamatória	27
1.6 Exposição ocupacional e comprimento de telômeros	29
1.7 Anestésicos inalatórios e expressão gênica	29
2 OBJETIVO	32
3 MÉTODO	33
3.1 Ética e registro	33
3.2 Participantes e exposição ocupacional	33
3.3 Coleta de amostra sanguínea	34
3.4 Avaliação do <i>status redox</i>	35
3.4.1 Danos oxidativos no DNA	35
3.4.2 Peroxidação lipídica	36
3.4.3 Metabólitos do óxido nítrico	37
3.4.4 Capacidade antioxidante	38
3.4.5 Antioxidantes lipofílicos	38
3.5 Vitaminas do complexo B e homocisteína	39
3.6 Avaliação de marcadores inflamatórios	40
3.7 Avaliação de telômeros	40

3.8 Avaliação da expressão gênica	41
3.9 Análise estatística	42
4 RESULTADOS	44
5 DISCUSSÃO	50
6 CONCLUSÃO	59
7 REFERÊNCIAS	60
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética	74
ANEXO B - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos	75

Resumo

Souza KM. Avaliação de *status redox*, resposta inflamatória, telômeros e expressão gênica em anesthesiologistas [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2020. 75 f.

O presente estudo teve como objetivo avaliar o estresse oxidativo, a resposta inflamatória, a expressão de genes relacionados e o comprimento de telômeros em anesthesiologistas. O estudo transversal foi realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, em 60 médicos, sendo 30 anesthesiologistas expostos ocupacionalmente aos resíduos de gases anestésicos (RGA) isoflurano, sevoflurano e desflurano (média de 10 partes por milhão - ppm) e óxido nítrico (150 ppm) e 30 sem exposição, os quais foram pareados por idade, sexo e estilo de vida. Para avaliação do estresse oxidativo, foram avaliados os danos oxidativos sistêmicos no genoma, a peroxidação lipídica, os metabólitos de óxido nítrico, a defesa antioxidante e antioxidantes lipofílicos individuais, além de vitaminas do complexo B e homocisteína. A resposta inflamatória foi avaliada por interleucinas pró-inflamatórias (IL6, IL8 e IL17A), pela determinação de proteína C reativa de alta sensibilidade e de enzimas hepáticas. O comprimento dos telômeros e a expressão de genes relacionados ao reparo de danos oxidativos no DNA (*hOGG1* e *XRCC1*), à defesa antioxidante (*NRF2*), à manutenção do genoma (*TP53*) e relacionados à inflamação (*IL6*, *IL8* e *IL17A*) foram avaliados por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real. Não houve diferença significativa entre os grupos para os parâmetros avaliados, exceto para a expressão do gene *IL8*, que foi maior no grupo exposto ($p = 0,04$). A exposição ocupacional aos halogenados mais utilizados, juntamente ao óxido nítrico, não está associada com estresse oxidativo, micronutrientes, resposta inflamatória sistêmica e instabilidade genética, mas está associada à modulação molecular da inflamação (superexpressão do gene pró-inflamatório *IL8*) em anesthesiologistas atuantes em hospital universitário, sugerindo que esse transcrito seja marcador de exposição ocupacional aos RGA. É prudente e necessário que haja redução da exposição

ocupacional aos RGA no ambiente de trabalho e que todos os profissionais expostos sejam monitorados.

Palavras-chave: exposição ocupacional, anestésicos inalatórios, estresse oxidativo, inflamação, instabilidade genética, expressão gênica.

Abstract

Souza KM. Evaluation of redox status, inflammatory response, telomeres and gene expression in anesthesiologists [thesis]. Botucatu: Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista; 2020. 75 p.

The current study aimed to evaluate oxidative stress, inflammatory response, the expression of related genes and telomere length in anesthesiologists. This cross-sectional study was conducted at the Botucatu Medical School Hospital, São Paulo State University - UNESP, in 60 physicians, allocated in two groups, as follows: 30 anesthetists occupationally exposed to waste anesthetic gases (WAG) - isoflurane, sevoflurane, desflurane (average of 10 parts per million - ppm), and nitrous oxide (150 ppm), and 30 physicians exposed-free, who were matched by age, sex and lifestyle. Oxidative stress was analyzed by systemic oxidative DNA damage, lipid peroxidation, nitric oxide metabolites, antioxidant defense and individual lipophilic antioxidants, and complex B vitamins and homocysteine. The inflammatory response was evaluated by pro-inflammatory interleukins (IL6, IL8 and IL17A), C-reactive protein, and liver enzymes. Telomere length and the expression of genes related to repair of oxidative DNA damage (*hOGG1* and *XRCC1*), antioxidant defense (NRF2), genome maintenance (*TP53*) and inflammation (*IL6*, *IL8* and *IL17A*) were evaluated by real-time quantitative polymerase chain reaction. There was no significant difference between groups for the evaluated parameters, except for *IL8* gene expression, which was higher in the exposed group ($p = 0.04$). Occupational exposure to commonly used halogenated, along with nitrous oxide, is not associated with oxidative stress, micronutrients, systemic inflammatory response and genetic instability, but is associated with molecular modulation of inflammation (*IL8* proinflammatory gene overexpression) in anesthesiologists working in a university hospital, suggesting that this transcript is a biomarker of occupational exposure to WAG. It is prudent and necessary to reduce WAG occupational exposure in the workplace and to monitor all exposed professionals.

