

Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas

Alkylating agents: adverse effects and hematological complications

Damiana Maria Ferdinandi¹

Adriano Araújo Ferreira²

Apesar de na atualidade existirem várias terapias contra o câncer, a quimioterapia ainda é a conduta de escolha nos tratamentos, contudo tem o potencial de apresentar reações adversas, pois, os medicamentos utilizados não têm exclusividade para as células tumorais, possuem atuação inespecífica e por conseqüência atingem estruturas normais que se renovam constantemente. Na quimioterapia há diversas classes de agentes, dentre estes, os agentes alquilantes, que são ciclo-celular não específicos e são os quimioterápicos mais utilizados além de terem sido a primeira classe de agentes anticâncer descobertos em 1940 durante a Segunda Guerra Mundial. Sua ação se resume no fato de que estes medicamentos têm o potencial de formarem ligação cruzada com o DNA impedindo sua replicação e conseqüentemente destroem as células em repouso ou em processo de divisão ativa, resultando em citotoxicidade. As reações adversas mais observadas são referentes ao tecido hematopoiético, causando mielodepressão (leucopenia, trombocitopenia, anemia), além de outras reações adversas tais como náuseas, vômitos, mucosite, neoplasia secundária a quimioterapia, ulceração, cistite, citotoxicidade das células epiteliais e órgãos linfóides, neurotoxicidade. Portanto todos os agentes alquilantes possuem reações adversas, mas as mostardas nitrogenadas destacam-se por sua capacidade em causar vários distúrbios hematológicos como leucopenia, trombocitopenia e anemia.

Palavras-chave: *Quimioterapia; agentes alquilantes; reações adversas.*

Introdução

¹ Acadêmica do quarto ano do curso de Biomedicina do CESUMAR-Centro Universitário de Maringá, PR. E-mail: damianaferdinandi@hotmail.com

² Orientador e docente nos cursos de Farmácia e Biomedicina do CESUMAR-Centro Universitário de Maringá, PR.

Correspondência: Adriano Araújo Ferreira
Avenida Guedner, 1610
Maringá-PR-Brasil
Tel.: (44) 8802-7540; (44) 3027-6360; T40-Bloco 6-ramal: 138
E-mail: adriano.af@hotmail.com

No tratamento do câncer há procedimentos como radioterapia, cirurgia e quimioterapia e a escolha de cada um dependerá da individualidade do paciente como seu estado de saúde, as características inerentes ao tumor como aspectos patológicos e morfológicos, a localização do mesmo e sua extensão.¹ O tratamento para pacientes com câncer frequentemente está associado a várias reações adversas, pois os medicamentos utilizados não têm exclusividade para as células tumorais, atuam de forma inespecífica, atingindo estruturas normais que se renovam constantemente, como medula óssea, pêlos e a mucosa do tubo digestivo ², além de causarem muitos efeitos tóxicos como mielossupressão (depressão da função da medula óssea), aplasia medular, náuseas vômitos entre outros. ^{3,4}

De um modo geral, as reações adversas estão relacionadas com todas as classes de agentes antineoplásicos, dentre estes, os agentes alquilantes são os quimioterápicos mais antigos e utilizados para o tratamento do câncer desde 1940, fazem uma interação com o DNA inibindo a síntese de novo material genético causando lesão irreparável do mesmo. ^{5,6} Estes agentes são considerados ciclo-celular não específicos (CCNS), ou seja, têm a capacidade de exterminarem as células tumorais independentemente de estarem no ciclo celular ou estarem em repouso causando seus efeitos e encontram-se divididos em mostardas nitrogenadas, alquil sulfonados, nitrosuréias, triazenos. ⁵ Portanto essa revisão de literatura define e descreve os mecanismos relacionados com o desenvolvimento das neoplasias, bem como as principais características (histórico, mecanismo de ação e reações adversas) dos agentes alquilantes, e sua relação com as complicações hematológicas na quimioterapia antineoplásica.

