



REVISÃO DE LITERATURA
ONCOLOGIA VETERINÁRIA

USO DA VINOELBINA COMO AGENTE QUIMIOTERÁPICO EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE LITERATURA

Use of vinorelbine as a chemotherapy agent in dogs and cats: literature review

Mariana P.C. da Silva^{1*}, Andriago B. De Nardi², Nazilton de Paula R. Filho³

[1*] Mestranda em Cirurgia Veterinária UNESP/FCAV Jaboticabal, São Paulo, Brasil. E-mail: marianapalmacs@gmail.com

[2] Professor Doutor do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da UNESP, Campus Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

[3] Professor Doutor do Departamento de Cirurgia Veterinária da UENP Bandeirantes, Paraná, Brasil.

RESUMO

Atualmente há um aumento significativo no número de pacientes oncológicos na rotina clínica e cirúrgica de animais de companhia. Conseqüentemente a busca por terapias que tragam uma maior qualidade de vida e aumento na expectativa de vida também estão aumentando, sendo assim o uso de fármacos quimioterápicos na Medicina Veterinária está sendo cada vez mais utilizado no tratamento de neoplasias. Contudo o número de pacientes que não apresentam uma boa resposta ao tratamento quimioterápico e até mesmo uma resistência à quimioterapia antineoplásica são consideráveis. O objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre o uso da vinorelbina nos animais de companhia, com o intuito de servir como base para o seu uso em cães e gatos. A vinorelbina é um fármaco que apresenta uma boa eficácia em carcinomas pulmonares e de mama em seres humanos. Já na oncologia veterinária é um fármaco promissor, apresentando resultados satisfatórios principalmente em carcinomas pulmonares. Entretanto este fármaco ainda é subutilizado na oncologia veterinária e novas pesquisas podem ser realizadas na área em busca de uma maior eficácia no tratamento de pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Agentes antimicrotubulares, Alcaloides da vinca, Caninos, Quimioterapia antineoplásica.

ABSTRACT

The number of cancer patients has been showing a significant increase in the clinical and surgical routine of companion animals. Consequently, the search for therapies that bring a higher quality of life and increase in life expectancy are also increasing, so the use of chemotherapeutic drugs in Veterinary Medicine is being increasingly used in the treatment of neoplasias. However, the number of patients who do not show a good response and even resistance to antineoplastic chemotherapy are considerable. The objective of this work is to review the literature on the use of vinorelbine in companion animals, with the intention to serve as a basis for their use in dogs and cats. Vinorelbine is a drug that has good efficacy in lung and breast carcinomas in humans. In veterinary oncology, it is a promising drug, presenting satisfactory results mainly in lung carcinomas. However, this drug is still underutilized in veterinary oncology and new research can be carried out in the area in search of greater efficacy in the treatment of cancer patients.

Key-words: Alkaloids of vinca. Antimicrotubular agents. Antineoplastic chemotherapy. Canines.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente a oncologia é considerada uma importante área na Medicina Veterinária, devido a alta prevalência de câncer em cães e gatos (DE NARDI *et al.* 2002). Estima-se que as neoplasias constituem importante causa de óbito em animais de companhia, de acordo com um estudo realizado na Dinamarca, a principal causa de óbito nos animais de companhia são as neoplasias, cerca de 14,5%, perdendo apenas para o óbito por idade avançada, cerca de 20,8% (YAZBEK, 2008). Já demais estudos revelaram que 45% dos cães com idade avançada, com 10 anos ou mais chegam ao óbito decorrente de complicações causadas pelas neoplasias (WHITHROW e MACEWEN, 2007).

Uma das principais causas deste aumento na prevalência de cães e gatos com neoplasias é a maior longevidade, outros fatores como a nutrição com dietas balanceadas, as vacinações prevenindo doenças infectocontagiosas, métodos de diagnósticos mais precisos e protocolos terapêuticos cada vez mais específicos, contribuem para o aumento na idade desses animais (DE NARDI *et al.* 2002; REIF, 2007).

