



Hospital Universitário Júlio Muller – HUJM
Gerência de Ensino e Pesquisa – GEP
Setor de Gestão da Pesquisa e da Inovação Tecnológica em Saúde – SGPITS
Unidade da Gestão da Inovação Tecnológica em Saúde – UGITS
Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – NATS-HUJM

Resposta Técnica – 02/2025

**RECOMENDAÇÃO DO MEDICAMENTO MESNA PARA PREVENÇÃO DE CISTITE
HEMORRÁGICA DECORRENTE DA TOXICIDADE POR AGENTES
QUIMIOTERÁPICOS**

CUIABÁ
MARÇO/2025



Hospital Universitário Júlio Muller – HUJM
Gerência de Ensino e Pesquisa – GEP
Setor de Gestão da Pesquisa e da Inovação Tecnológica em Saúde – SGPITS
Unidade da Gestão da Inovação Tecnológica em Saúde – UGITS
Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – NATS-HUJM

Resposta Técnica – 02/2025

TÍTULO: Recomendação do medicamento Mesna para prevenção de cistite hemorrágica decorrente da toxicidade por agentes quimioterápicos

Solicitante: Ana Caroline de Lara
Unidade: Unidade da Criança e do Adolescente
Processo SEI nº: 23532.008750/2024-01

Data: 21/03/2025

AUTORES: DANIELY CRISTINA BEJO DA SILVA, HELDER CASSIO DE OLIVEIRA, JÉSSICA WEIS BONFANTI, LETÍCIA ROSSETTO DA SILVA CAVALCANTE.

CUIABÁ
MARÇO/2025



Declaração de Conflito de Interesses

Nenhum dos autores desta resposta técnica recebe qualquer patrocínio, gratificação ou favorecimento da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito. Os autores desta resposta técnica são membros do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Universitário Júlio Müller - NATS-HUJM.

1. Demanda

A solicitação trata-se da incorporação do medicamento Mesna para prevenção da cistite hemorrágica decorrente da toxicidade causada pelo uso do agente quimioterápico ciclofosfamida.

2. Contexto

A Cistite hemorrágica (HC) é uma cistite estéril que é caracterizada por hematúria macroscópica. É mais comum em pacientes tratados com ifosfamida e ciclofosfamida em altas doses no contexto de sarcoma ósseo e de tecido mole e transplante de células hematopoiéticas, ou como uma toxicidade tardia da radioterapia pélvica quando a bexiga está dentro do campo de tratamento de radiação (1).

Vários agentes quimioterápicos podem causar cistite não hemorrágica ou hemorrágica, incluindo ifosfamida, ciclofosfamida, bussulfano, doxorubicina, dacarbazina, fludarabina e cabazitaxel. A HC é mais frequentemente descrita em pacientes que recebem os agentes alquilantes de oxazafosforina: ifosfamida e ciclofosfamida (2,3).

Ifosfamida e ciclofosfamida são aprovadas para uso em uma variedade de tumores malignos, tanto em crianças quanto em adultos. A ciclofosfamida também é usada como um componente de regimes de condicionamento antes do transplante de células hematopoiéticas e como um imunossupressor em uma variedade de condições reumatológicas (doenças autoimunes e vasculite), nefrológicas (síndrome nefrótica), dermatológicas (pênfigo refratário) e neurológicas (esclerose múltipla) (1).

No âmbito do sistema único de saúde brasileiro, o uso da ciclofosfamida como imunossupressor é recomendado pelos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas das seguintes doenças (4-11):

- Dermatomiosite e Polimiosite (4)
- Anemia Hemolítica Autoimune (5)
- Esclerose Sistêmica (6)
- Lúpus Eritematoso Sistêmico (7)

- Púrpura Trombocitopênica Idiopática (8)
- Síndrome da Falência Medular (9)
- Síndrome Nefrótica Primária em Adultos (10)
- Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes (11)

A terapia com ciclofosfamida e ifosfamida está associada à HC devido à toxicidade que o metabólito acroleína causa na bexiga. Durante o metabolismo hepático da ciclofosfamida e da ifosfamida, a acroleína é gerada, filtrada pelos rins e concentrada na bexiga. Este metabólito tóxico pode aparecer na urina por até 24 horas após a administração do agente quimioterápico (12,13).