Ciclo Celular

O desenvolvimento da neoplasia está intimamente relacionado com diversos mecanismos celulares. Segundo Faria e Rabenhorst (2005)⁷ a transformação neoplásica surge quando os mecanismos de controle da proliferação celular são perdidos. O câncer se origina por uma sucessão de eventos que modificam o DNA celular e que devido a isso escapam do mecanismo de controle celular. Os oncogenes e os protoncogenes são dois tipos de genes muito estudados quanto ao processo de formação de um tumor. Os oncogenes são responsáveis pela malignização, pois promovem a multiplicação desordenada das células devido a uma alteração dos protoncogenes, que são genes supressores tumorais. ⁸

Quando a célula que sofre mutação altera o seu padrão de ciclo celular inicia um processo de mitose que transfere a alteração genética para suas descendentes até originar a neoplasia proliferando excessivamente e originando tumores. ⁹

O entendimento do ciclo celular e suas fases são necessários para aplicação dos antineoplásicos, pois alguns são específicos de algumas fases deste ciclo. Os antineoplásicos são classificados como ciclo-celular específicos (CCS) - *Cell cycle-Specific*, e ciclo-celular não específicos (CCNS) – *Cell Cycle-Non Specific* (Tabela 1). Os CCNS têm a capacidade de exterminar as células tumorais independentemente de estarem no ciclo celular ou estarem em repouso. Já os CCS (*Cell cycle-Specific*) atuam apenas nas células que se encontram no ciclo celular ^{5,10}. Vale ressaltar que os agentes quimioterápicos atuam nas células normais como nas células com neoplasia. ²

Tabela 1
 Relação de classe de agentes antineoplásicos ciclo-celular
 específicos e ciclo- celular não específicos

Ciclo-celular específicos (CCS)	Ciclo-celular não específicos (CCNS)
1. Agentes Antimetabólitos	4. Agentes alquilantes
2. Agentes hormonais	5. Complexos de coordenação da Platina
3. Produtos naturais	6. Produtos naturais
3.1. Alcalóides vegetais	6.1. Antibióticos naturais
3.2. Enzimas	6.2. Alcalóides pirrolizidínicos

Modificado de Almeida et al (2005).

Para que as células possam se dividir, todas apresentam um padrão no ciclo celular que compreende as fases: G₁, S, G₂ e M (mitose). Na fase G₁ ocorre a preparação da célula para multiplicação, com a produção de constituintes celulares necessários para a célula, além da preparação para a síntese de DNA.

Na próxima fase, denominada de fase S ocorre a síntese de DNA e mecanismos reguladores que afetam a multiplicação celular, que podem ser os genes supressores tumorais e a apoptose, os quais impedem a replicação DNA quando há dano no DNA e morte celular programada da célula e para que esta não se torne alterada levando ao câncer.^{11,5} A fase G₂ ocorre síntese de componentes para mitose como formação de fuso mitótico e na fase de mitose (M) ocorre a divisão celular com citocinese, e tem também a fase G₀ na qual a célula encontra-se em repouso (Figura 1).

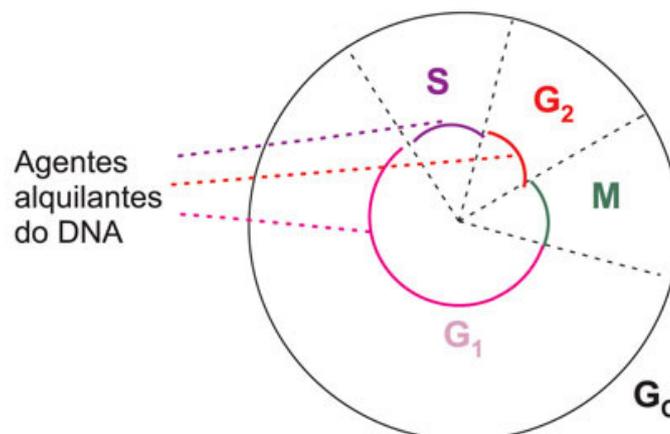


Figura 1. O Ciclo-celular e suas fases e a atuação dos agentes alquilantes no ciclo-celular.
 Modificado de Almeida et al (2005).

