

Risco ocupacional associado a manipulação de antineoplásicos

Occupational risk related to antineoplastic drugs manipulation

ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO¹, MARILEILA VARELLA-GARCIA²,
ANTONIO JOSÉ MANZATO³

Unitermos: Antineopásicos*, Citostáticos, Quimioterapia, Aberrações cromossômicas*, Trocas entre cromátides irmãs*, Segurança ocupacional.

Key Words: Antineoplastics*, Cytostatic Drugs, Chemotherapy, Chromosomal aberrations*, Sister chromatide exchanges*, Occupational safety.

RESUMO — A importância terapêutica dos agentes antineoplásicos é indiscutível e um número muito elevado deles vem sendo intensamente utilizado, justificando o incremento das investigações sobre os seus efeitos ao nível celular. Apresenta-se uma revisão sobre o efeito mutagênico dos antineoplásicos em sistemas de testes *in vivo* e *in vitro*, discutindo resultados obtidos em plantas e animais e enfatizando as pesquisas que envolvem indivíduos profissionalmente expostos aos antineoplásicos. Os resultados permitem que esses indivíduos sejam considerados como um grupo de risco para a ocorrência de aberrações cromossômicas e confirmam a necessidade de que sejam mais rigorosamente observadas as normas de segurança previstas para o manuseio de tais drogas.

Os quimioterápicos usados em tratamentos de neoplasias inibem o crescimento celular, por atuarem sobre as moléculas que controlam os processos de divisão e desenvolvimento das células, ou seja, o ácido desoxirribonucleico (DNA), o ácido ribonucleico (RNA) e as proteínas. Seu emprego é proposto com base no elevado índice mitótico das células cancerosas, porém várias células normais, como as dos tecidos epitelial e hematopoiético, dividem-se tão ou até mais rapidamente do que as células normais. Em conseqüência, as drogas antineoplásicas também atacam os tecidos normais, sendo por isso tóxicas e, em certos casos, até mesmo letais para os pacientes, dependendo das condições em que são utilizadas.

Os compostos que atuam sobre o DNA podem alterar a estrutura dessa molécula por diferentes mecanismos, como por degradação, alquilação ou intercalação. Esses mecanismos, como por degradação da molécula ou a sua atividade de síntese de RNA e induzem a alterações irreversíveis e altamente deletérias à célula. Os compostos degradantes, como macromicina e bleomicina e seus análogos, produzem quebras uni e bicatenárias, provavelmente por ligação com íons ferrosos, o que facilita a sua oxidação, gerando radicais livres (5).

Os agentes alquilantes, como ciclofosfamida, procarbazona, mitomicina C, clorambucil e bussulfam, podem etilar ou metilar bases nitrogenadas, induzindo-as a ruptura de cadeias, pelo estabelecimento de ligações cruzadas entre elas (2, 3; 6, 9, 15). Os agentes intercalantes, como actinomicina D, adriamicina, mitramicina e daunomicina, introduzem-se na cadeia nucleotídica e produzem uma deformação no molde de DNA, propiciando a inserção de um nucleotídeo extra na duplicação seguinte ou impedindo o movimento das polimerases que controlam os processos de síntese (12, 17).

Os agentes antineoplásicos que atuam sobre o RNA, dos quais destacam-se actinomicina D, elipticina e proflavina, podem inibir sua síntese ou seu processamento (5). Os que atuam sobre as proteínas desempenham ampla gama de funções. Alguns agem sobre as enzimas envolvidas no metabolismo dos ácidos nucleicos, e entre esses incluem-se 6-mercaptopurina e 6-tioguanina, que inibem a biossíntese de purinas, e aractinomicina, fluoruracil e azauridina, que inibem a biossíntese de nucleotídeos pirimidínicos (8, 13). Alguns exercem ação antagonista aos folatos, como ametofterina e metotrexato (7). Vários inibem o desenvolvimento do aparelho mitótico, como vimblastina, vincristina e colquicina (5, 16), enquanto outros interferem no arranjo estrutural do cromossomo, como a L-asparaginase (4).