Keywords: occupational exposure, inhalation anesthetics, oxidative stress, inflammation, genetic instability, gene expression.

Lista de Figuras

- Figura 1** Esquema do ciclo da metionina e do folato e possível mecanismo de ação tóxica do óxido nitroso (Adaptado de Amaral et al., 2018).....26
- Figura 2** Expressão relativa de genes relacionados ao reparo de danos oxidativos no DNA (A-*XRCC1* e B-*hOGG1*), defesa antioxidante (C-*NRF2*) e manutenção do genoma (D-*TP53*) em ambos os grupos estudados.....48
- Figura 3** Expressão relativa de genes relacionados à inflamação (A-*IL17A*, B-*IL6* e C-*IL8*) nos grupos avaliados.....49

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características dos participantes.....	44
Tabela 2	Avaliação de estresse oxidativo no DNA, em lipídios e metabólitos do óxido nítrico.....	45
Tabela 3	Avaliação da defesa antioxidante pelo <i>Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP)</i> e antioxidantes individuais.....	45
Tabela 4	Avaliação, em ambos os grupos, de vitaminas do complexo B e homocisteína.....	46
Tabela 5	Biomarcadores de inflamação dos participantes analisados.....	47
Tabela 6	Comprimento de telômeros em ambos os grupos.....	47

1 INTRODUÇÃO

1.1 Resíduos de gases anestésicos (RGA) e exposição ocupacional

Estimativas epidemiológicas mostram anualmente que mais de 312,9 milhões de procedimentos cirúrgicos sejam realizados globalmente e a maioria deles é realizada sob anestesia geral (Weiser et al., 2016), que pode ser realizada utilizando anestésicos inalatórios ou intravenosos. Dentre as vantagens do uso de anestésicos inalatórios pode-se citar o baixo custo em comparação com anestésicos intravenosos, baixa metabolização, rápida indução e despertar anestésico (Duarte et al., 2012); entretanto, possuem alta capacidade de volatilização, o que favorece a emissão de resíduos de gases anestésicos (RGA).

A exposição ocupacional aos RGA depende de uma série de fatores, como métodos anestésicos aplicados e organização do ambiente de trabalho (Oliveira, 2009). Os RGA são os principais poluentes das salas cirúrgicas (SC) e de recuperação pós-anestésica (SRPA). Profissionais atuantes em centros cirúrgicos podem ser expostos às concentrações residuais do gás anestésico óxido nitroso (N_2O), especialmente pelo vazamento nas tubulações, bem como pelos anestésicos inalatórios halogenados, particularmente durante indução anestésica em paciente pediátrico (Byhahn et al., 2001). A utilização de baixo/médio fluxo de gases frescos e de aparelhos de anestesia que possuem sistema de exaustão para RGA bem como SC com sistema eficiente de exaustão de gases ainda não é universal, especialmente em países em desenvolvimento, o que contribui com a poluição anestésica no centro cirúrgico.

Diferentemente da exposição ocupacional por radiação ionizante, que conta com regulamentação insalubre de operações perigosas da exposição e biomonitorização dos profissionais (*International Commission on Radiological Protection-ICRP*, 1991; *International Commission on Radiation Units and Measurements-ICRU*, 1993), a exposição ocupacional aos RGA não possui nenhuma legislação ou recomendação de limites de exposição nem como proceder o biomonitoramento dos profissionais no Brasil (Souza et al., 2016) e

provavelmente na maioria dos países em desenvolvimento/subdesenvolvidos. De forma interessante, o estudo de Bilban et al. (2005) mostrou que profissionais expostos ocupacionalmente aos RGA apresentam mais danos no material genético (ácido desoxirribonucleico - DNA) que as radiologistas quando testes de aberrações cromossômicas (AC) estruturais, troca entre cromátides irmãs (TCI) e micronúcleos (MN) em linfócitos foram utilizados.

Agências internacionais como *National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH, 1977)* dos EUA e *European Public Health (EPH apud Hoerauf et al., 1999)* recomendam limites de exposição até 2 e 50 partes por milhão (ppm) para os anestésicos halogenados e até 25 e 100 ppm para N₂O nos EUA e no Reino Unido, respectivamente. Estudos pioneiros do nosso grupo de pesquisa, no Brasil, evidenciam a relevância em se conhecer as concentrações residuais anestésicas e a necessidade do uso consciente desses agentes para manutenção de limiares de RGA o mais baixo possível (Souza et al., 2016; Braz et al., 2017; Braz et al., 2020).

Existem inúmeros riscos ocupacionais relacionados à prática da anestesiologia, especialmente em relação à toxicidade dos anestésicos inalatórios, os quais possuem destaque devido à ampla utilização clínica. Relatos de irritabilidade, fadiga, cefaleia, náusea, tontura, alterações hematopoiéticas, hepáticas e renais, bem como distúrbios de memória já foram descritos em relação à exposição ocupacional aos RGA (Plummer et al., 1987; Sweeney et al., 1985; Helfenstein, 2006; Cordier et al., 2012, Al-Ashour et al., 2014; Casale et al., 2014). Alterações neurocomportamentais (Lucchini et al., 1996) também já foram relatadas em profissionais expostos ocupacionalmente ao N₂O e aos anestésicos inalatórios halogenados halotano e enflurano (os quais já estão em desuso em diversos países).