Mesmo, com o seu potencial em causar efeitos colaterais, os medicamentos quimioterápicos são a conduta de escolha nos tratamentos ⁴ de câncer, pois dentre todas as modalidades de tratamento é a que possui maior chance de cura, sendo administrados por várias vias: intravesical, parenteral endovenosa, parenteral intramuscular, parenteral subcutânea, parenteral intraarterial, parenteral intrapleural, parenteral intratecal e via enteral oral.¹²

Devido ao fato de na atualidade os agentes alquilantes serem os quimioterápicos mais utilizados e por terem sido uma das primeiras classes de agentes antineoplásicos, suas reações adversas e complicações hematológicas são amplamente conhecidas. ^{5,6}

Agentes alquilantes

Os agentes alquilantes foram os primeiros agentes antineoplásicos descobertos ¹³ (Figura 2a), foram usados na Segunda Guerra Mundial especialmente através das mostardas nitrogenadas. Esta descoberta ocorreu durante um ataque aéreo alemão que destruiu um depósito de gás mostarda americano na Itália, este gás provocou mielodepressão (incapacidade da medula óssea em repor os elementos sanguíneos circulantes) intensa nos indivíduos expostos. ^{5,6,14,15}

Pesquisas antes e durante o período da Segunda Guerra levaram a importantes pesquisas sobre efeitos biológicos das mostardas nitrogenadas e em 1946 determinaram que os efeitos eram devidos à alquilação. Os tecidos com alta taxa de proliferação eram mais suscetíveis aos agentes alquilantes e cânceres como leucemias e linfomas que também apresentavam alta taxa de proliferação eram muito suscetíveis a estes agentes. ⁵

Estes medicamentos têm como principal alvo o ciclo celular, em que interrompem ou conturbam etapas importantes da proliferação celular e por consequência levam as células em duplicação à morte.¹⁶ Segundo Almeida et al (2005)⁵, os agentes alquilantes formam ligações cruzadas com os filamentos de DNA impedindo sua replicação e com isso destroem as células em repouso ou em processo de divisão ativa, e por consequência há a formação de citotoxicidade pela reação cruzada com a outra fita de DNA ¹⁷ (Figura 2b;2c).

Estes agentes, segundo Goodman & Gilman (2006)¹⁰ são divididos em classes de acordo com o tipo de agente (Tabela 2).

Tabela 2
Agentes alquilantes úteis em doenças neoplásicas

Classe	Tipo de Agente	Nomes Genéricos
Agentes Alquilantes	Mostardas Nitrogenadas	Mecloretamina
		Ciclofosfamida, ifosfamida
		Melfalana
		Clorambucila
	Etileneiminas e metilmelaminas	Alretamina, Tiotepa
	Derivados da metilidrazina	Procarbazina
	Alquil sulfonato	Bussulfano

Nitrosuréias	Carmustina, Estreptozocina
Triazenos	Dacarbazina, Temozolomida

Modificado de Goodman; Gilman (2006).

Devido ao fato de os agentes antineoplásicos serem tóxicos para qualquer tecido de rápida proliferação, que tenha como características um elevado índice mitótico e ciclo celular curto, é evidente que ocorra o desenvolvimento de reações adversas, em especial os efeitos hematológicos que englobam leucopenia, trombocitopenia e anemia.¹⁸