A potencialidade mutagênica dos agentes antineoplásicos já foi evidenciada em vários estudos experimentais em microorganismos, em plantas e animais (1, 2, 10, 11, 14, 15, 16, entre outros). Tais investigações abrangem análises de diversos parâmetros, tanto em sistemas *in vitro* como *in vivo*, e um resumo dos resultados de algumas delas é apresentado nas Tabelas 1 e 2. O

1 - Pós-graduanda do curso de pós-graduação em ciências biológicas, área de concentração em genética do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas de São José do Rio Preto, UNESP.

2 - Professor Titular do Departamento de Biologia, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas de São José do Rio Preto, UNESP.

3 - Professor Assistente do Departamento de Análise Numérica e Estatística, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas de São José do Rio Preto, UNESP.

parâmetro mais comumente analisado é a frequência de aberrações cromossômicas estruturais, que incluem diferentes tipos de quebras e falhas e de outros fenômenos mais complexos, como translocações e deficiências de segmentos cromossômicos. Nos últimos anos tornou-se também comum a análise das trocas entre as cromátides irmãs (TCI), que podem ser evidenciadas em culturas celulares tratadas por dois ciclos na presença de 5-bromodesoxiuridina, um análogo da timidina que se incorpora à molécula no lugar desta e faz com que o cromossomo tenha uma afinidade diferente a certos corantes. Frequências aumentadas de aberrações cromossômicas estruturais ou de TCIs indicam que os cromossomos estão sendo submetidos a agentes mutagênicos.

Os dados da Tabela 1 mostram que efeitos mutagênicos foram induzidos por agentes antineoplásicos com

diferentes mecanismos de ação, em vários tipos celulares de diversos organismos, tratados *in vitro*. De forma similar, verificaram-se efeitos mutagênicos em células de indivíduos tratados *in vivo* com diferentes agentes antineoplásicos, conforme os dados da Tabela 2.

Em relação à espécie humana, há inúmeras investigações referentes a pacientes terapêuticamente expostos a tais agentes e um resumo dos principais resultados de alguns deles é apresentado na Tabela 3. Os linfócitos de sangue periférico são as células mais frequentemente analisadas e a grande maioria dos autores relata a ocorrência de frequências aumentadas tanto de aberrações cromossômicas como de trocas entre cromátides-irmãs.

O uso dos antineoplásicos, portanto, associa-se com grandes riscos de danos ao material genético normal;

Tabela 1. Fenômenos citogenéticos encontrados em frequências aumentadas em ensaios *in vitro*, desenvolvidos com agentes antineoplásicos com diferentes mecanismos de ação.

Mecanismos de Ação	Agente	Aberrações Cromossômicas (tipo celular - organismo*)	Trocas entre cromátides - irmãs	Referência	
Degradação	Bleomicina	linfócitos-H fibroblastos-C	células de ovário-CH	(6, 7, 50, 53, 58)	
Alquilação	Bussulfam	linfócitos-H	linfócitos-H	(45, 50)	
	Ciclofosfamida	Hela, linfócitos-H células de ovário-HC	linfócitos-H células de ovário-HC	(34, 38, 45, 50)	
	Clorambucil	linfócitos-H	linfócitos-H	(45, 50)	
	cis-Platina	linfócitos-H células de ovário-HC células de ovário-HS	linfócitos-H células de ovário-HC células de ovário-HS	(33, 57)	
	Isofosfamida	linfócitos-H		(34)	
	Trofosfamida				
	Melfalam	linfócitos-H	células de ovário-HC	(6, 50)	
	Mostarda	linfócitos-H		(50)	
	Nitrogenada				
	Mitomicina-C	linfócitos-H fibroblastos-H células gonadais-C		(5, 11, 22, 23 50, 58)	
Intercalação	Tiotepa	linfócitos-H	células de ovário-HC	(6, 50)	
	Quinônicos	linfócitos-H		(8)	
	Actinomicina-D	Hela, linfócitos-H células de ovário-HC	células de ovário-HC	(6, 50, 58)	
	Adriamicina	linfócitos-H células de ovário-HC células de ovário-HC	linfócitos-H células de ovário-HC	(29, 39)	
	Amsacrina		células de ovário-HC	(30)	
	Antraciclina	linfócitos-HC		(58)	
	Daunomicina	linfócitos-H		(50)	
	Distamicina-A	linfócitos-H		(42)	
	Antagonismo à purinas	6-Mercaptopurina	linfócitos-H células de ovário-HC	células de ovário-HC medula óssea-H	(6, 50, 51, 61)
	Antagonismo à pirimidinas)	Citosina	linfócitos-H		(4, 33, 45, 50)
5-Fluorouracil	5-Azaciditidina linfócitos-H e 5-Fluorouridina		células de ovário-HC (46)	(6)	
Antagonismo ao folato	Metotrexato	linfócitos-H	medula óssea-H células de ovário-HC	(6, 35, 50, 61)	
Inibição do mitótico	Colquicina	células de ovário-HC		(51)	