Adicionalmente, a literatura mostra associação entre a exposição prolongada aos RGA (especialmente em exposições ocupacionais ao N₂O) e alterações no processo reprodutivo, como redução da fertilidade, aumento da incidência de abortos e defeitos congênitos (Ahlborg et al., 1996; Boivin, 1997; Bodin et al., 1999; Borayek et al., 2018). O interesse pelo entendimento de possíveis alterações reprodutivas e especialmente as relacionadas às mulheres expostas

ocupacionalmente aos RGA não se restringe apenas às pesquisas realizadas em hospitais humanos, uma vez que hospitais veterinários também oferecem riscos às profissionais (Scheftel et al., 2017). De fato, a exposição aos RGA em veterinárias que atuam em SC sem sistema de exaustão é importante fator de risco para ocorrência de partos prematuros (Shirangi et al., 2009). Devido à baixa solubilidade sanguínea e tecidual do N_2O , este gás é rapidamente eliminado do organismo, contudo, já foi associado com alterações hematopoiéticas (Sweeney et al., 1985) e inativação da cobalamina (vitamina B12) (Weimann, 2003).

Assim, a exposição ocupacional ao N_2O e aos anestésicos halogenados mais antigos (enflurano, halotano, entre outros) por muitos anos/décadas, em profissionais que atuam em centros cirúrgicos e laboratórios de pesquisa, pode resultar em efeitos deletérios à saúde. Entretanto, existem poucas evidências se os anestésicos mais utilizados atualmente também podem induzir esses efeitos. Os anestésicos halogenados mais modernos e comumente utilizados para manutenção anestésica são isoflurano e desflurano bem como o sevoflurano, o qual também é utilizado para indução anestésica em pacientes pediátricos.

1.2 Exposição ocupacional aos RGA e danos no genoma

Observa-se um crescente interesse em se conhecer os potenciais efeitos tóxicos dos RGA nos profissionais expostos ocupacionalmente, contudo, existe escassez literária e essa temática carece de melhor elucidação. Nosso grupo de pesquisa relatou recentemente aumento de toxicidade em células da mucosa oral, as quais representam a primeira área de contato por onde os agentes inalatórios penetram no organismo (Souza et al., 2016; Braz et al., 2018).

Vários estudos realizados em profissionais atuantes em centro cirúrgico identificaram aumento de lesões no material genético (Sardas et al., 1998; Rozgaj & Kasuba, 2000; Chandrasekhar et al., 2006; Rozgaj et al., 2009).

Baysal et al., em 2009, avaliaram profissionais expostos, em média, a sete anos a mistura de RGA (desde o antigo halotano, aos mais novos halogenados e também ao N_2O) em SC com sistema de exaustão de ar e observaram aumento de

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que, considerando as condições deste estudo, a exposição aos RGA não está associada à instabilidade *redox* ou genética, aos marcadores hepáticos, aos micronutrientes, ao comprimento de telômeros nem às alterações de transcritos dos genes relacionados ao reparo de dano oxidativo, de defesa antioxidante e manutenção do genoma. No entanto, influencia a resposta inflamatória molecular em anesthesiologistas atuantes em hospital universitário. Assim, a redução da exposição aos RGA e o aumento do biomonitoramento devem ser considerados para todos os profissionais ocupacionalmente expostos.

7 REFERÊNCIAS

- Ahlborg GJr, Axelsson G, Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives. *Int J Epidemiol*. 1996;25(4):783-90. doi: 10.1093/ije/25.4.783.
- Al-Ashour IAK, Abd-Ali DK, Fallah MA, Kteo IQ. Effect of inhaled anesthetics gases on health staff health status in Al-Najaf city. *IJSTR* [Internet]. 2014;3(12):383-8. [citado 2019 Jan 10]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/317993895_Effect_Of_Inhaled_Anesthetics_Gases_On_Health_Staff_Health_Status_In_Al-Najaf_City.
- Alves GM, Barão MA, Odo LN, Nascimento Gomes G, Franco Md Mdo C, Nigro D, et al. L-Arginine effects on blood pressure and renal function of intrauterine restricte rats. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(10):856-62. doi: 10.1007/s00467-002-0941-z.
- Amaral J, Ezequiel M, Luís Catarina. Acidente vascular cerebral isquémico num lactente filho de mãe vegana. *Acta Pediatr Port*. 2018;49(1):66-70. doi: 10.21069/APP.2018.9001.
- Araki A, Sako Y. Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Cromatogr*. 1987;422:43-52. doi: 10.1016/0378-4347(87)80438-3.
- Araujo TK, Silva-Grecco RL, Bisinotto FM, Roso NC, Pissetti CW, Cruz RM, et al. Genotoxic effects of anesthetics in operating room personnel evaluated by micronucleus test. *J Anesthesiol Clin Sci*. 2013;2-26. doi: 10.7243/2049-9752-2-26.
- Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J*. 1993;7(2):349-60. doi: 10.1096/fasebj.7.2.8440411.

* International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: sample references [Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2018 [Last Reviewed 2018 Apr 26]; cited 2019 Nov 4]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Arruda NM, Braz LG, Nogueira FR, Souza KM, Aun AG, Figueiredo DBS, et al. Inflammation and DNA damage induction in surgical patients maintained with desflurane anesthesia. *Mutat Res.* 2019;846:403073. doi: 10.1016/j.mrgentox.2019.07.003.