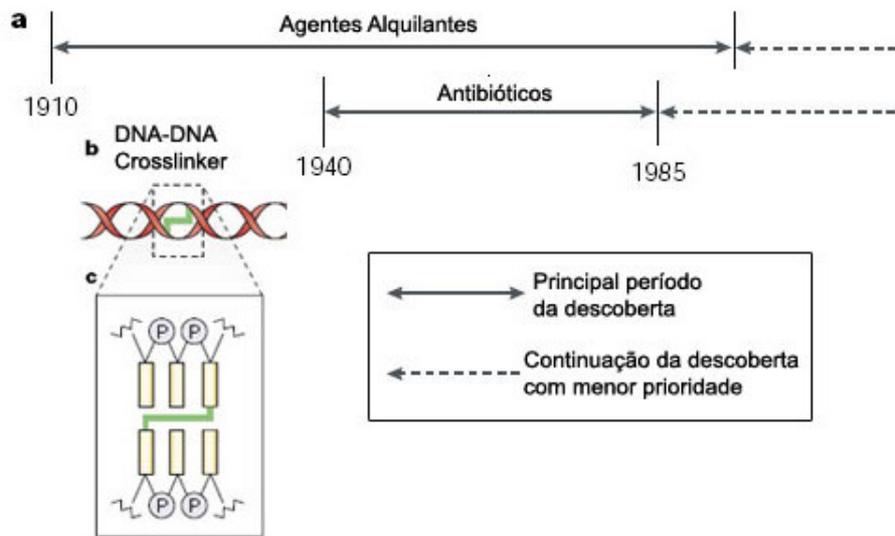


Figura 2.a. Linha do tempo mostrando o surgimento dos agentes alquilantes e o início da terapia anticâncer. b. Tipo de interação dos agentes alquilantes no DNA. c. Mostra o detalhe da interação dos agentes alquilantes no DNA. Modificado de Hurley (2002)

Reações adversas e toxicidade dos agentes alquilantes

A OMS (Organização Mundial de Saúde) define reação adversa como: “qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não-intencional, que aparece após a administração de um medicamento, em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de determinada enfermidade”.¹⁹ Dentre as reações adversas mais comumente relatadas em pacientes que fazem uso de quimioterápicos a toxicidade hematológica é a mais importante devido ao fato de que o tecido hematopoiético apresenta elevada taxa de proliferação celular. Devido a este efeito, os pacientes devem ser monitorados constantemente para se determinar a duração da mielodepressão e o tempo de recuperação.

A terapia antineoplásica tem como consequência reações adversas como mielossupressão (leucopenia, trombocitopenia e anemia), náusea e vômitos, os quais limitam o uso do quimioterápico. A leucopenia é uma forma severa de mielossupressão e representa risco grave, pois pode predispor o paciente à infecções dependendo de seu grau²⁰, podendo diminuir a imunidade celular e humoral, tornando o paciente suscetível a infecções graves. Os fármacos antineoplásicos alquilantes que provocam neutropenia, trombocitopenia e anemia estão relacionados na tabela 3.²⁰

Tabela 3
Complicações Hematológicas relacionadas com os agentes alquilantes

Classe	Antineoplásico	Complicações Hematológicas		
Mostardas Nitrogenadas	Ciclofosfamida	Leucopenia	Trombocitopenia	Anemia
	Clorambucila	Leucopenia	Trombocitopenia	Anemia
	Mecloretamina	Leucopenia	Trombocitopenia	Anemia
	Melfalana	Leucopenia	Trombocitopenia	Anemia
	Ifosfamida	Leucopenia	Trombocitopenia	Anemia
	Ifosfamida	Leucopenia	Trombocitopenia	Anemia
Alquil sulfonatos	Bussulfano	Leucopenia	Trombocitopenia	Ausente
Etileneiminas e metilmelaminas	Alretamina	Leucopenia	Trombocitopenia	Anemia
	Tiotepa	Leucopenia	Trombocitopenia	Anemia
Derivados da metilidrazina	Procarbazina	Leucopenia	Trombocitopenia	Anemia
Nitrosuréias	Carmustina	Neutropenia	Trombocitopenia	Ausente
	Estreptozocina	Leucopenia	Trombocitopenia	Anemia
Triazenos	Dacarbazina	Leucopenia	Trombocitopenia	Anemia
	Temozolomida	Neutropenia	Trombocitopenia	Ausente

Fonte: (Bonassa; Santana, 2005)