Dessa forma, a HC é uma resposta inflamatória complexa induzida pela presença de acroleína na bexiga, com subsequente ativação de células imunocompetentes e liberação de agentes pró-inflamatórios (14,15). A acroleína é um aldeído reativo e insaturado que causa morte celular por meio da regulação positiva de espécies reativas de oxigênio e produção de óxido nítrico (16,17). Tanto as espécies reativas de oxigênio quanto o óxido nítrico desencadeiam reações que resultam na produção de citocinas pró-inflamatórias. O resultado final é a supressão da produção de proteínas e danos à integridade do urotélio, com evidências morfológicas e histológicas de inchaço, sangramento e ulceração da mucosa da bexiga (18,19).

O risco de CH em pacientes recebendo ciclofosfamida para doenças reumatológicas aumenta com a administração de altas doses cumulativas. Portanto, o risco é maior com administração oral diária contínua em comparação com regimes de dosagem intravenosa intermitente (20). Em três grandes estudos de corte de pacientes com Granulomatose de Wegener que foram expostos a altas doses cumulativas de ciclofosfamida (50 a 100g), a incidência de cistite hemorrágica variou de 12 a 41% (21-23). Em contraste, poucos casos de CH foram relatados em ensaios clínicos e relatos de casos de pacientes tratados com ciclofosfamida intravenosa intermitente para doenças reumáticas (20). Um estudo retrospectivo com mais de 1000 pacientes tratados com ciclofosfamida (dose média de 9g, com intervalo de 1,5 a 180g) para doença autoimune e vasculite, a ciclofosfamida foi administrada exclusivamente por via intravenosa em 91%, exclusivamente por via oral em 5% e por ambas

as vias em 4% dos pacientes. Neste estudo, a CH foi associada à dose cumulativa de ciclofosfamida (razão de risco de 1,24 para cada incremento de 10g do medicamento, IC95% de 1,12-1,38). No entanto, afetou apenas 17 pacientes (1,7%), e essa incidência foi semelhante em pacientes tratados com e sem mesna (24).

3. Descrição da tecnologia

O medicamento Mesna (sulfonato de sódio 2-mercaptoetano) é um composto tiol que inativa a acroleína na urina para minimizar o risco de toxicidade da bexiga por agentes alquilantes como a ciclofosfamida. O Mesna demonstrou ser um agente uroprotetor eficaz em ensaios randomizados conduzidos em pacientes com câncer que receberam ifosfamida e ciclofosfamida em altas doses (25-29).

O mecanismo de ação do Mesna consiste na sua oxidação para um dissulfeto inativo estável (dimesna) no sangue, que, por sua vez, é reduzido no rim novamente à mesna, fornecendo um grupo tiol livre que se liga e inativa a acroleína, o metabólito urotóxico da ifosfamida e da ciclofosfamida. Dessa forma, o composto tioéter inerte produzido no rim é excretado pela urina. A meia-vida sérica do Mesna é de 90 minutos, enquanto a ciclofosfamida e a ifosfamida têm meias-vidas de seis e sete horas, respectivamente. Como resultado, doses múltiplas são necessárias. O Mesna deve estar presente na bexiga no momento da administração da quimioterapia para ser eficaz (30).

O Mesna pode ser administrado por via endovenosa (contínua ou em bolus), subcutânea (contínua) ou oral. A posologia varia dependendo do agente quimioterápico utilizado e do regime de administração. Para doses de ifosfamida menores de 2,5 g/m² por dia ou altas doses de ciclofosfamida, a dose usual de Mesna é de 60% da dose diária total do agente alquilante, dividida em três administrações: antes da infusão, 4 horas após e 8 horas após a infusão do quimioterápico (32). Em regimes de ciclofosfamida intermitente (pulsoterapia), o Mesna também pode ser utilizado como uroprotetor. Uma dose endovenosa de 20% da dose de ciclofosfamida pode ser utilizada em duas administrações: 15 a 30 minutos antes da infusão de ciclofosfamida e várias horas após a sua infusão. Essa abordagem é reservada para pacientes com risco de desidratação ou esvaziamento inadequado da bexiga (33).