Aun AG. Monitoramento genético e de balanço redox em médicos residentes ocupacionalmente expostos aos anestésicos inalatórios [Internet] [dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu; 2017. [citado 2018 Fev 15]. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/150044>.

Baluz K, Carmo MGT, Rosas G. The role of folic acid on oncologic prevention and intervention: review. *Rev Bras Cancerol* [Internet]. 2002;48(4):597-607. [citado 2018 Jul 22]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-406024>.

Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr* [Internet]. 2010; 23(4):629-43. [citado 2019 Dez 12]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rn/v23n4/v23n4a13.pdf>.

Baysal Z, Cengiz M, Ozgonul A, Cakir M, Celik H, Kocyigit A. Oxidative status and DNA damage in operating room personnel. *Clin Biochem.* 2009;42(3):189-93. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.09.103.

Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem.* 1996;239(1):70-6. doi: 10.1006/abio.1996.0292.

Best PJ, Berger PB, Miller VM, Lerman A. The effect of estrogen replacement therapy on plasma nitric oxide and endothelin-levels in postmenopausal women. *Ann Inter Med.* 1998;128(4):285-8. doi: 10.7326/0003-4819-128-4-199802150-00006.

Bilban M, Jakopin CB, Ogrinc D. Cytogenetic tests performed on operating room personnel (the use of anaesthetic gases). *Int Arch Occup Environ Health.* 2005;78(1):60-4. doi: 10.1007/s00420-004-0579-1.

Bodin L, Axelsson G, Ahlborg GJr. The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology*. 1999;10(4):429-36. doi: 10.1097/00001648-199907000-00012.

Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 1997;54(8):541-8. doi: 10.1136/oem.54.8.541.

Borayek GE, Abou El-Magd SA, El-Gohary SS, El-Naggar AM, Hammouda MA. Occupational genotoxic effects among a group of nurses exposed to anesthetic gases in operating rooms at Zagazig university hospitals. *Egypt J Occup Med* [Internet]. 2018;42(1):105-22. [citado 2019 Fev 19]. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/6e19/de63f2697e0b7fc357e76b2dfdbbb2efeaba.pdf>.

Braz LG, Braz JRC, Cavalcante GAS, Souza KM, Lucio LMC, Braz MG. [Comparison of waste anesthetic gases in operating rooms with or without an scavenging system in a Brazilian University Hospital]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2017;67(5):516-20. doi: 10.1016/j.bjan.2017.02.001.

Braz MG, Mazoti MA, Giacobino J, Braz LG, Golim MA, Ferrasi AC, et al. Genotoxicity, cytotoxicity and gene expression in patients undergoing elective surgery under isoflurane anaesthesia. *Mutagenesis*. 2011;26(3):415-20. doi: 10.1093/mutage/geq109.

Braz MG, Braz LG, Mazoti MA, Pinotti MF, Pardini MI, Braz JR, et al. Lower levels of oxidative DNA damage and apoptosis in lymphocytes from patients undergoing surgery with propofol anesthesia. *Environ Mol Mutagen*. 2012;53(1):70-7. doi: 10.1002/em.20690.

Braz MG, Braz LG, Freire CM, Lucio LM, Braz JR, Tang G, et al. Isoflurane and propofol contribute to increasing the antioxidant status of patients during minor elective surgery: a randomized clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):e1266. doi: 10.1097/MD.0000000000001266.

Braz MG, Souza KM, Lucio LMC, Di Renzo GCC, Feliciano LM, Marcondes JPC, et al. Detrimental effects detected in exfoliated buccal cells from anesthesiology medical residents occupationally exposed to inhalation anesthetics: an

observational study. *Mutat Res.* 2018;832-833:61-4. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.07.001.

Braz MG, Carvalho LI, Chen CY, Blumberg JB, Souza KM, Arruda NM, et al. High concentrations of waste anesthetic gases induce genetic damage and inflammation in physicians exposed for three years: a cross-sectional study. *Indoor Air.* 2020;30(3):512-20. doi: 10.1111/ina.12643.

Byhahn C, Heller K, Lischke V, Westphal K. Surgeon's occupational exposure to nitrous oxide and sevoflurane during pediatric surgery. *World J Surg.* 2001;25(9):1109-12. doi: 10.1007/bf03215855.

Camp VM, Chipponi J, Faraj BA. Radioenzymatic assay for direct measurement of plasma pyridoxal 5'-phosphate. *Clin Chem [Internet].* 1983;29(4):642-4. [citado 2018 Ago 13]. Disponível em: <http://clinchem.aaccjnl.org/content/clinchem/29/4/642.full.pdf>.

Casale T, Caciari T, Rosati MV, Gioffré PA, Schifano MP, Capozzella A, et al. Anesthetic gases and occupationally exposed workers. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014;37(1):267-74. doi: 10.1016/j.etap.2013.12.003.

Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(10):e47. doi: 10.1093/nar/30.10.e47.

Chandrasekhar M, Rekhadevi PV, Sailaja N, Rahman MF, Reddy JP, Mahboob M, et al. Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic gases. *Mutagenesis.* 2006;21(4):249-54. doi: 10.1093/mutage/gel029.

Chaoul MM, Braz JR, Lucio LM, Golim MA, Braz LG, Braz MG. Does occupational exposure to anesthetic gases lead to increase of pro-inflammatory cytokines? *Inflamm Res.* 2015;64(12):939-42. doi: 10.1007/s00011-015-0881-2.