A neutropenia é a primeira alteração importante a ser observada devido à curta meia vida dos neutrófilos, pois apresentam curta meia-vida de 6 a 10 horas. A trombocitopenia é a alteração seguinte, pois as plaquetas apresentam meia-vida de aproximadamente de 7 a 10 dias e a última alteração que é evidente é a anemia devido ao fato de os eritrócitos possuírem meia-vida de 120 dias.¹⁹

A anemia é basicamente uma redução dos glóbulos vermelhos (eritrócitos), contribuindo para mortalidade dos pacientes e aproximadamente 50% destes, que possuem câncer desenvolvem anemia. Esta pode ser causada pela mielossupressão, a qual reduz a eritropoiese na medula óssea.²¹

Os agentes antineoplásicos têm papel importante como causadores de hipoplasias e aplasias medulares e a toxicidade da medula óssea é verificada através de hemograma e cálculo dos índices hematimétricos (VCM, CHCM) além contagem de plaquetas.⁴

Os agentes alquilantes produzem efeitos tóxicos marcantes por atuarem tanto nas células neoplásicas como nas células normais em divisão. Estes agentes possuem dentre suas reações adversas mucosite e estomatite causando dor e ulcerações,¹⁹ sendo observadas quando há administração de melfalana e tiotepa que fazem parte das mostardas nitrogenadas e etileneiminas e metilmelaminas respectivamente. Há também a possibilidade de erupção cutânea pelo herpes- zoster levando a dor neuropática, que é resultante deste processo infeccioso através da administração de medicamentos como clorambucila e ciclofosfamida pertencente as mostradas nitrogenadas devido a mielossupressão induzida. A dor neuropática tem como características parestesia, hiporreflexia, podendo ocorrer com menos freqüência perda sensitiva ou motora e disfunção neurovegetativa.²²

As reações adversas das mostardas nitrogenadas são as mais conhecidas e amplamente estudadas. Dentro desta classe encontram-se a ciclofosfamida, clorambucila, ifosfamida, mecloretamina e melfalana. Estes medicamentos produzem reações adversas como náuseas, vômitos (relacionada com o potencial emético da droga) e mielossupressão⁶. Estes efeitos são influenciados pela dose do medicamento, via de administração e combinação de drogas.²⁰

As neoplasias secundárias são também reações adversas mais graves no tratamento intensivo antineoplásico²³. Segundo Silva et al (2006)²⁴ relataram que o tratamento com agentes alquilantes, inibidores de topoisomerase II e compostos da platina podem induzir a neoplasia secundária como as Leucemias agudas. As leucemias secundárias aos agentes alquilantes possuem um período de latência de 5 a 7 anos e são precedidas de fase mielodisplásica e apresentam anormalidades nos cromossomos 5 e 7.

Um exemplo de neoplasia secundária é Síndrome Mielodisplásica Secundária à Quimioterapia (SMD-t) que apresenta alta incidência para desenvolvimento de leucemia mielóide aguda, que tem seu desenvolvimento geralmente de quatro a cinco anos após a exposição à quimioterapia ou radioterapia. Acomete pacientes jovens, é caracterizada por citopenias e displasia de medula grave, a celularidade da medula se torna reduzida e há alterações citogenéticas complexas ou duplas.²⁵

Os agentes alquilantes melfalana e ciclofosfamida ambos pertencentes às mostardas nitrogenadas estão relacionados com o risco de SMD-t em um efeito dose dependente. Pinheiro e Chauffaile (2006)²⁵ relataram que uma paciente, do sexo feminino, com diagnóstico de neoplasia de laringe recebeu como tratamento agentes alquilantes e radioterapia e depois dos exames realizados foi detectado SMD-t. e com prognóstico desfavorável..

