



# VANTAGENS DO SULFATO DE VINCRISTINA NAS DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS

RODRIGUES, Nívea Maria Oliveira<sup>1</sup>

Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT – Itapeva/SP

MORAES, Francine Campolim<sup>2</sup>

Prof. Esp. Gestão de Redes de Atenção à Saúde. – FIOCRUZ, Brasil – Itapeva/SP

MELO, Lair Bianchi de<sup>3</sup>

Prof. Esp. Farmacologia Clínica – ASSPE – Itapeva/SP

GARCIA, Marize Aparecida Theobaldo<sup>4</sup>

Pro. Esp. Administração Hospitalar – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de SP – Itapeva/SP

## RESUMO

O sulfato de vincristina é um medicamento proveniente de um alcaloide da planta *Catharanthus roseus* (L.), utilizado como agente antineoplásico, com ação direta sobre a multiplicação celular, podendo ser conciliado com outros fármacos para melhor eficácia da terapia. O objetivo desse artigo foi identificar as principais vantagens da utilização do sulfato de vincristina em comparação a outros medicamentos utilizados, através de pesquisa bibliográfica, onde foram utilizados artigos, teses e dissertações disponíveis na base de dados SciELO, assim como revistas científicas encontradas no Google Acadêmico. Concluiu-se que a maior vantagem apresentada pelo sulfato de vincristina é a menor incidência e gravidade de efeitos adversos comparados com outros medicamentos utilizados em oncologia e ausência de supressão medular.

**Palavras Chave:** tratamento oncológico, leucemia linfóide aguda, alcaloide.

**Linha de Pesquisa:** fármacos, cosméticos, medicamentos, assistência farmacêutica

## ABSTRACT

Vincristine sulfate is a medicine derived from an alkaloid of the plant *Catharanthus roseus* (L.), used as an antineoplastic agent, with direct action on cell multiplication, and can be reconciled with other drugs for better therapy effectiveness. The objective of this article was to identify the main advantages of using vincristine sulfate compared to other drugs used, through bibliographic review, where articles, theses and dissertations available in the SciELO database were used, as well as scientific journals found in Google Scholar. It was concluded that the greatest advantage presented by vincristine sulfate is the lower incidence and severity of adverse effects compared with other drugs used in oncology and the absence of spinal suppression.

Keywords: Cancer treatment, Acute Lymphoid Leukemia, alkaloid.

## 1. INTRODUÇÃO



Atualmente o câncer é uma das patologias que mais causam óbitos no mundo, ocupando o segundo lugar, o que faz que se torne frequente e cada vez mais conhecido. Existem vários tipos de câncer e cada uma das formas afeta um sistema específico do organismo do indivíduo, sendo derivados de diversos fatores relacionado ao estilo de vida e genético do paciente. Entre os diversos tipos de câncer encontra-se a leucemia, que é uma doença maligna dos glóbulos brancos, presente no sistema sanguíneo do paciente. Estima-se que possam ocorrer mais de 10 mil novos casos em 2021, e a prevalência mais comum é no sexo masculino (BRASIL, 2020).

Os tratamentos antineoplásicos podem ser diferenciados de acordo com o grau e localização da patologia, podendo ser utilizadas terapias de fármacos associados entre si ou fármaco isolado em alguns casos. Podem ser utilizadas alternativas quimioterápicas administradas por via oral, subcutânea, intravenosa ou intramuscular. Ainda existe a alternativa de introdução da radioterapia, que pode ser definida como tratamento que corresponde a radiações ionizantes; e em alguns casos são necessários a utilização de cirurgias para a retirada do tumor e transplantes de medula óssea (BRASIL, 2020).

Entre os tratamentos com quimioterápicos podemos destacar a terapêutica medicamentosa que utiliza como princípio ativo a substância química Sulfato de Vincristina. Essa substância química tem como mecanismo de ação o bloqueio da divisão celular durante a metáfase. Essa substância química é isolada da *C. roseus*, uma planta conhecida como vinca ou maria-sem-vergonha e constitui um dos mais de 150 alcaloides da mesma. A vinca é comum no Brasil, assim como em outros lugares do mundo. O sulfato de vincristina tem destaque em estudos clínicos pela incidência significativa de melhora nos pacientes que o utilizam, apresentando atividade mielosupressora leve, e como efeito adverso comum, a neurotoxicidade (RANG E DALE, 2016).