Há uma falta de evidências diretas para apoiar a eficácia do Mesna para prevenir cistite hemorrágica em pacientes recebendo ciclofosfamida para doenças reumáticas e os padrões de prática variam. Um estudo retrospectivo com mais de 1000 pacientes tratados com ciclofosfamida para doenças reumáticas encontrou uma taxa de incidência semelhante de 1 a 2% de cistite hemorrágica em grupos de pacientes tratados concomitantemente com ou sem Mesna (24). No entanto, ensaios randomizados demonstraram a eficácia do Mesna na redução do risco de lesão da bexiga em pacientes com câncer recebendo ciclofosfamida em altas doses e outros agentes alquilantes (25-27). Como não é possível identificar prospectivamente os pacientes que necessitarão de tratamentos repetidos com ciclofosfamida e, conseqüentemente, terão uma alta exposição cumulativa ao medicamento, muitas vezes o uso do Mesna é favorecido com base em seu perfil de segurança favorável e efeito potencialmente protetor (33).

As reações adversas pelo uso de Mesna, em menos de 1% pós-comercialização e/ou relatos de casos, incluem: anafilaxia, eritema no local da injeção, reação de hipersensibilidade, hipertensão, hipotensão, aumento das transaminases séricas, aumento do segmento ST no eletrocardiograma, dor nos membros, mal-estar, mialgia, dor no local da injeção, taquicardia, taquipneia, trombocitopenia (33).

No âmbito do sistema único de saúde brasileiro, o medicamento Mesna não faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), porém, a sua utilização para prevenção da cistite hemorrágica é recomendada nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas das seguintes doenças:

- Dermatomiosite e Polimiosite (4)
- Esclerose Sistêmica (6)
- Lúpus Eritematoso Sistêmico (7)
- Síndrome Nefrótica Primária em Adultos (10)

As recomendações baseiam-se na administração de Mesna por via endovenosa ou oral (1mg para cada 1mg de ciclofosfamida), sendo sua dose dividida em três vezes: 30 minutos antes da

infusão, 30 minutos após a infusão e 4 horas após o término da infusão (4,6,10). No caso do PCDT de Lúpus Eritematoso Sistêmico é recomendado que a dose seja dividida em quatro vezes, sendo a última 6 horas após o término da infusão de ciclofosfamida (10).

Atualmente, o medicamento Mesna possui três registros ativos na ANVISA na sua forma farmacêutica de solução injetável, conforme apresentado na figura 1 abaixo:

Figura 1. Informações regulatórias sobre o medicamento MESNA.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Resultado da Consulta de Produtos									
Nome do Produto	Complemento da Marca	Tipo de Regularização	Princípio Ativo ou Descrição do Medicamento Notificado	Número da Regularização	Número do Processo	Empresa Detentora da Regularização	Situação da Regularização	Vencimento da Regularização	
<input type="checkbox"/>	MESNA		REGISTRADO	MESNA	116370070	25351.212950/2008-91	BLAU FARMACÉUTICA S.A. - 58.430.828/0001-60	Ativo	12/2028
<input type="checkbox"/>	MESNA		REGISTRADO	MESNA	100430800	25351.165515/2002-75	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Ativo	08/2027
<input type="checkbox"/>	MESNA		REGISTRADO	MESNA	100410175	25351.935798/2020-13	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA - 49.324.221/0001-04	Ativo	10/2025
<input type="checkbox"/>	MESNA		REGISTRADO	MESNA	114020072	25351.343736/2009-16	NOVAFARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA	Inativo	10/2025

Fonte: ANVISA (36).

As informações econômicas encontradas estão sintetizadas no quadro 1 abaixo:

Quadro 1. Informações econômicas sobre o medicamento MESNA.

Concentração	Apresentação	Preço médio unitário ^a
400 mg	comprimido	R\$ 11,97
100 mg/ml	solução injetável – ampola 4 ml	R\$ 9,52
100 mg/ml	solução injetável – ampola 2 ml	Sem compra pela EBSERH no último ano

^aMédia de preço unitário das compras realizadas pela EBSERH no último ano.

Fonte: Painel de preços (37).