Apesar da ação da ciclofosfamida apresentar-se semelhante a outros agentes alquilantes, elevadas doses de ciclofosfamida ocasionam ulceração e cistite. Em relação a clorambucila, as reações adversas mais marcantes estão relacionados a medula óssea com hipoplasia da mesma com doses excessivas do medicamento, além de proporcionar citotoxicidade nas células epiteliais e órgãos linfóides. As mecloretaminas também apresentam suas atividades tóxicas e estão relacionadas à mielossupressão, náuseas e vômitos, além de leucopenia e trombocitopenia.¹⁰

A ifosfamida é considerada um análogo da ciclofosfamida, porém a toxicidade envolve vários órgãos tais como rins, sistema nervoso central, sistema gastrointestinal e medula óssea.²⁴ Pracchia et. al. (2007)²⁶ constataram toxicidades relativas ao sistema hematopoiético e hepático e neutropenia nos graus 3 ou 4 após tratarem pacientes portadores de linfoma de Hodgkin com ifosfamida e Gemcitabina.

Ainda dentro da classe das mostardas nitrogenadas, tem-se a mecloretamina, que apresenta toxicidade aguda como náuseas, vômitos, lacrimejamento e mielossupressão. As reações adversas hematológicas compreendem linfopenia com imunossupressão, leucopenia e trombocitopenia.¹⁰

A melfalana possui um elevado espectro de toxicidade hematológica e é um agente alquilante bi funcional. O alquilante bi-funcional produz ligações cruzadas interfilamentares no DNA ao exercer sua ação, conferindo ao medicamento muito mais citotoxicidade., pois essas ligações cruzadas exigem mecanismos de reparo muito mais eficientes e por consequência inibem a replicação celular.⁵ A reação adversa mais comum é depressão medular com

leucopenia e trombocitopenia ou até mesmo lesão medular irreversível, em alguns casos em pacientes que fazem o uso altas doses deste medicamento, a incidência de vômitos, diarreia e estomatites é maior.^{27,28}

Outra classe de medicamento dentro dos agentes alquilantes são os alquilsulfonatos que compreendem os medicamentos bussulfanos e formam ligações cruzadas interfilamentares no DNA. A toxicidade está relacionada à mielossupressão bem como trombocitopenia, além das náuseas, vômitos e diarreias.^{5,10}

A classe etileneiminas e metilmelaminas compreende os medicamentos alretamina e tiotepa. A alretamina possui como toxicidade mielossupressão, neurotoxicidade acompanhada de ataxia, depressão, confusão, sonolência, alucinações, tontura, vertigens, náuseas e vômitos são efeitos adversos comuns desse medicamento. A tiotepa possui efeitos adversos como mielossupressão e mucosite.¹⁰

Foi constatado, segundo Goodman e Gilman (2006)¹⁰ que compostos da classe dos derivados da metilidrazina possuem atividade antineoplásica, porém somente a procarbazina se tornou útil na quimioterapia se tornando o representante dessa classe. A procarbazina possui como efeitos tóxicos leucopenia e trombocitopenia que aparecem na segunda semana de tratamento e regredem após duas semanas, bem como náuseas e vômitos.

A atividade citotóxica da nitrosuréias é devido à ligação cruzada interfilamentar, portanto tem a propriedade de alquilar o RNA inibindo a auto-reparação do DNA.⁵ Em relação à toxicidade, Goodman e Gilman (2006)¹⁰ relataram que as mesmas causam mielossupressão profunda. Na clínica médica seus representantes são a Carmustina (BCNU) e Estreptozocina.

Os trizenos funcionam como agente alquilante do DNA e apresentam toxicidade referentes a náuseas, vômitos e mielossupressão com leucopenias e trombocitopenias de grau moderado. O fármaco envolvido é Dacarbazina e Temozolomida.^{5,10}

Considerações finais

O tratamento quimioterápico se apresenta como a conduta de escolha para a maioria das terapias antineoplásicas, sendo, os agentes alquilantes os medicamentos mais antigos e utilizados para este fim. Suas reações adversas são bem conhecidas, e estão relacionados diretamente ao seu mecanismo de ação (ciclo-celular não específicos e atuando diretamente na replicação celular).