O objetivo deste artigo foi identificar as principais vantagens na utilização do Sulfato de Vincristina no tratamento da terapia oncológica em comparação a outros medicamentos utilizados. A metodologia utilizada consistiu em uma pesquisa bibliográfica, onde foram utilizados artigos, teses e dissertações disponíveis na base de dados SciELO, assim como revistas científicas encontradas no Google Acadêmico, com coleta de dados entre os meses de novembro/2020 a maio/2021, utilizando como palavras chaves “sulfato de vincristina”; “leucemia linfóide aguda”; “tratamento oncológico com

**REVISTA CIENTÍFICA ELETRÔNICA DE CIÊNCIAS APLICADAS DA FAIT. n. 1. Maio, 2021.**

alcaloides” nos sites anexados como referência.

## **2 – DESENVOLVIMENTO**

As doenças onco-hematológicas são caracterizadas pelo acúmulo de células anormais na medula óssea, em substituição às células sanguíneas normais. Esse processo é uma mutação que ocorre antes da maturidade celular e, a partir disto, desencadeia uma multiplicação mais rápida do que a que ocorre na célula comum. Atualmente as principais doenças onco-hematológicas conhecidas são: Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Mieloide Crônica, Leucemia Linfóide Aguda e Leucemia Linfóide Crônica (BRASIL, 2020).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2020), a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) surge a partir das células linfóides do sistema sanguíneo, sendo linfócitos que por danos em seu processo de maturação, sofrem modificação do DNA, iniciando a replicação de linfoblastos. É mais frequente em crianças pequenas e é considerada mais agressiva que a leucemia linfóide crônica, devido ao crescimento desordenado ser mais veloz. Os fatores de risco que podem interferir no surgimento ou agravamento da patologia estão relacionados a fatores genéticos, ambientais ou ao estilo de vida do paciente, por exemplo: exposição a substâncias consideradas cancerígenas como o benzeno, agrotóxicos, formaldeídos e solventes. Excesso de radiação ionizante em procedimentos médicos, como nos casos de radiografias frequentes ou o uso de fármacos para o tratamento de neoplasias ou doenças autoimunes, como esclerose múltipla, artrite reumatoide e supressão de rejeição de transplantes.

O tratamento farmacológico da leucemia utiliza fármacos da classe dos antineoplásicos, que atuam através do bloqueio ou diminuição da divisão celular, a fim de controlar a multiplicação das células cancerí

genas. Esses medicamentos podem ser administrados por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea e intratecal. A terapia farmacológica é selecionada através de protocolos que são estabelecidos de acordo com cada estágio e tipo de câncer, levando em consideração as características do paciente, como idade, peso, sexo. Os estágios da patologia são divididos em três: estágio de iniciação, estágio de promoção e estágio de



progressão (ABRALE, 2020).

O estágio de iniciação, ou seja, primeiro estágio da doença, quando os genes sofrem ação dos agentes cancerígenos que provocam modificações celulares, geralmente é de difícil detecção. No estágio de promoção, as células já estão sofrendo as ações dos agentes cancerígenos, iniciando o processo de transformação para células malignas, sendo esta ação promovida de forma longa e contínua, em caso de suspensão do contato com os agentes promotores ocorre interrupção da transformação neste estágio. Já no estágio de progressão, ocorre a multiplicação desordenada das células cancerígenas de forma irreversível. O acúmulo das células cancerígenas origina os tumores (BRASIL, 2020).