* C = camundongo; H = humano; HC = hamster chinês; HS = hamster sírio

Tabela 2. Efeitos mutagênicos induzidos por agentes antineoplásicos com diferentes mecanismos de ação, detectados em ensaios *in vivo*.

Mecanismos de ação	Agente	Parâmetros analisados*	Tipo celular/Organismo**	Referência
Degradação	Bleomicina	AC	células de ovário-HC	(58)
Alquilação	Ciclofosfamida	AC	medula óssea-C	(16, 44)
		TCI	medula óssea-C	
Intercalação	Ciclofosfamida, Isofosfamida e Trofosfamida	AC	fibroblasto-C	(34)
		AC	medula óssea-R medula óssea-C	(2, 50)
	LD	células gonadais-C	(58)	
		Habrobacon		
Intercalação	Actinomicina-D	AC	medula óssea-C	(58)
		LD	células gonadais-C	
	Amsacrina	AC	células de ovário-HC	(30)
		TCI	células de ovário-HC	
Antagonismo à purinas	6-Mercaptopurina	AC	medula óssea-R	(24)
			medula óssea-C	(48)
			medula óssea-HC medula óssea-R	

* AC = aberrações cromossômicas; LD = mutações dominantes letais; TCI = trocas entre cromátides-irmãs.

** C = camundongo; H = humano; HC = hamster chinês; R = rato.

todavia, é indiscutivelmente necessário e, por isso, são de grande importância os estudos que visam detectar especificidades ou determinar seletividade destes agentes às células tumorais, bem como proporcionar meios de prevenção dos seus efeitos em células normais.

Um aspecto interessante a ser destacado é o relativo à exposição profissional do corpo técnico paramédico e dos médicos oncologistas que manuseiam tais agentes. Na tentativa de detectar se esses profissionais podem estar sendo afetados, em nível celular, vários estudos foram desenvolvidos. A Tabela 4 apresenta os resultados de investigações sobre a indução de mutações em *Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium*, por componentes excretados pela urina de indivíduos ocupacionalmente expostos à antineoplásicos. Foram localizados oito estudos dessa natureza, quatro deles evidenciando resultados positivos, três evidenciando resultados negativos e um com resultados diferentes em diferentes situações: quando a manipulação dos agentes foi feita em câmara de fluxo laminar horizontal, os metabólitos excretados pela urina dos profissionais foram capazes de induzir mutações nos sistemas microbianos, e quando a manipulação foi feita em câmara de fluxo laminar vertical, os resultados com os mesmos profissionais foram negativos. Infelizmente, não se conseguiu informações mais detalhadas sobre os sistemas de proteção utilizados pelos indivíduos analisados nos vários estudos, mas os resultados de Anderson e col. (1982)³ são bastante interessantes, evidenciando a importância da utilização de proteção adequada durante o período de manipulação dos antineoplásicos. No sistema de fluxo horizontal o ar, após passar pelo filtro absoluto, é lançado na área de trabalho em direção ao operador enquan-