Chen CY, Blumberg JB. In vitro activity of almond skin polyphenols for scavenging free radicals and inducing quinone reductase. *J Agric Food Chem.* 2008;56(12):4427-34. doi: 10.1021/jf800061z.

Chinelato AR, Froes ND. Genotoxic effects on professionals exposed to inhalation anesthetics. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002;52(1):79-85. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942002000100010>.

- Coburn SP. Vitamin B-6 metabolism and interactions with TNAP. *Subcell Biochem.* 2015;76:207-38. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9_11.
- Collins AR, Duthie SJ, Dobson VL. Direct enzymic detection of endogenous oxidative base damage in human lymphocyte DNA. *Carcinogenesis.* 1993;14(9):1733-5. doi: 10.1093/carcin/14.9.1733.
- Collins AR, Dusinská M, Gedik CM, Stětina R. Oxidative damage to DNA: do we have a reliable biomarker? *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 3:465-9. doi: 10.1289/ehp.96104s3465.
- Collins AR, Gaivão I. DNA base excision repair as a biomarker in molecular epidemiology studies. *Mol Aspects Med.* 2007;28(3-4):307-22. doi: 10.1016/j.mam.2007.05.005.
- Correa CR, Chen CY, Aldini G, Rasmussen H, Ronchi CF, Berchieri-Ronchi C, et al. Bioavailability of plant pigment phytochemicals in *Angelica keiskei* in older adults: a pilot absorption kinetic study. *Nutr Res Pract.* 2014;8(5):550-7. doi: 10.4162/nrp.2014.8.5.550.
- Cordier PY, Michel F, Pellegrini L, Lando A, Martin C. Occupational exposure to anaesthetic gases: risk perception and reported practices by anaesthesiologists and nurse anaesthetists: 1AP7-5. In: Martin RT, editor. *Euroanaesthesia 2012. Proceedings of the European Anaesthesiology Congress-Euroanaesthesia; 2012 Jun 9-12; Paris, France.* France: Eur J Anaesthesiol [Internet]; 2012. p. 22. [citado 2019 Dez 6]. Disponível em: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/fulltext/2012/06001/occupational_exposure_to_anaesthetic_gases__risk.73.aspx.
- Costa Paes ER, Braz MG, Lima JT, Silva MRG, Sousa LB, Lima ES, et al. DNA damage and antioxidant status in medical residents occupationally exposed to waste anesthetic gases. *Acta Cir Bras.* 2014;29(4):280-6. doi: 10.1590/s0102-86502014000400010.
- Crous-Bou M, Fung TT, Prescott J, Julin B, Du M, Sun Q. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. *BMJ.* 2014;349:g6674. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g6674>.

- De Zotti R, Negro C, Gobbato F. Results of hepatic and hemopoietic controls in hospital personnel exposed to waste anesthetic gases. *Int Arch Occup Environ Health*. 1983;52(1):33-41. doi: 10.1007/bf00380605.
- Duarte LTD, Durval Neto GF, Mendes FF. Uso do óxido nitroso em pediatria. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(3):451-67. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942012000300017>.
- Dusse LM, Vieira LM, Carvalho MG. Revisão sobre óxido nítrico. *J Bras Patol Med Lab*. 2003;39(4):343-50. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442003000400012>.
- El-Ebiary AA, Abuelfadl AA, Sarhan NI, Othman MM. Assessment of genotoxicity risk in operation room personnel by the alkaline comet assay. *Hum Exp Toxicol*. 2013;32(6):563-70. doi: 10.1177/0960327111426584.
- Eroglu A, Celep F, Erciyes N. A comparison of sister chromatid exchanges in lymphocytes of anesthesiologists to nonanesthesiologists in the same hospital. *Anesth Analg*. 2006;102(5):1573-7. doi: 10.1213/01.ane.0000204298.42159.0e.
- Feezor RJ, Baker HV, Mindrimos M, Hayden D, Tannahill CL, Brownstein BH, et al. Whole blood and leukocyte RNA isolation for gene expression analyses. *Physiol Genomics*. 2004;19(3):247-54. doi: 10.1152/physiolgenomics.00020.2004.
- Ferguson LR. Chronic inflammation and mutagenesis. *Mutat Res*. 2010;690(1-2):3-11. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2010.03.007.
- Fett-Conte AC, Salles ABCF. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2002;24(2):85-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842002000200004>.
- Flora Filho R, Zilberstein B. Nitric oxide: the simple messenger passing through complexity- metabolism, synthesis and functions. *Rev Assoc Med Bras*. 2000;46(3):265-71. doi: 10.1590/s0104-42302000000300012.
- Freire CMM, Braz MG, Marcondes JPC, Arruda NM, Braz JRC, Rainho CA, et al. Expression and promoter methylation status of two DNA repair genes in leukocytes from patients undergoing propofol or isoflurane anaesthesia. *Mutagenesis* 2018;33(2):147-52. doi: 10.1093/mutage/gey001.

Gao S, Qin T, Liu Z, Caceres MA, Ronchi CF, Chen CY, et al. Lutein and zeaxanthin supplementation reduces H₂O₂-induced oxidative damage in human lens epithelial cells. *Mol Vis* [Internet]. 2011;17:3180-90. [citado 2019 Out 18]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3244479/pdf/mv-v17-3180.pdf>.

Garcia J, Issy A, Sakata R. Citocinas e Anestesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2002;52(1):86-100. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942002000100011>.

Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(11):1106-14. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00394-4.