Sendo assim a busca por uma melhor resposta terapêutica em pacientes com neoplasias, maior longevidade e qualidade de vida, está aumentando cada vez mais na Medicina Veterinária (BILLER *et al.* 2016; DE NARDI *et al.* 2002). Diversas modalidades terapêuticas estão sendo utilizadas, de acordo com De Nardi *et al.* (2002) quando são realizados procedimentos cirúrgicos associados ou não a quimioterapia antineoplásica, pode-se proporcionar bons resultados, como bom controle de alguns tumores ou até mesmo a cura do paciente, ocasionando aumento na sobrevida. A radioterapia, eletroquimioterapia, crioterapia e a imunoterapia também constituem opções de tratamento na oncologia veterinária (BILLER *et al.* 2016).

Pacientes oncológicos com tumores que não podem ser submetidos à cirurgia, radioterapia ou que não apresentam uma boa resposta a estas modalidades de tratamento, devem ser submetidos à quimioterapia antineoplásica, promovendo, em alguns casos, o controle da progressão da doença e de recidivas (DE NARDI *et al.* 2016).

Um dos agentes quimioterápicos utilizado no tratamento de tumores malignos em cães e gatos, e que se nota bons resultados é a vinorelbina, fármaco que ainda é subutilizado na Medicina Veterinária (WOUDA *et al.* 2015). Sendo assim, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre o uso da vinorelbina nos animais de companhia, abordando aspectos de seu mecanismo de ação, farmacologia, metabolismo, toxicidade, mecanismo de resistência, dosagem, indicações e resultados obtidos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Princípios básicos da quimioterapia antineoplásica

A quimioterapia antineoplásica tem como objetivo destruir ou interromper a proliferação de células neoplásicas. Para a realização desta modalidade terapêutica, o fármaco deve ser administrado por via sistêmica ou local, mas a ação destes fármacos citotóxicos não é seletiva, acomete também células normais, não somente as tumorais, desencadeando diversos efeitos indesejados (BONASSA *et al.* 2005; DE NARDI *et al.* 2016).

Para um melhor resultado com a realização da quimioterapia, ou seja, uma maior destruição das células tumorais, os fármacos devem ser administrados na sua dose máxima tolerada (DMT), ou seja, maior dose possível sem que haja efeitos colaterais inaceitáveis ou irreversíveis (CHUN *et al.* 2007).

A dose de cada quimioterápico deve ser ajustada de acordo com o estado do paciente, ao estádio da doença e até mesmo a uma possível disfunção orgânica que o animal pode possuir concomitantemente a neoplasia. O intervalo entre as administrações dos quimioterápicos devem ser definidas de acordo com a toxicidade que será causada nos tecidos normais, como na medula óssea e na mucosa do trato gastrointestinal (DE NARDI *et al.* 2016; GALANO *et al.* 2011).

2.2 Modalidades quimioterápicas

A quimioterapia pode ser dividida em três principais modalidades: quimioterapia neoadjuvante a qual é feita de forma pré-operatória; quimioterapia adjuvante que é realizada após a remoção por meio de procedimento cirúrgico e/ou de outras terapias e a quimioterapia paliativa normalmente utilizada em casos de neoplasias mais avançadas em que não há mais a possibilidade de cura (RODASKI *et al.* 2009). A quimioterapia curativa é utilizada principalmente em algumas neoplasias, como no tumor venéreo transmissível. A poliquimioterapia, terapia de indução, terapia de manutenção, terapia de consolidação e terapia de resgate também vem sendo utilizadas na Medicina Veterinária (DE NARDI *et al.* 2016).

2.3 Indicação e efeitos colaterais

A indicação da quimioterapia deve ser realizada após uma avaliação minuciosa da condição física, avaliação hematológica, função bioquímica, das limitações de cada paciente, diagnóstico da neoplasia, sem deixar de levar em consideração a toxicidade de cada agente, para estabelecer o protocolo mais adequado e evitar que os efeitos citotóxicos dos fármacos coloquem em risco a vida do paciente (BILLER *et al.* 2016).