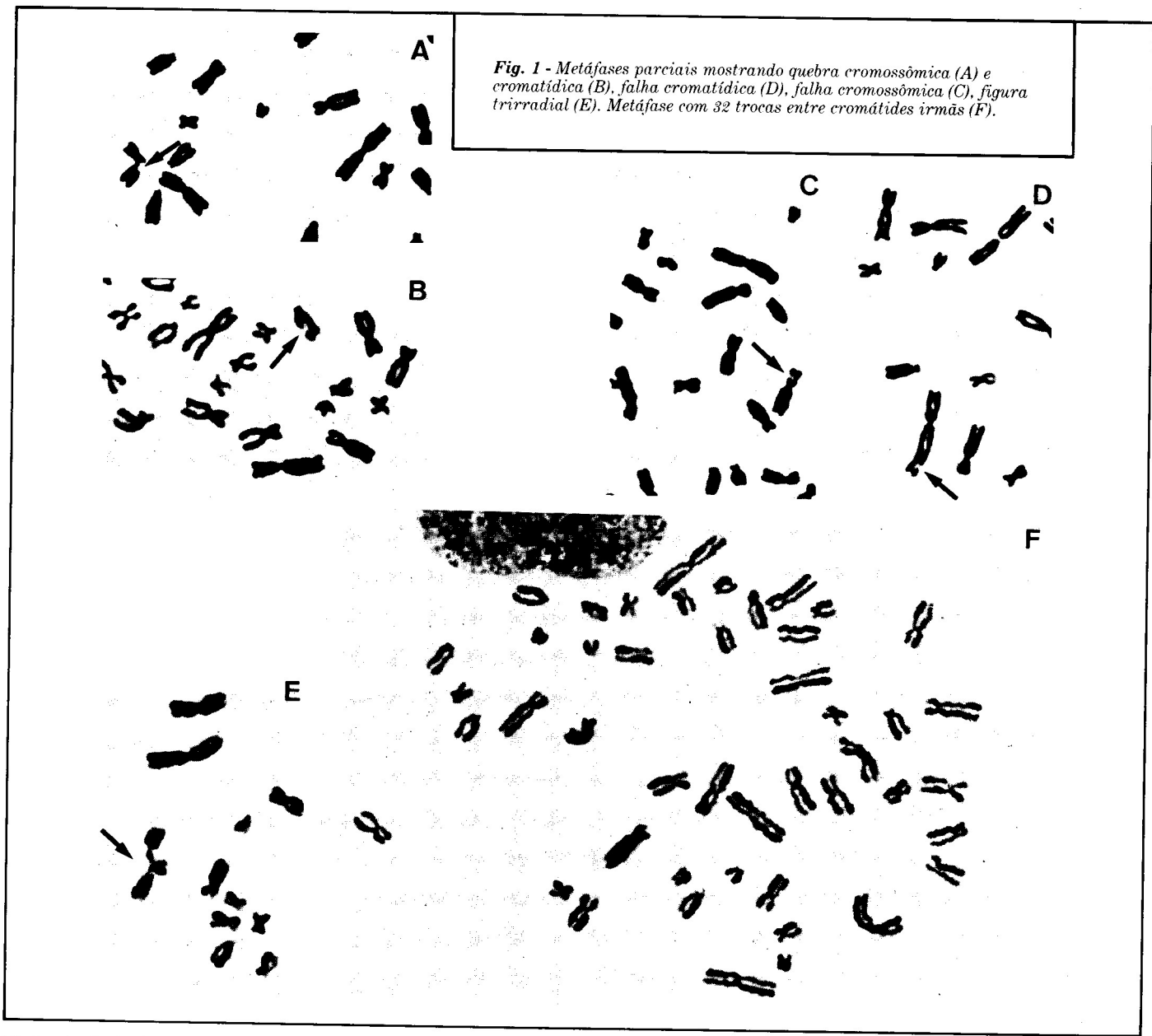
to, no sistema vertical, há uma cortina frontal de ar que isola o interior da área do ambiente externo, e o ar de exaustão abandona a capela através de um filtro adicional permitindo maior segurança para o operador.