Hall GM, Ali W. The stress response and its modification by regional anaesthesia. *Anaesthesia*. 1998;53 Suppl 2:10-2. doi: 10.1111/j.1365-2044.1998.tb15132.x.

Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57(5 Suppl):715S-724S. doi: 10.1093/ajcn/57.5.715S.

Hanova M, Vodickova L, Vaclavikova R, Smerhovsky Z, Stetina R, Hlavac P, et al. DNA damage, DNA repair rates and mRNA expression levels of cell cycle genes (TP53, p21(CDKN1A), BCL2 and BAX) with respect to occupational exposure to styrene. *Carcinogenesis*. 2011;32(1):74-9. doi: 10.1093/carcin/bgq213.

Helfenstein E. Farmacodinâmica dos anestésicos inalatórios. In: Cangiani LM, Posso IP, Potério GMB, Nogueira CS, editores. *Tratado de anesthesiologia*. 6th ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 791-802.

Hoerauf KH, Wiesner G, Schroegendorfer KF, Jobst BP, Spacek A, Harth M, et al. Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel. *Br J Anaesth*. 1999;82(5):764-6. doi: 10.1093/bja/82.5.764.

Holmström KM, Kostov RV, Dinkova-Kostova AT. The multifaceted role of Nrf2 in mitochondrial function. *Curr Opin Toxicol*. 2016;1:80-91. doi: 10.1016/j.cotox.2016.10.002.

- Huber AR, Kunkel SL, Todd RF 3rd, Weiss SJ. Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8. *Science*. 1991;254(5028):99-102. Erratum in: *Science*. 1991;254:631,1435. doi: 10.1126/science.1718038.
- ICRP. Recommendations of the international commission on radiological protection. Oxford Pergamon Press, V. 60, 1991. 201 p.
- ICRU. Quantities and units in radiation protection dosimetry. Maryland: IRCU, V. 51, 1993. 19 p.
- Iqbal MP, Ishaq M, Kazmi KA, Yousuf FA, Mehboobali N, Ali AS, et al. Role of vitamins B6, B12 and folic acid on hiperhomocysteinemia in a Pakistani poputaltion of patients with acute myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15(2):100-8. doi: 10.1016/j.numecd.2004.05.003.
- Izdes S, Sardas S, Kadioglu E, Karakaya AE. DNA damage, glutathione, and total antioxidant capacity in anesthesia nurses. *Arch Environ Occup Health*. 2010;65(4):211-7. doi: 10.1080/19338244.2010.486421.
- Jafari A, Jafari F, Mohebbic I. Effects of occupational exposure to trace levels of halogenated anesthetics on the liver, kidney, and oxidative stress parameters in operating room personnel. *Toxin Rev*. 2018:1-10. doi: 10.1080/15569543.2018.1498898.
- Jaloszynski P, Kujawski M, Wasowicz M, Szulc R, Szyfter K. Genotoxicity of inhalation anesthetics halothane and isoflurane in human lymphocytes studied in vitro using the comet assay. *Mutat Res*. 1999;439(2):199-206. doi: 10.1016/s1383-5718(98)00195-8.
- Janasik B, Reszka E, Stanislawski M, Jablonska E, Kuras R, Wieczorek E, et al. Effect of Arsenic Exposure on NRF2-KEAP1 Pathway and Epigenetic Modification. *Biol Trace Elem Res*. 2018;185(1):11-9. doi: 10.1007/s12011-017-1219-4.
- Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P4502E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology*. 1993;79(4):795-807. doi: 10.1097/00000542-199310000-00023.

- Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Arch Pharm Res.* 2018;41(4):372-83. doi: 10.1007/s12272-018-1016-4.
- Ko J-L, Chen Y-J, Liu G-C, Hsin I-L, Cehn H-L. The association of occupational metals exposure and oxidative damage, telomere shortening in fitness equipments manufacturing workers. *Ind Health.* 2017;55(4):345-53. doi: 10.2486/indhealth.2016-0148.
- Krajewski W, Kucharska M, Pilacik B, Fobker M, Stetkiewicz J, Nofer JR, et al. Impaired vitamin B12 metabolic status in healthcare workers occupationally exposed to nitrous oxide. *Br J Anaesth.* 2007;99(6):812-8. doi: 10.1093/bja/aem280.
- Lin CJ, Barbosa AS. Técnicas de análise da regulação da transcrição gênica e suas aplicações na endocrinologia molecular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46(4):330-40. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000400004>.
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the method. *Methods.* 2001;25(4):402-8. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
- Lucchini R, Placidi D, Toffoletto F, Alessio L. Neurotoxicity in operating room personnel working with gaseous and nongaseous anesthesia. *Int Arch Occup Environ Health.* 1996;68(3):188-92. doi: 10.1007/bf00381630.
- Malekirad AA, Ranjbar A, Rahzani K, Kadkhodae M, Rezaie A, Taghavi B, et al. Oxidative stress in operating room personnel: occupational exposure to anesthetic gases. *Hum Exp Toxicol.* 2005;24(11):597-601. doi: 10.1191/0960327105ht565oa.
- Mazoti MA, Braz MG, Golim MA, Braz LG, Dias NH, Salvadori DM, et al. Comparison of inflammatory cytokine profiles in plasma of patients undergoing otorhinological surgery with propofol or isoflurane anesthesia. *Inflamm Res.* 2013;62(10):879-85. doi: 10.1007/s00011-013-0643-y.
- Migliore L, Coppedè F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutat Res.* 2009;674(1-2):73-84. doi: 10.1016/j.mrgentox.2008.09.013.