O tratamento farmacológico é realizado de acordo com o avanço do quadro clínico e resposta do paciente para com a terapia selecionada, podendo ser classificado em três fases mais importantes: fase de indução, consolidação e manutenção. A fase de indução corresponde ao início da quimioterapia, tendo como objetivo principal a destruição da maioria das células cancerígenas presentes no organismo do paciente, responsável pela terapia de remissão; a fase de consolidação: ocorre para combater as células leucêmicas que ainda se fazem presentes no sistema sanguíneo e a fase de manutenção: ocorre a fim de prevenir a reincidência da leucemia. A fase de consolidação e manutenção ocorre durante a terapia de pós-remissão, enquanto a fase de indução ocorre na terapia de remissão. Os efeitos colaterais mais comuns decorrentes do tratamento farmacológico das leucemia são a alopecia, diarreia, surgimento de feridas na cavidade bucal, náuseas e vômitos, sensibilidade cutânea e podendo ter alguns casos infertilidade (BRASIL, 2020).

Em todas as fases possuem controle laboratorial para a verificação do estágio da doença e acompanhamento. Estudos demonstram que o sulfato de vincristina tem atuação em todas as fases do tratamento (ABRALE, 2020).

O sulfato de vincristina é um alcaloide presente na planta *Catharanthus roseus* (L.) G.Don, da família das Apocynaceae, planta que tem sua origem em Madagascar, África, podendo ser encontrada em diversos lugares da América Central, América do Norte, América do Sul e Europa. Em suas características é possível notar as folhas e flores com a composição de cinco pétalas de pigmentações diferentes em tons de branco, vermelho e roxas e podendo conter mais de uma cor na mesma flor, com o tamanho pequeno de até 80



centímetros de altura e 5 a 9 centímetros de comprimento e floresce anualmente (CORDEIRO, 2019). A Figura 1 demonstra um exemplar da flor da *C. roseus*.

Figura 1: *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (flor)



Fonte: adaptado de CORDEIRO, 2019.

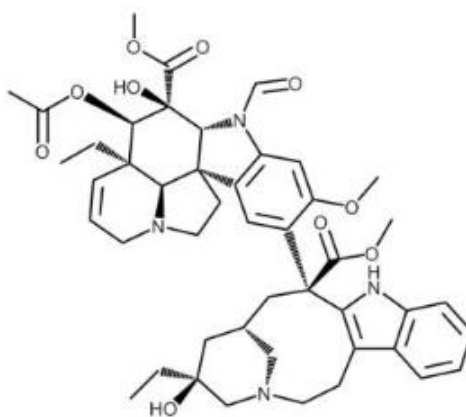
A planta *C. roseus* é usada devido a propriedades farmacológicas presentes em seus compostos estruturais, como os ácidos fenólicos, flavonoides, taninos e alcaloides, sendo os últimos presentes nas partes aéreas da planta, com importância medicinal, no tratamento farmacológico das leucemias (UFSC, 2020).

Os estudos sobre a *C. roseus* se iniciaram nos anos 50 com o médico canadense Dr. Robert Noble, inicialmente para verificar suas propriedades antidiabéticas, porém não havendo diminuição nos níveis glicêmicos essa propriedade não foi comprovada. Entretanto durante estes estudos houve diminuição dos leucócitos no sistema sanguíneo dos animais testados. Com o auxílio do médico inglês Dr. Charles Beer, a equipe realizou o isolamento e purificação de um alcaloide, o sulfato de vimblastina e na mesma época uma indústria farmacêutica americana estudava sobre o alcaloide sulfato de vincristina. Ambos foram aprovados para a utilização como agentes anticancerígenos pela FDA (Food and Drug Administration) em 1963 e 1965, respectivamente (CORDEIRO, 2019).



Os alcaloides são metabolitos secundários, definidos como substâncias orgânicas nitrogenadas presentes em algumas plantas. Possuem em sua constituição carbono, hidrogênio e nitrogênio na maioria das vezes na forma cíclica (CABRAL E PITA, 2015). A Figura 2 apresenta a estrutura química do alcaloide vincristina.

Figura 2: Alcaloide vincristina



Fonte: adaptado de CABRAL e PITA, 2015.