No entanto, os resultados obtidos em células procariontes não podem ser extrapolados com segurança para os organismos eucariontes, devido às diferenças no arranjo do material genético entre os dois tipos de organismos. Por isso, são muito importantes os testes citogenéticos com células humanas, principalmente quando desenvolvidos com os próprios indivíduos expostos.

No Laboratório de Citogenética do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas de São José do Rio Preto (UNESP) está sendo desenvolvido estudo com aplicadores de antineoplásicos dos hospitais dessa região. Foram analisados linfócitos do sangue periférico colhidos cerca de 2 horas após o manuseio da droga, de catorze indivíduos do sexo feminino, sete dos quais eram expostos ocupacionalmente à antineoplásicos e sete eram controles, pareados por sexo e idade. As frequências de aberrações cromossômicas foram investigadas nos 14 casos e as frequências de TCI em 10 casos (5 aplicadores e 5 controles). Dentre os aplicadores, quatro usavam avental, luvas e máscaras durante a manipulação das drogas dois usavam apenas luvas e um não usava qualquer dispositivo de proteção.

Anomalias cromossômicas foram encontradas em 9,2% das metáfases dos aplicadores e 5,8% das metáfases dos controles (Tabela 5), sendo tais frequências significativamente diferentes ($t = 2,32; 12GL; P < 0,05$). A frequência média de TCI dos aplicadores ($16,58 \pm 4,79$) é maior que a dos controles ($10,66 \pm 3,40$), conforme pode ser visto na Tabela 6, entretanto o resultado da análise

Fig. 1 - Metáfases parciais mostrando quebra cromossômica (A) e cromatídica (B), falha cromatídica (D), falha cromossômica (C), figura trirradial (E). Metáfase com 32 trocas entre cromátides irmãs (F).



se de variância para a homogeneidade das médias mostra que a diferença não é significativa ($F_{1,8} = 4,96, P > 0,05$). Na figura 1 apresentam-se metáfases parciais ilustrando a ocorrência de quebras cromossômica e cromatídica, falhas cromossômica e cromatídica, figura trirradial, e uma metáfase com 32 trocas entre cromátides irmãs.

Comparando-se os resultados de diversos estudos com objetivo e metodologia semelhantes, apresentados resumidamente na Tabela 7, verifica-se que estes são discordantes: positivos em alguns casos e negativos em outros. Os diferentes tipos de agentes não parecem ser responsáveis pela diversidade das respostas, mas são evidentes as variações no período de exposição e são bastante escassas as informações sobre os sistemas de proteção utilizados, o que dificulta uma conclusão geral. Além disso, os intervalos entre a manipulação do antineoplásico e a coleta do sangue para análise geralmente não são referidos.

Com base nas informações aqui revistas, pode-se considerar que os indivíduos profissionalmente expos-

tos aos antineoplásicos têm um risco elevado para a ocorrência de anomalias cromossômicas, sendo necessária maior ênfase na observação das normas de segurança para o manuseio de tais drogas, com a utilização dos equipamentos e materiais necessários para a proteção do pessoal médico ou paramédico.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Professora Doutora Eloiza Helena Tajara pela colaboração durante a revisão do texto, a Josué Rodrigues dos Santos pela assistência técnica e ao CNPq pelo apoio financeiro.

Observação. O presente trabalho refere-se a dados preliminares de parte do material em estudo para elaboração da Dissertação de Mestrado no Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Área de Concentração em Genética do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - UNESP, Campus de São José do Rio Preto.