Após a realização da quimioterapia, ocorre o “nadir” que é período de menor contagem leucocitária, onde se pode observar alterações clínicas como febre,

náuseas, êmese e diarreia, sendo assim, possível avaliar a tolerância de cada animal frente a cada quimioterápico (BONASSA e MOLINA, 2012a; DE NARDI *et al.* 2016).

Os pacientes na Medicina Veterinária, em geral, toleram muito bem essa modalidade terapêutica, sendo que as taxas de hospitalização e mortalidade são muito baixas, 5% e 1%, respectivamente, que estão ligadas diretamente à toxicidade desses fármacos (BRODEN *et al.*, 2003). De acordo com um estudo realizado com 91 proprietários de cães e gatos que estavam em tratamento quimioterápico, os benefícios trazidos pela quimioterapia eram maiores que os efeitos colaterais induzidos pelos fármacos (BRODEN *et al.*, 2003; DE NARDI *et al.* 2016).

2.4 Grupos de quimioterápicos antineoplásicos

Existem diversos grupos de quimioterápicos: agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucila, melfalano, lomustina, dacarbazina, procarbazona), agentes platinados (cisplatina, carboplatina), agentes antimetabólicos (metotrexato, citarabina, gencitabina, 5-fluoracila), agentes antimicrotubulares (sulfato de vincristina, vimblastina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel), antibióticos antitumorais (doxorubicina, epirubicina, dactinomicina, idarrubicina, mitoxantrona), hormônios, anti-inflamatórios esteroidais (prednisona), enzimas (L-asparaginase) e diversos (hidroxiureia, piroxicam) (BILLER *et al.* 2016; DE NARDI *et al.* 2016).

2.5 Toxicidade

Os efeitos colaterais derivados da aplicação de agentes quimioterápicos podem ser divididos em toxicidades agudas (durante a aplicação ou dentro de 24 a 48 horas após a sessão), toxicidades tardias (variam de 2 a 14 dias após a aplicação do fármaco) ou toxicidade crônica/cumulativa (semanas, meses ou anos após a aplicação do fármaco) (DE NARDI *et al.* 2016).

2.6 Manejo dos quimioterápicos

O Médico Veterinário possui o papel de conscientizar os proprietários dos pacientes oncológicos em relação ao manejo domiciliar e a todos os riscos que podem ser submetidos pela manipulação de quimioterápicos e/ou dos excrementos dos animais, pois a maioria dos fármacos são excretados pelas fezes ou pela urina após um determinado tempo de sua administração, principalmente nas primeiras 48 horas (DE NARDI *et al.* 2016; MAFRA *et al.* 2014).

Durante a manipulação de qualquer quimioterápico é necessário a utilização de materiais apropriados como: avental de tecido semipermeável ou impermeável de mangas longas com punho e descartável; máscara de proteção com carvão ativado descartável; luvas de látex ou polipropileno, duplas, descartáveis; gorro descartável e óculos de proteção com bloqueio lateral (MAFRA *et al.* 2014).

A quimioterapia antineoplásica pode causar

desde efeitos simples, como cefaleia, vertigens, tonturas, vômitos, alopecia e hiperpigmentação cutânea, até os mais graves e complexos como: carcinogênese, efeitos mutagênicos e teratogênicos tanto no paciente, quanto no operador (MARTINS *et al.* 2004). De acordo com o trabalho de Sessink *et al.* (1995) as pessoas que trabalham na área, tem mais chances de desenvolver neoplasias, devido a manipulação de fármacos quimioterápicos (BONASSA *et al.* 2005).

O descarte do material utilizado (equipo, agulhas, seringas, luvas, papéis absorventes, frascos vazios e doses não utilizadas) deve ser feito de maneira correta, embalado e identificado como lixo tóxico e encaminhado para incineração (BONASSA *et al.* 2005).