- Miri M, Nazarzadeh M, Alahabadi A, Ehrampoush MH, Rad A, Lotfi MH, et al. Air pollution and telomere length in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Environ Pollut.* 2019;244:636-47. doi: 10.1016/j.envpol.2018.09.130.
- Mirmoghtadaie L, Shamaeizadeh N, Mirzabasiri N. Folic acid determination using electrochemical sensor. *Int J Prev Med.* 2015;6(1):1-13. doi: 10.4103/2008-7802.167179.
- Møller P, Wils RS, Jensen DM, Andersen MHG, Roursgaard M. Telomere dynamics and cellular senescence: an emerging field in environmental and occupational toxicology. *Crit Rev Toxicol.* 2018;48(9):761-88. doi: 10.1080/10408444.2018.1538201.
- Nagele P, Zeugswetter B, Wiener C, Burger H, Hüpfl M, Mittlböck M, et al. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine concentrations after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology.* 2008;109(1):36-43. doi: 10.1097/ALN.0b013e318178820b.
- Nagele P, Tallchief D, Blood J, Sharma A, Kharasch ED. Nitrous oxide anesthesia and plasma homocysteine in adolescents. *Anesth Analg.* 2011;113(4):843-8. doi: 10.1213/ANE.0b013e31822402f5.
- National Institute of Occupational Safety and Health (US). Criteria for recommended standard: occupational exposure to waste anesthetic gases and vapors [Internet]. Atlanta: Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control; 1977 [citado 2016 Jan 5]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/1970/77-140.html>.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (US). Drinking levels defined [Internet]. Bethesda: NIAAA; 2015 [citado 2016 Jan 5]. Disponível em: <http://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>.
- Nunn JF, Sharer N, Royston D, Watts RW, Purkiss P, Worth HG. Serum methionine and hepatic enzyme activity in anaesthetists exposed to nitrous oxide. *Br J Anaesth.* 1982;54(6):593-7. doi: 10.1093/bja/54.6.593.

- Oliveira CR. Occupational exposure to anesthetic gases residue. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59(1):110-24. doi: 10.1590/s0034-70942009000100014.
- Orosz JE, Braz MG, Golim MA, Barreira MA, Fecchio D, Braz LG, et al. Cytokine profile in patients undergoing minimally invasive surgery with balanced anesthesia. *Inflammation.* 2012;35(6):1807-13. doi: 10.1007/s10753-012-9501-2.
- Plummer JL, Sandison CH, Ilsley AH, Cousins MJ. Attitudes of anaesthetists and nurses to anaesthetic pollution. *Anaesth Intensive Care.* 1987;15(4):411-20. doi: 10.1177/0310057X8701500410.
- Rao LK, Francis AM, Wilcox U, Miller JP, Nagele P. Pre-operative vitamin B infusion and prevention of nitrous oxide-induced homocysteine increase. *Anaesthesia.* 2010;65(7):710-5. doi: 10.1111/j.1365-2044.2010.06375.x.
- Rozgaj R, Kasuba V. Chromosome aberrations and micronucleus frequency in anaesthesiology personnel. *Arh Hig Rada Toksikol* [Internet]. 2000;51(4):361-8. [citado 2017 Mar 2]. Disponível em:<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Tgi0RwdNiosJ:https://hrcak.srce.hr/file/1377+&cd=3&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>.
- Rozgaj R, Kasuba V, Brozovic G, Jazbec A. Genotoxic effects of anaesthetics in operating theatre personnel evaluated by the comet assay and micronucleus test. *Int J Hyg Environ Health.* 2009;212(1):11-7. doi: 10.1016/j.ijheh.2007.09.001.
- Safari S, Motavaf M, Seyed Siamdoust SA, Alavian SM. Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(9):e20153. doi: 10.5812/ircmj.20153.
- Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide. *Anesthesiology.* 2008;109(4):707-22. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181870a17>.
- Sardas S, Aygün N, Gamli M, Unal Y, Unal N, Berk N, et al. Use of alkaline comet assay (single cell gel electrophoresis technique) to detect DNA damages in lymphocytes of operating room personnel occupationally exposed to anaesthetic gases. *Mutat Res.* 1998;418(2-3):93-100. doi: 10.1016/s1383-5718(98)00113-2.