Todos os agentes alquilantes possuem reações adversas, porém as mostardas nitrogenadas destacam-se por serem as mais utilizadas nos tratamentos como também por sua capacidade em causar vários distúrbios hematológicos.

As alterações hematológicas decorrentes do uso de agentes alquilantes são leucopenia, trombocitopenia, anemia. Além dessas alterações, têm-se as reações adversas como mucosite, estomatite, náuseas, vômitos, neoplasia secundária a quimioterapia, ulceração, cistite, citotoxicidade das células epiteliais e órgãos linfóides e neurotoxicidade. Portanto estes agentes possuem capacidade de causar reações adversas e complicações hematológicas

Abstract

Although in the present time exists several therapies against cancer, the drug therapy is the procedure in treatments yet, although it has the potential of to show adverse effects, because, the medicaments utilized have not tumoral cells exclusiveness, these medicaments have inespecific function and for consequence reach normal structures that regenerate constantly. On chemotherapy there are several classes of agents, between them, the alkylating agents, that are cell-cicle non specific and are the drug therapy more utilized besides it had been the first class of agents anticancer discovered in 1940 during the Second World War.

Its action abridged in the fact that these medicaments have the potential to form crosslink with DNA checking its replication and consequently the cells in repose or in division process are damaged. The addverse effects more observed are that relating to hematopoietic system causing mielodepression (leukopenia, thrombocytopenia , anemia), besides another adverse effects such as nauseas, vomiting, mucositis, secondary neoplasia after chemotherapy, ulceration, cystitis, epithelial cells citotoxicity and lymphoid tissue citotoxicity, neurotoxicity. Thus, all of the alkylants agents have adverse effects, but the nitrogen mustards be destached for its capacity in to cause several hematological disorders as leukopenia, thrombocytopenia and anemia.

Key words: Drug Therapy; alkylating agents; adverse effects.

Referências Bibliográficas

1. Luqmani Y.A. Mechanisms of Drug Resistance in Cancer Therapy. Medical Principles and Praticce 2005; 14 Suppl 1: 35-48.
2. Inca. Instituto Nacional do Câncer. [acessado dia 26/04/2008]. Disponível em: URL: <http://www.inca.gov.br>
3. Luisi AV, Petrilli AS, Tanaka C, Caran EMM. Contribution to the treatment of nausea and emesis induced by chemotherapy in children and adolescents with osteosarcoma. São Paulo Med J 2006; 124 (2):61-5.
4. Perez RR, Silva MAML, Varzim FLSB, Oliveira SB, Hucke ETS. A ação do decanoato de nadrolona (Deca-durabolin) sobre parâmetros hematológicos e proteína total plasmática de ratos (*Rattus rattus*) com depressão medular induzida após a administração de sulfato de vincristina (Oncovin). Ciência Rural 2005; 2 (35):589-95.
5. Almeida VL, Leitão A, Reina LDCB, Montanari CA, Donnici CL. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo celular não-específicos que interagem com o DNA: uma introdução. Quim. Nova 2005; 28 (1):118-29.
6. Hurley LH. DNA and its associated processes as targets for cancer therapy. Macmillan Magazines 2002 [acessado em 13/05/2008]. Disponível em : URL: <http://www.chem.missouri.edu/GatesGroup/DNAasaTarget.pdf>
7. Faria MHG, Rabenhorst SHB. Impacto do oncogene C-MYC no câncer. Revista Brasileira de Cancerologia 2005; 52 (2):165-71.