4. Recomendações

O medicamento Mesna é utilizado para a prevenção da cistite hemorrágica decorrente da utilização de agente quimioterápico ciclofosfamida. Embora haja escassez de estudos que forneçam evidências diretas para corroborar a eficácia do Mesna na prevenção da cistite hemorrágica em pacientes submetidos à ciclofosfamida para o tratamento de doenças reumáticas, protocolos e diretrizes do Ministério da Saúde recomendam a sua utilização, considerando o potencial benefício para pacientes em uso de ciclofosfamida em determinadas condições clínicas.

Dessa forma, recomendamos a tecnologia, conforme indicado nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas das seguintes doenças: Dermatomiosite e Polimiosite, Esclerose Sistêmica, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Síndrome Nefrótica Primária em Adultos.

REFERÊNCIAS

1. Linder BJ, Chao NJ, Gounder MM. Chemotherapy and radiation-related hemorrhagic cystitis in cancer patients [Internet]. In: UpToDate. Waltham (MA): Wolters Kluwer;



[citado 2025 fev. 20]. Disponível em:

<https://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-and-radiation-related-hemorrhagic-cystitis-in-cancer-patients>.

2. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer*. [Internet]. 2007 Set. 15[citado 2025 fev. 20];110(6):1376-84. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.22904>.
3. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oncologist* [Internet]. 2017 Jun.[citado 2025 fev. 20];22(6):609-19. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0319>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1692, de 22 de novembro de 2016. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da dermatomiosite e polimiosite [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016[citado 2025 fev. 10]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/d/dermatomiosite-e-polimiosite/view>.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da anemia hemolítica autoimune [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018 nov.[citado 2025 fev. 10]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_anemia_hemolitica_autoimune_2018.pdf.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da esclerose sistêmica [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 ago.[citado 2025 fev. 10]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220926_pcdt_esclerose_sistemica.pdf.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do lúpus eritematoso sistêmico [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 nov.[citado 2025 fev. 10]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20221109_pcdt_lupus.pdf.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da púrpura trombocitopênica idiopática [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019 jul.[citado 2025 fev. 10]. Disponível em:



- https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_purpuratrombocitopenicaidiopatica.pdf.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da síndrome de falência medular [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 nov.[citado 2025 fev 10]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20221109_pcdt_sindrome_falencias_medulares.pdf.
 10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da síndrome nefrótica primária em adultos [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 abr.[citado 2025 fev. 10]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_sindromenefroticprimariaadulto-1.pdf.
 11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018 jan.[citado 2025 fev. 10]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_sindromenefroticprimaria_criancasadolescentes-1.pdf.
 12. Vogelzang NJ. Nephrotoxicity from chemotherapy: prevention and management. *Oncology (Williston Park)*. 1991;5(2):97-102.
 13. Ettinger LJ, Gaynon PS, Krailo MD, Ashton BJ, Vietti TJ, Hammond GD, et al. A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer*. 1994 Mar.1;73(5):1297-301.
 14. Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis*. 1986 Oct;8(5):368-79.
 15. McDonald BR, Kirmani S, Vasquez M, Mehta RL. Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med [Internet]*. 1991 mar. [citado 2025 fev.10];90(3):386-90. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)80022-E](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)80022-E).
 16. Tscherning C, Rubie H, Chancholle A, Claeysens S, Robert A, Fabre J, et al. Recurrent renal salt wasting in a child treated with carboplatin and etoposide. *Cancer*. 1994 abr. 1;73(7):1761-5.