Tabela 3. Estudos em pacientes terapeuticamente expostos à agentes antineoplásicos

Agente*	Parâmetros Investigados**		Referência
	AC	TC1	
CQ		linfócitos(+)	(13)
BS, BLM, CF, CLB,5-FU,MN DN	linfócitos(+) linfócitos(+) medula óssea(+)		(50)
CF,MTX,HU MTX	linfócitos(+) linfócitos(-) fibroblasto(+) medula óssea(+)		
BS,S-FU,MF,TT MTX,VCR,VBL	linfócitos(+)		
Act-D, ADM, Ara-C L-aspar, Aza, BLM, BS,CCNU, CLB, CF, DN,5-FU,HU,6-MP, MTX,MN,L-PAM, Proc, TG,VCR,VLB	linfócitos(+)		(49)
BLM	linfócitos(+)		(17)
ADM, CCNU, CF, 5-FU, MF, MTX, Pred, TT, VCR	linfócitos(+)	linfócitos(+)	(31)
ADM	linfócitos(-)	linfócitos(-)	(39)
Ara-C, TG		linfócitos(-)	(45)
CF, Pred, VLB		linfócitos(+)	
CCNU	linfócitos(+)	linfócitos(+)	(39)
ADM, BS, CF, 5-FU	linfócitos(+)		(79)
CCNU, 5-FU, VCR	linfócitos(+)		(20)
Act-D, ADM, Aza, BLM BS, CCNU, CLB, CF, CQ	células gonadais(+) linfócitos(+)	células gonadais(+) linfócitos(+)	(19)
DN, 5-FU, 6-MP, MT-C TT, VCR	medula óssea(+)	medula óssea(+)	
Ara-C, BS, BLM, CF, DN CX, 5-FU, MF, MT-C, 6-MP, Proc, Pred, VCR	linfócitos(+)	linfócitos(+)	(1)
Alquilantes e outros	linfócitos(+) medula óssea(+)		(47)
ADM, CF, ET, cis-Pt, VCR	linfócitos(+)	linfócitos(+)	(56)
MTC-C	linfócitos(+)	linfócitos(+)	(36)

* Act-D = actinomicina D; ADM - adriamicina; Ara-C = citosina arabinosídeo; L-aspar = L - asparaginase; Aza = azatioprina; BLM = bleomicina; BS = bussulfan; CCNU = lomustina; CF = ciclofosfamida; CLB = clorambucil; CQ = colquicina; DN = daunomicina; ET = etoposide; 5 - FU = 5-fluorouracil; HU = hidroxiuréia; MF = melfalam; MN = mostarda nitrogenada; MT-C = mitomicina-C; MTX = metotrexato; 6-MP = 6-mercaptopurina; L-PAM = L-Phenilalamina mostarda; Pred = prednimustina; Proc = procarbazona; TG = tioguanina; TT = tiotepa; VCR = vincristina; VLB = vimblastina.
** AC = aberrações cromossômicas; TC1 trocas entre cromátides irmãs; F = fibroblasto; G = células gonadais; L = linfócitos; MO = medula óssea; (+) = com resultados positivos; (-) = com resultados negativos.

Tabela 4. Avaliação de efeitos mutagênicos induzidos por metabólitos excretados pela urina de profissionais que manipulam antineoplásicos, em ensaios com Escherichia coli e Salmonella typhimurium.

Agente*	Número de Indivíduos	Sistema de Proteção**	Resultado	Referência
CF, BLM, DC	7		+	(18)
DX, CCNU, VCR				
Act-D, BLM, CF, DN, DX, FU, MTX, VCR	8	FLH	-	(52)
Não especificados	6	FLH, L, M FLV, L, M	+	(3)
CF, DR, DX, CCNU	32		+	(10)
6-MP, cis-Pt				
CF, DC, DX	6	FLH	+	(40)
IF, 6-MP, cis-Pt				
CF, DX, ET, L-aspar, MTX, cis-Pt, TP	2		-	(21)
Ara-C, CF, DC, 5-FU, MCT, MTX, VCR, VD, VLB	21	L, M	-	(7)
Não especificados	38		+	(43)

* Ara-c = citosina arabinosídeo; Act-D = Actinomicina-D; BLM = bleomicina; CCNU = lomustina; CF = ciclofosfamida; DC = descabazina; DN = daunomicina; DR = daunorrubicina; DC = descabazina; DX = doxorubicina; ET = etoposide VP-16; 5-FU = 5-fluorouracil; IF = isofosfamida; L-aspar = L-asparaginase; MCT = mecloretamina; 6 - mercaptopurina; MTX = metotrexato; cis-Pt = cis-platina; TP = temposide; VCR = vincristina; VD = vindesina; VLB = vimblastina.
** FLH = câmara de fluxo laminar horizontal; FLV = câmara de fluxo laminar vertical; L = luvas; M = máscaras.