Tanto o sulfato de vimblastina como o sulfato de vincristina são utilizados em oncologia, sendo que o sulfato de vincristina possui indicação para neoplasias como leucemia linfóide aguda, linfoma maligno ou tumor de Wilms, doença de Hodgkin, rhabdomyosarcoma e neuroblastoma, enquanto o sulfato de vimblastina possui indicação para tratamento dos cânceres de mama, rins e testículos (MARQUES, 2015).

O mecanismo de ação do sulfato de vincristina permanece sob estudos clínicos, apresentando ações como: aumento da síntese do AMP cíclico (Adenosina monofosfato), mudança no transporte de cálcio calmodulina dependente, redução da incorporação da uridina na síntese de RNA transportador, bloqueio na incorporação dos fosfolípidos. Seu principal efeito farmacológico comprovado consiste no bloqueio da divisão celular, através de uma ligação específica com as tubulinas, que por sua vez inibem a polimerização dos microtúbulos (ANVISA, 2020).

Os microtúbulos são filamentos organizados em túbulos que formam o centríolo e os centríolos, chamados de tubulinas. Tem a responsabilidade de sustentação e organização do interior celular, realizam o deslocamento de vesículas e organelas, manutenção da morfologia, divisão citoplasmática e nuclear, endocitose e exocitose e deslocamento celular sobre o substrato, permitindo compartilhamento de



vesículas e outros compostos entre as organelas com o meio extracelular. Podem intervir na deposição e organização dos demais elementos do citoesqueleto em casos de associação a membrana plasmática ou dependendo da sua localização no citoplasma celular (ALBERTS, 2017).

O sulfato de vincristina tem como vias de administração as via endovenosa e intravenosa, sendo usado de forma diluída em veículos líquidos e tendo a quantidade administrada no paciente calculada a partir da patologia apresentada, idade do paciente e necessidade da terapia. Os efeitos adversos observados em maior frequência são: alopecia e distúrbios neuromusculares, distúrbios neurológicos e gastrointestinais, hepatotoxicidade, leucopenia, e outros sintomas menos comuns como cardiovasculares e cutâneos (ANVISA, 2020).

Um efeito adverso apresentado por esse medicamento que está diretamente relacionado principalmente a dosagem administrada no paciente é a neuropatia periférica, em que pode atingir cerca de 38% dos pacientes, dependendo de suas comorbidades, tratamento e tempo de exposição (CAPONERO, 2016). A neuropatia periférica acomete os neurônios formadores dos nervos periféricos, comprometendo os sistemas motores fazendo com que eles percam parcialmente a sensibilidade e força muscular, causando alterações de reflexos, atrofia, parestesia. Após os primeiros sintomas apresentados da neurotoxicidade, se for dado continuidade do tratamento, a neuropatia tem chances de se tornar permanentes ou fatais, no entanto se houver descontinuidade no tratamento os sintomas são pausados, não sendo reversíveis, mas contidos. Ainda não há conhecimento de tratamento para os casos mais graves (MANCINI, 2019).

Ao comparar o sulfato de vincristina com outros medicamentos como ciclofosfamida, citarabina, doxorrubicina e L-asparaginase, utilizados com a mesma indicação terapêutica e mecanismo de ação semelhante, sendo que o sulfato de vincristina se destaca por apresentar menor incidência e gravidade nos efeitos adversos durante os estudos clínicos avaliados. A baixa toxicidade apresentada, menor incidência de neuropatia e ausência da supressão da medula óssea, se sobressaem como vantagens. Esses benefícios demonstrados pelo medicamento faz com que o sulfato de vincristina tenha destaque na escolha da quimioterapia, possibilitando o tratamento por um período longo sem danos à saúde do paciente. (ANVISA, 2021).



Esta comparação, ilustrada na Tabela 1, foi realizada através de coleta de dados analíticos extraídos do bulário eletrônico presente no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), analisando os efeitos adversos mais comuns apresentados por cada medicamento selecionado, sendo todos utilizados na terapia da Leucemia Linfóide Aguda e apresentando estudos satisfatórios. O medicamento com maiores índices de efeitos adversos é o L-asparaginase, com cerca de 32,5% a 75%, seguido pela doxorubicina e citarabina correspondendo a  $\geq 10\%$  de incidência e os medicamentos que apresentam menores índices são a ciclofosfamida com  $\geq 1/10$  e a vincristina, que apresenta efeitos adversos relacionados à dosagem do medicamento na terapia (ANVISA, 2021).