17. Welborn J, Meyers FJ, O'Grady LF. Renal salt wasting and carboplatinum. Case Rep Ann Intern Med [Internet]. 1988 abr.[citado 2025 fev. 20];108(4):640. Disponível em: https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-4-640_1.
18. Lévi F, Metzger G, Massari C, Milano G. Oxaliplatin: pharmacokinetics and chronopharmacological aspects. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2000[citado 2025 fev. 20];38(1):1-21. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003088-200038010-00001>.
19. Pinotti G, Martinelli B. A case of acute tubular necrosis due to oxaliplatin. Ann Oncol 2002[citado 2025 fev. 20];13(12):1951. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf311>.
20. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. Arthritis Rheum 2010[citado 2025 fev. 20]; 62(1):9-21. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/art.25061>.
21. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, De Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum 2000[citado 2025 fev. 20]; 43(5):1021-32. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200005\)43:5%3C1021::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200005)43:5%3C1021::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-J).
22. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 1996[citado 2025 fev. 20]; 124(5):477. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-5-199603010-00003>.
23. Stillwell TJ, Benson Jr RC, DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1988[citado 2025 fev. 20]; 31(4):465-70. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/art.1780310402>.
24. Yilmaz N, Emmungil H, Gucenmez S, Ozen G, Yildiz F, Balkarli A, et al. Incidence of Cyclophosphamide-induced Urotoxicity and Protective Effect of Mesna in Rheumatic Diseases. J Rheumatol 2015[citado 2025 fev. 20]; 42(9):1661-6. Disponível em: [10.3899/jrheum.150065](https://doi.org/10.3899/jrheum.150065).
25. Sakurai M, Saijo N, Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, et al. The protective effect of 2-mercapto-ethane sulfonate (MESNA) on hemorrhagic cystitis induced by high-dose ifosfamide treatment tested by a randomized crossover trial. Jpn J Clin Oncol 1986 jun. [citado 2025 fev. 20]; 16(2):153-6. Disponível em: [10.1093/oxfordjournals.jjco.a039132](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jjco.a039132).



26. Fukuoka M, Negoro S, Masuda N, Furuse K, Kawahara M, Kodama N, et al. Placebo-controlled double-blind comparative study on the preventive efficacy of mesna against ifosfamide-induced urinary disorders. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991[citado 2025 fev. 20]; 117(5):473-8. Disponível em: [10.1007/BF01612769](https://doi.org/10.1007/BF01612769).
27. Vose JM, Reed EC, Pippert GC, Anderson JR, Bierman PJ, Kessinger A, et al. Mesna compared with continuous bladder irrigation as uroprotection during high-dose chemotherapy and transplantation: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993[citado 2025 fev. 20]; 11(7):1306-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.7.1306>.
28. Bryant BM, Jarman M, Ford HT, Smith IE. Prevention of isophosphamide-induced urothelial toxicity with 2-mercaptoethane sulphonate sodium (mesnum) in patients with advanced carcinoma. *Lancet* 1980[citado 2025 fev. 20]; 316(8196):657-9. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)92703-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)92703-8).
29. Scheef W, Klein HO, Brock N, Burkert H, Günther U, Hoefler-Janker H, Mitrenga D, et al. Controlled clinical studies with an antidote against the urotoxicity of oxazaphosphorines: preliminary results. *Cancer Treat Rep* 1979 mar.; 63(3):501-5.
30. Brock N, Pohl J. The development of mesna for regional detoxification. *Cancer Treat Rev* 1983[citado 2025 fev. 20]; 10(supl 1):33-40. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0305-7372\(83\)80005-X](https://doi.org/10.1016/S0305-7372(83)80005-X).
31. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Continuous subcutaneous administration of mesna to prevent ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis. *Semin Oncol* 1996 Jun;23(3 supl 6):97-8.
32. Siu LL, Moore MJ. Use of mesna to prevent ifosfamide-induced urotoxicity. *Support Care Cancer* 1998 mar.[citado 2025 fev. 20];6(2):144-54. Disponível em: [10.1007/s005200050149](https://doi.org/10.1007/s005200050149).
33. McCune J, Clowse MB. Cyclophosphamide in rheumatic diseases: general principles of use and toxicity [Internet]. In: UpToDate. Waltham (MA): Wolters Kluwer; [citado 2025 fev. 20]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cyclophosphamide-in-rheumatic-diseases-general-principles-of-use-and-toxicity>.
34. Wolters Kluwer. Mesna: drug information [Internet]. In: UpToDate. Waltham (MA): Wolters Kluwer; [citado 2025 mar. 15]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/mesna-drug-information>.



35. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de medicamentos: Mesna [Internet]. Brasília (DF): Anvisa; [citado 2025 mar. 15]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=mesna>.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde: painel de consulta [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; [citado 2025 mar. 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos/painel>.