Tabela 5. Anomalias cromossômicas em 100 metáfases nos aplicadores de antineoplásicos e nos controles CS = cromossômica; CT = cromatídica.

Amostra	Caso	Frequências de eventos			Frequência de metáfases anômalas	
		Quebras CS CT	Falhas CS CT	Outras	F.A.	%
Aplicadores	A1	2	1		3	
	A2	2 2	3 1	1	9	
	A3	6 4		1	11	
	A4	3 3	3 2	3	14	
	A5	4 2	3		9	
	A6	3 2	3	2	10	
	A7	5	1 3		9	
	Total	25 13	10 10	7	65	9.2
Controles	C1	2 5	1 2		10	
	C2	2	3	1	6	
	C3	8	2		10	
	C4	4		1	5	
	C5	2			2	
	C6	1	2		3	
	C7	2 2		1	5	
	Total	18 10	1 9	3	41	5.8

Tabela 6. Frequências de TCI em 50 metáfases nas amostras de aplicadores de anti-neoplásicos e de controles

Amostra	Caso	Total	TCI / Célula	
			x	+ - s
Aplicadores	A2	496	9,92	4,06
	A3	701	14,02	3,86
	A4	797	15,94	4,38
	A6	1076	21,44	5,15
	A7	1062	21,24	4,86
	Total	4132	16,58	4,79
	Controles	C1	427	8,54
C2		507	10,14	3,16
C3		535	10,70	3,45
C5		369	7,38	3,32
C7		810	16,20	3,97
Total		2648	16,20	3,40

Tabela 7. Avaliação de mutagenicidade em linfócitos de aplicadores de antineoplásicos, pela pesquisa de aberrações cromossômicas (AC) ou de troca de cromátides irmãs (TCI).

Agente*	Nº de Indivíduos	Proteção	Exposição	Resultados		Referência
				AC	TCI	
ADM, CF, cis-Pt, 5-FU	10				+	(41)
Act-D, Ara-C	10		2150 h	+	+	(60)
CCNU, CF, DC, ET, 5-FU, IF, MCT, MM, Proc, TT, VCR	11		1078 h	-	-	
Ara-C, CF, DC, IF, MCT, MTX, VCR, VD, VLB	21	Luvas, Máscaras	12 meses	-	-	(7)
Act-D, ADM, Ara-C, BCNU, CF, DC, 5-FU, MT, MTX, N-lost, SZ, VCR	18	Balcão fechado	4,5 anos	-	-	(25)
Não especificados	38		1 a 6 anos	+	+	(43)
CF, DC, DX, 5-FU, Pt, VCR, VD	29				-	(9)
ADM, Ara-C, BLM, CF, CM, DB, DX, ET, 5-FU, IF, L-aspar, MT, MTX, TT, VCR, VLB	7	Luvas, Máscaras	3 meses a 1 ano	+	+	**

* ADM = adriamicina; Act-D = actimonicina-D; Ara-C = citosina arabinosídeo; BCNU = carmustina; BLM = bleomicina; CF = ciclofosfamida; CM = clorometin; DC = descabazina; DB = daunoblastina; DX = doxorubicina; ET = etoposídeo; 5-FU = 5-fluorouracil; IF = ifosfomida; L-aspar = l-asparaginase; MCT = mecloretamina; MM = mitramicina; MT = mitomicina; MTX = metotrexato; N-lost = mostarda nitrogenada; Proc = procarbazona; SZ = estreptozotocina; TT = tiotepa; VCR = vincristina; VD = vindesina; VLB = vimblastina.