Tabela 1: Comparativo entre medicamentos utilizados em oncologia, com seus respectivos mecanismos de ação e efeitos adversos.

Medicamento	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
Ciclofosfamida	Atua impedindo a divisão celular	Esse medicamento possui como efeito adverso comum (incidência de $\geq 1/10$ ) a mielossupressão, podendo causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e anemia; supressão significativa da resposta imune o que torna o paciente mais susceptível a infecções; toxicidade nos sistemas renal, urinaria, cardíaca e pulmonar.
Citarabina	Atua como análogo da deoxicidina, inibindo as enzimas da síntese e do reparo do DNA e inibe a ribonucleotideo redutase	As reações adversas mais comuns (incidência de $\geq 10\%$ ) apresentadas por esse medicamento são a supressão da medula óssea, distúrbios dos sistemas sanguíneos e linfáticos, distúrbios dos sistemas gastrointestinais, hepatobiliares, tecidos musculoesquelético e conjuntivo, como no caso da síndrome da citarabina.
Doxorubicina	Tem interação com a enzima topoisomerase II, remove os danos no DNA causados por quimioterápicos	As reações adversas mais comuns desse medicamento acometem cerca de 10% dos pacientes que utilizam essa terapia, anemia, anorexia, astenia, diarreia, erupção cutânea, estomatite, fadiga, leucopenia, mucosite, náuseas, neutropenia, síndrome mão-pé, trombocitopenia, vômitos.
L-asparaginase	Atua destruindo seletivamente as células leucêmicas	As reações adversas dessa medicação estão relacionadas a





		hipersensibilidade da substância, tendo incidência em 32,5% a 75% dos pacientes que utilizam essa terapia, incluindo erupções cutâneas, urticária, artralgia, dispnéia e anafilaxia aguda.
<b>Vincristina</b>	<b>Atua nas B-tubulinas, inibindo a divisão celular durante a metáfase</b>	As reações adversas desse medicamento estão relacionadas a dosagem do medicamento, sendo as mais comuns a alopecia e os distúrbios neurológicos.

Fonte: adaptado de ANVISA, 2021.

Além dos baixos índices de efeitos adversos, o sulfato de vincristina não apresenta supressão da medula óssea, como no caso da citarabina e da ciclofosfamida. A doxorubicina e L-asparaginase apresentam efeitos adversos comuns como as erupções cutâneas e todos os medicamentos possuem alopecia como efeitos adverso (ANVISA, 2020).

A Organização Americana Pediatric Oncology Group (POG) realizou um estudo sobre tumores cerebrais malignos, onde foram monitoradas 198 crianças com idade inferior a 3 anos de idade, submetidas a quimioterapia pós-operatória por longo prazo. Foi observada incidência de 1,5% de leucemia secundária num nível fatal. O tratamento desses pacientes ocorreu através de ciclos por um período de 2 anos, realizando a administração dos medicamentos ciclofosfamida e sulfato de vincristina, alternando com cisplatina e etoposida. Os resultados dos estudos constataram em 3 crianças, com idade menor que 2 anos, o surgimento da síndrome mielodisplásica, com variação de 2,8 a 7,7 anos do período de latência entre o início da quimioterapia e malignidade secundária (ANVISA, 2021).

Segundo uma revisão integrativa de treze artigos publicados entre os anos de 2011 e 2016 na revista da Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, analisando a toxicidade e efeitos adversos dos medicamentos utilizados na terapia oncológica a partir de estudos, quatro artigos relatam a utilização do sulfato de vincristina em combinação com outros quimioterápicos. Nestes estudos houve a avaliação da neuropatia periférica, evidenciando maiores índices da neurotoxicidade (cerca de 85% dos casos) em casos de pacientes que utilizaram o sulfato de vincristina em doses acima da dose terapêutica recomendada (IUCHNO, CARVALHO, 2019).