8. Grippa FM. Reações adversas as antineoplásicos de uso enteral oral [dissertação]. Maringá (PR): Centro Universitário de Maringá; 2003.
9. Junqueira, L.C., Carneiro, J. A célula cancerosa. In: Junqueira, LC, Carneiro, J. Biologia Celular e Molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
10. Chabner, BA *et al.* Agentes Antineoplásicos. In: Goodman LS, Gilman A. As Bases farmacológicas de terapêutica. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006.
11. Perdigão J, Tavares A.. Ciclo Celular e Novas Terapias contra o Cancro (o ano do Nobel) [acessado dia 14/05/2008]. Disponível em: URL:http://dequim.ist.utl.pt/bbio/70/pdf/ciclo_celular.pdf
12. Dib KSP. Interações medicamentosas dos antineoplásicos de uso enteral oral [dissertação de conclusão de curso de Farmácia]. Maringá (PR): Centro Universitário de Maringá; 2003.
13. Bartzatt R, Donigan L. Two Identical Twin Nitrogen Mustard Agents that Express Rapid Alkylolation Activity at Physiological pH 7.4 and 37° C. Letters in Drug Designed & Discovery 2004; 1 (1): 78-83.
14. Mattes WB, Hartley JA, Kohn K. DNA sequence selectivity of guanine N 7 alkylolation by nitrogen mustards. Nucleic Acid Research 1986; 7 (14): 2971-87.
15. Teixeira AM; Simões AR, Tabaquinho S, Figueira CM. Preparação de medicamentos citotóxicos: riscos profissionais e condições de trabalho [Investigação aplicada em Farmácia II]. Lisboa: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa; 2001.
16. Sobral FRS. Proposta de guia para a realização de estudos não clínicos de segurança, necessários ao desenvolvimento de medicamentos antineoplásicos. 2006.[Dissertação de Mestrado na área de Vigilância Sanitária]. Brasília (DF): Universidade Federal da Bahia; 2006.
17. Dimopoulos MA, Soulotis VC, Anagnostopoulos A, Bamia C, Pouli A, Baltadakis L, Terpos E, Kyrtopoulos SA, Sfikakis PP. Melphalan-induced DNA damage *in vitro* as a predictor for clinical outcome in multiple myeloma. Haematologica/ The Hematology Journal 2007; 92 (11):1505-12.
18. Andrade M, Silva SR. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. Revista Brasileira de Enfermagem mai-jun 2007; 60 (3): 331-35.
19. Almeida RC. Farmacêuticos em Oncologia: uma nova realidade. São Paulo: Atheneu, 2004. p.149-286.
20. Bonassa EMA, Santana TR. Enfermagem em Terapêutica Oncológica. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
21. Muller RJ, Baribeault D. Extended-dosage-interval regimens of erythropoietic agents in chemotherapy-induced anemia. Am J. Health-Syst Pharm dez.2007; 64: 2547-56.

22. Ferreira KASL, Caponero R, Teixeira MJ. Dor induzida por quimioterapia antineoplásica: mecanismo de prevenção e tratamento. *Prática Hospitalar* mai-jun 2008; 57 anoX:143-50.
23. Quezado ZMN, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant, G, Ognibene FP. High-dose Ifosfamide is Associated with Severe Reversible Cardiac Dysfunction. *Annals of Internal Medicine* 1993; 118 (1):31-36.
24. Silva HRM, Borges AC, Pizza M, Borsato ML, Castro HC; Luporini SM, BP. Osteossarcoma e Leucemia Mielóide aguda – dois casos em crianças. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2006; 28 (1):76
25. Pinheiro RF, Chauffaile MLLF. Myelodysplastic syndrome secondary to chemo-and radiotherapy MDS related to the treatment. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2006; 28(30)
26. Pracchia LF, Linardi CCG, Buccheri V. Gemcitabina e Ifosfamida no tratamento do linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após múltiplas terapias. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* out/dez 2007; 29 (4):416-24.
27. Arruda, Fernando Oetterer; Guimarães HP, Falcão LFR, Leal, PHR, Lopes RD, Santos IDAO, Amaral JLG. Manifestações sistêmicas e adversas em medicina intensiva após realização de perfusão isolada de membro com mefalan e hipertermia. *Relato de caso. Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2006; 18 (4):423-26.
28. Nath CE, Shaw PJ, Montgomery K, Earl JW. Population pharmacokinetics of melphalan in paediatric blood or marrow transplant recipients. *Br. J. Clin. Pharmacol* 2007; 64 (2):151-64.