** Goloni - Bertollo e Varella - Garcia, trabalho em desenvolvimento.

ABSTRACT: The importance of antineoplastic drugs in cancer therapy is undeniable and an increasing number has been widely used, justifying an intensive research on their effects at cellular level. This article summarizes the mutagenic actions of antineoplastics *in vivo* and *in vitro* systems, discusses some results obtained in plants, and animals and emphasizes the cytogenetic findings in occupational human exposure. The results allow the conclusion that humans occupationally exposed to antineoplastics are a risk group for occurrence of chromosomal aberrations and confirm the need for more severe observation of the safety rules for the manipulation of such drugs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BANERJEE, A. e BENEDICT, W.F. Production of sister chromatid exchanges by various cancer chemotherapeutic agents. *Cancer Research*, 39: 797-799, 1979.
- BEGLEITER, A. The contribution of alkylation to the activity of quinone antitumor agents. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 64: 581-585, 1986.
- BROGGER, A. e JOHANSEN, J. A model for the production of chromosome damage by mitomycin C. *Chromosoma (Berl.)* 38: 95-104, 1972.
- CARTER, S.K.; BAROWSKI, M.T. e HELLMANN, K. In: *Chemotherapy of Cancer*. New York, John Wiley e Sons, 379 p., 1981.
- CROOKE, S. Biochemical effects of drugs on cell nucleus. In: BUSCH, H.; CROOKE, S. e DASKAL, Y. *Effects of drugs on the cell nucleus*. NY, Academic Press, 127-143, 1979.
- DOERJER, G.; BEDELL, M.A. e DESCH, F. DNA adducts and their biological relevance. In: OBE G. *Mutation in man*. Berlin, Springer-Verlag, 20-34, 1984.
- KAMEN, B.A. Metotrexate, folate and the brain. *Neuro Toxicology*, 7 (2): 209-216, 1986.
- KOROLKOKAS, A. e BURCKHAETER, J.A. Agentes Antineoplásicos. In: *Química Farmacéutica*. RJ, Ed. Guanabara Dois S.A., 618-648, 1982.
- KRIEK, E.; ENGELSE, L.D.; SCHERER, E. e WESTRA, J.G. Formation of DNA modifications by chemical carcinogens. Identification, localization and quantification. *Biochimica et Biophysica Acta*, 738: 181-201, 1984.
- LA IGLESIA, F.A.; FITZGERALD, J.E.; McGUIRE, J. e KIM, S.N. Bacterial and mammalian cell mutagenesis, sister chromatid exchange, and mouse lung adenoma bioassay with the antineoplastic acridine derivative amsarine. *Journal of Toxicology and Environmental*, 14: 667-681, 1984.
- MOHN, G. e ELLENBERGER, J. Genetic effects of cyclophosphamide, ifosfomida e trofosfamida. *Mutation Research*, 32: 331-360, 1976.
- PRANTERA, G.; PIMPINELLI, S. e ROCCHI, A. Effects of distamycin A on leukocytes *in vitro*. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 23: 103-107, 1979.
- RONNE, M. e ANDERSEN, O. Effect of 5-fluorouridine on metaphase chromosome structure in human lymphoid cells. *Hereditas*, 88: 127-130, 1978.
- SIEBER, S.M. e ADAMSOM, R.H. Toxicity of antineoplastic agents in man: chromosomal aberrations, antifertility effects, congenital malformations, and carcinogenic potential. *Adv. Cancer Res.*, 22: 57-155, 1975.
- THOMAS, J.B. e KALTSIKES, P.J. The effect of colchicine on chromosome pairing. *Can. J. Genet. Cytol.*, 19: 231-249, 1977.
- VIG, B.K. Mutagenic effects of some anticancer antibiotics. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 3: 143-160, 1979.
- XODÓ, L.E.; RUGGIERO, J. e QUADRIFOGLIO, F. On the Interaction of Daunomycin with Synthetic Alternating DNAs. *Sequence Specificity and Polyelectrolyte effects on the Intercalation Equilibrium Biopolymers*, 27, 1839-1857 (1988).