Em um estudo de revisão publicado no *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, analisando 27 publicações científicas sobre neuropatia periférica em crianças com câncer, é possível identificar a variação na taxa de prevalência. Um dos estudos apresentou a variação de 30% a 55% nos casos de neurotoxicidade do sulfato de vincristina, utilizando os critérios de neurotoxicidade da OMS (Organização Mundial de Saúde). Outro estudo aponta para a dificuldade do diagnóstico da neuropática periférica induzida pelo sulfato de vincristina, demonstrando a dosagem padrão de 1,5 – 2,0 mg/m<sup>2</sup>, no máximo 2,0 – 2,5 mg/m<sup>2</sup> em crianças e 0,05 – 0,065 mg/kg. Os resultados desta revisão apontam que além das características físico-químicas e administração do medicamento, as condições do paciente também interferem nas avaliações, tais como genética, idade e raça (VAN DE VELDE, et al, 2017).

Um artigo de revisão sobre os aspectos da neuropatia, publicado na revista científica *Quimioterapia e Farmacologia do Câncer*, apresenta 71 estudos voltados para as avaliações clínicas da neuropatia, demonstrando a falta de consistência deles. Entretanto um dos estudos avaliatórios com 321 pacientes infantis com diagnóstico clínico de leucemia linfóide aguda, indica um gene (CEP-72) capaz de codificar a proteína essencial na formação dos microtúbulos, afetando diretamente o mecanismo de ação do sulfato de vincristina, aumentando sua sensibilidade. Os pacientes que apresentam essa variante, sendo 50 dos 321 pacientes do estudo, possuem maior incidência da neurotoxicidade e são atingidos com maior grau de gravidade. Outro estudo apresentado no mesmo artigo de revisão avalia os fatores genéticos dos pacientes analisados. Tendo em vista que das 105 crianças que apresentaram maiores incidências e gravidade da neuropatia, 82% possuem um genótipo CYP3A5 baixo que leva ao aumento da exposição do medicamento, devido a baixa metabolização da substância (MADSEN, 2019).

### 3 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sulfato de vincristina é utilizado em oncologia para neoplasias como leucemia linfóide aguda, linfoma maligno ou tumor de Wilms, doença de Hodgkin, rabdomiossarcoma e neuroblastoma, enquanto o sulfato de vimblastina possui indicação para tratamento dos cânceres de mama, rins e testículos.



A partir dos dados coletados, concluiu-se que a maior vantagem apresentada por esse medicamento é a menor incidência e gravidade de efeitos adversos em comparação com outros medicamentos utilizados em oncologia e ausência da supressão medular, podendo ser utilizada por um longo período sem causar danos à medula óssea. Em relação à neurotoxicidade, discutida em todos os estudos clínicos analisados, foi possível concluir que a incidência está relacionada à dosagem do medicamento e variantes relacionadas aos pacientes que desenvolvem essa patologia.

#### 4 - REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. **Resolução nº 565, de 06 de dezembro de 2012**. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/565.pdf>. Acesso em: 09 mar. 2021.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional do Câncer**. Brasília: INCA, 2020 a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br>. Acesso em: 29 nov. 2020.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Os múltiplos papéis do farmacêutico na atenção oncológica. Instituto Nacional do Câncer**. Brasília – DF: INCA 2021.. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media\\_root/rrc-24-educacao-os-multiplos-papeis-do-farmacutico-na-atencao-oncologica.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media_root/rrc-24-educacao-os-multiplos-papeis-do-farmacutico-na-atencao-oncologica.pdf). Acesso em: 09 mar. 2021
4. ANVISA. **Sulfato de Vincristina**. ACCORD Farmacêutica LTDA. Bulário eletrônico. 28 de janeiro de 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SULFATO%20DE%20VINCISTINA>. Acesso em: 22 fev. 2021.
5. ANVISA. **Sulfato de Vincristina**. Laboratório químico farmacêutico Bergamo LTDA. Bulário eletrônico. 28 de agosto de 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SULFATO%20DE%20VINCISTINA>. Acesso em: 22 fev. 2021.
6. ABRALE. **Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia**. Disponível em: <https://www.abrale.org.br>. Acesso em: 29 nov. 2020.
7. ALBERTS, B. et al.. **Biologia molecular da célula**; tradução: [Ardala Elisa Breda Andrade ... et al.]; revisão técnica: Ardala Elisa Breda Andrade, Cristiano Valim Bizarro, Gaby Renard. – 6. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2017. Acesso em 12 abr. 2021.
8. CABRAL, C.; PITA, J.R. **Ciclo de Exposições: Temas de Saúde, Farmácia e Sociedade. Catálogo: Alcaloides – Relevância na Farmácia e no Medicamento**. Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia, Coimbra, 2015. Disponível em:



[https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio\\_historico\\_farmaceutico/publicacoes/catalogosdeexposicoes/catalogo\\_1exp.pdf](https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio_historico_farmaceutico/publicacoes/catalogosdeexposicoes/catalogo_1exp.pdf). Acesso em: 22 fev. 2021.

9. CORDEIRO, S. Z.. **Catharanthus roseus (L.) G.Don**. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, 11 de dezembro de 2019. Disponível em: <http://www.unirio.br/ccbs/ibio/herbariohuni/catharanthus-roseus-l-g.don>. Acesso em: 12 abr. 2021.

10. IBCC . **Instituto Brasileiro de Controle do Câncer**. Disponível em: <https://ibcc.org.br>. Acesso em: 29 nov. 2020.

11. IUCHNO, C.W.; CARVALHO, G. P.de. **Toxicidade e efeitos adversos decorrente do tratamento quimioterápico antineoplásico em pacientes pediátricos: revisão integrativa**. Ciência e saúde. Jan – mar. 2019. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/about/>. Acesso em: 15 abr. 2021.

12. LOPES, J. J. M. C. C.e **Potencial profilático e terapêutico de plantas e cogumelos em Oncologia - Leucemia e Linfoma**. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e Farmácia Luciano & Matos, 28 de fevereiro de 2019. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/86749>. Acesso em: 2 dez. 2020.

13. MADSEN, M.L., Due, H., Ejkskjær, N. et al. **Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review**. Cancer Chemother Pharmacol 84, 471–485 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03884-5>. Acesso em: 15 abr. 2021.

14. MANCINI, N. **Neuropatia periférica: fique de olho no formigamento**. Revista ABRALE. 21 de junho de 2019. Disponível em: <https://revista.abrale.org.br/neuropatia-periferica-fique-de-olho-no-formigamento/#:~:text=Os%20sintomas%20da%20neuropatia%20perif%C3%A9rica%20podem%20variar%2C%20mas%20os%20mais,de%20pele%2C%20unhas%20e%20pelos>. Acesso em: 4 mar. 2021.

15. MARQUES, J.P; LOPES, G. C.. **Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas**. Revista UNINGÁ Review, Faculdade INGÁ – Maringá/PR, v. 24, n. 1, p. 56-61, 1 set. 2015. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20151006\\_133947.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20151006_133947.pdf). Acesso em: 04 fev. 2021.

16. RANG, H.P; Dale, M.M. Editora Elsevier, 8ª edição, 2016. **Farmacologia Clínica**. Acesso em: 04 fev. 2021

17. UNIVERSIDADE FEDERAL SANTA CATARINA (UFSC). **Horto Didático de plantas medicinais do UH/CCS: Vinca de Madagascar**. 24 de fevereiro de 2020. Disponível em: <https://hortodidatico.ufsc.br/vinca-de-madagascar/>. Acesso em: 12 abr. 2021.



18. VAN DE VELDE, M.E. et al. **Neuropatia periférica induzida pela vincristina em crianças com câncer: uma revisão sistemática.** Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 144, p. 114-130, Junho 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842817301981?via%3Dihub>. Acesso em: 15 abr. 2021.