- Sardas S, Izdes S, Ozcagli E, Kanbak O, Kadioglu E. The role of antioxidant supplementation in occupational exposure to waste anaesthetic gases. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006;80(2):154-9. doi: 10.1007/s00420-006-0115-6.
- Scheftel JM, Elchos BL, Rubin CS, Decker JA. Review of hazards to female reproductive health in veterinary practice. *J Am Vet Med Assoc*. 2017;250(8):862-72. doi: 10.2460/javma.250.8.862.
- Sharma M, Tiwari M, Tiwari RK. Hyperhomocysteinemia: impact on neurodegenerative diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(5):287-96. doi: 10.1111/bcpt.12424.
- Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1997;78(2):201-19. doi: 10.1093/bja/78.2.201.
- Shirangi A, Fritschi L, Holman CD. Associations of unscavenged anesthetic gases and long working hours with preterm delivery in female veterinarians. *Obstet Gynecol*. 2009;113(5):1008-17. doi: 10.1097/AOG.0b013e31819fe996.
- Souza CM, Tardelli MA. Anestesia inalatória. In: Amaral JLG, Geretto P, Tardelli MA, Machado FR, Yamashita AM, editores. *Guia de anestesiologia e medicina intensiva* [Internet]. São Paulo: Manole; 2011 [citado 2017 Out 20]. p. 47-74. Disponível em: <http://www.davidferez.net.br/alunos/curso-elearning-de-anestesi/anestesiainalatoria.pdf>.
- Souza KM. Avaliação de danos no material genético em anesthesiologistas [Internet] [dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu; 2016. [citado 2017 Jan 8]. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/137981>.
- Souza KM, Braz LG, Nogueira FR, Souza MB, Bincoletto LF, Aun AG, et al. Occupational exposure to anesthetics leads to genomic instability cytotoxicity and proliferative changes. *Mutat Res*. 2016;791-2:42-8. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2016.09.002.
- Staubli G, Baumgartner M, Sass JO, Hersberger M. Laughing gas in a pediatric emergency department-fun for all participants: vitamin B12 status among medical staff working with nitrous oxide. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(12):827-9. doi: 10.1097/PEC.0000000000000582.

- Sweeney B, Bingham RM, Amos RJ, Petty AC, Cole PV. Toxicity of bone marrow in dentists exposed to nitrous oxide. *Br Med J*. 1985;291(6495):567-9. doi: 10.1136/bmj.291.6495.567.
- Türkan H, Aydın A, Sayal A. Effect of volatile anesthetics on oxidative stress due to occupational exposure. *World J Surg*. 2005;29(4):540-2. doi: 10.1007/s00268-004-7658-z.
- Szyfter K, Stachecki I, Kostrzevska-Poczekaj M, Szaumkessel M, Szyfter-Harris J, Sobczyński P. Exposure to volatile anaesthetics is not followed by a massive induction of single-strand DNA breaks in operation theatre personnel. *J Appl Genet*. 2016;57(3):343-8. doi: 10.1007/s13353-015-0329-y.
- Uzun S, Saricaoglu F, Ayhan B, Topatan B, Akinci SB, Aypar U. Homocysteine levels and bad obstetric outcome among female operating room personnel occupationally exposed to nitrous oxide. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(6):372-6. doi: 10.4149/bll_2014_073.
- Vasconcelos SML, Goulart MOF, Moura JBF, Manfredini V, Benfato MS, Kubota LT. Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Quim Nova*. 2007;30(5):1323-38. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422007000500046>.
- Volpi N, Tarugi P. Improvement in the high-performance liquid chromatography malondialdehyde level determination in normal human plasma. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1998;713(2):433-7. doi: 10.1016/s0378-4347(98)00195-9.
- Weimann J. Toxicity of nitrous oxide. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003;17(1):47-61. doi: 10.1053/bean.2002.0264.
- Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ*. 2016;94(3):201-9. doi: 10.2471/BLT.15.159293.
- Whitney AR, Diehn M, Popper SJ, Alizadeh AA, Boldrick JC, Relman DA, et al. Individuality and variation in gene expression patterns in human blood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(4):1896-901. doi: 10.1073/pnas.252784499.

- Wiesner G, Hoerauf K, Schroegendorfer K, Sobczynski P, Harth M, Ruediger HW. High-level, but not low-level, occupational exposure to inhaled anesthetics is associated with genotoxicity in the micronucleus assay. *Anesth Analg*. 2001;92(1):118-22. doi: 10.1097/00000539-200101000-00023.
- Wong JY, De Vivo I, Lin X, Christiani DC. Cumulative PM(2.5) exposure and telomere length in workers exposed to welding fumes. *J Toxicol Environ Health A*. 2014a;77(8):441-55. doi: 10.1080/15287394.2013.875497.
- Wong JYY, De Vivo I, Lin X, Fang SC, Christiani DC. The relationship between inflammatory biomarkers and telomere length in an occupational prospective cohort study. *Plos One*. 2014b;9(1):e87348. doi: 10.1371/journal.pone.0087348. eCollection 2014.
- Wrońska-Nofer T, Palus J, Krajewski W, Jajte J, Kucharska M, Stetkiewicz J, et al. DNA damage induced by nitrous oxide: Study in medical personnel of operating rooms. *Mutat Res*. 2009;666(1-2):39-43. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.03.012.
- Wrońska-Nofer T, Nofer JR, Jajte J, Dziubaltowska E, Szymczak W, Krajewski W, et al. Oxidative DNA damage and oxidative stress in subjects occupationally exposed to nitrous oxide (N₂O). *Mutat Res*. 2012;731(1-2):58-63. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.010.
- Zanaty OM, El Metainy S, Abdelmaksoud R, Demerdash H, Aliaa DA, El Wafa HA. Occupational stress of anesthesia: effects on aging. *J Clin Anesth*. 2017;39:159-64. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.047.
- Zaha A, Ferreira HB, Passaglia LMP. *Biologia molecular básica*. 5^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- Zhang X, Lin S, Funk WE, Ho L. Environmental and occupational exposure to chemicals and telomere length in human studies. *Postgrad Med J*. 2013;89(1058):722-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-101350rep.
- Zhou T, Chou J, Watkins PB, Kaufmann WK. Toxicogenomics: transcription profiling for toxicology assessment. *EXS*. 2009;99:325-66. doi: 10.1007/978-3-7643-8336-7_12.