2.7 Agentes antimicrotubulares

Na Medicina Veterinária, os agentes antimicrotubulares vem sendo cada vez mais utilizados na rotina clínica oncológica, sendo subdivididos em dois grandes grupos:

- Taxanos (paclitaxel e docetaxel): agem através da estabilização de microtúbulos contra a despolimerização e, portanto, inibem a dinâmica de reorganização necessária para a realização de funções celulares. Esta alteração na função dos microtúbulos provoca uma organização anormal de microtúbulos de fuso envolvidos na segregação cromossômica durante a mitose (BELOTTI *et al.* 1996; GUSTAFSON e PAGE, 2013). Tanto o paclitaxel quanto o docetaxel são rapidamente distribuídos por todo o corpo e eliminados lentamente principalmente pelo metabolismo hepático e excreção biliar. A eliminação renal é de 10% ou menos para ambos os compostos. A diarreia e a neutropenia são as principais toxicidades específicas dos taxanos, limitantes da dose recomendada (ARAÚJO *et al.* 2014).

- Derivados de vinca (sulfato de vincristina, sulfato de vimblastina, vindesina, vinorelbina). Esses agentes se ligam a um local distinto na tubulina e inibem o conjunto de microtúbulos, levando a ruptura no aparelho do fuso mitótico, resultando em parada em metáfase. O tempo de exposição e a concentração parecem ser variáveis importantes na determinação da citotoxicidade (GUSTAFSON e PAGE, 2013; LOBERT *et al.* 1996). A vindesina é um análogo semissintético da vincristina ainda pouco difundido (DE NARDI *et al.* 2016). Já a vinorelbina é um agente semissintético derivado da vimblastina que difere da mesma, devido uma substituição no anel de catarantina, o que torna o fármaco mais lipossolúvel do que os alcaloides da vinca mais antigos (BUDMAN, 1997).

3 VINOURELBINA

A vinorelbina ou nor-5'-anidrovimblastina (Navelbina®) é um alcalóide de vinca semissintético, criado em torno de 1979 com o intuito de apresentar maior atividade terapêutica e menos efeitos tóxicos que os demais alcaloides da vinca. Possui um amplo espectro de atividades antitumorais, sendo

especialmente ativo no câncer de mama e carcinoma de pulmão de células não pequenas e metastáticas avançadas em seres humanos (GREGORY e SMITH, 2000; MANGENEY, 1979).

Na Medicina humana, este fármaco também tem sido utilizado como componente de protocolos quimioterápicos principalmente em carcinomas de próstata, leucemia, mieloma, colon, melanoma, CNS).câncer de cólon, melanoma, neoplasias de sistema nervoso central (SNC), câncer de ovário, cânceres esofágicos, carcinoma de células escamosas, mesotelioma, linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin (DE NARDI *et al.* 2016; GREGORY e SMITH, 2000). Trata-se de um composto altamente lipofílico que é rapidamente distribuído para tecidos periféricos do corpo (ZHANG *et al.* 2008).

3.1 Mecanismo de ação

Vinorelbine is a mitotic spindle poison that impairs chromosomalOs derivados da vinca são fármacos extraídos da planta pervinca (*Vinca rósea* linn), eles promovem a inibição da mitose ou de agentes mitóticos ao se ligarem às tubulinas, que são proteínas responsáveis pela construção do microtúbulo system which appears during cell division. sistema de microtúbulos que surge durante a divisão celular, sendo assim, a vinorelbina atua na subunidade da proteína básica dos microtúbulos, inibindo a sua polimerização (PRABHU e RAJESWARI, 2017). Promove então a interrupção da divisão celular na metáfase, são fármacos fase M-específicos (DE NARDI *et al.* 2016; GREGORY e SMITH, 2000).

A vinorelbina possui uma menor atividade em microtúbulos axonais em relação aos demais alcalóides da vinca, sendo assim, uma menor neurotoxicidade (BUDMAN, 1997; CURRAN e PLOSKER, 2002). Além da inibição da mitose, a vinorelbina também pode alterar o metabolismo de aminoácidos e proteínas, metabolismo de AMPc, metabolismo de glutathione, atividade de ATPase de transporte de cálcio dependente de calmodulina, respiração celular, biossíntese de ácido nucleico ou biossíntese de lipídios (GALANO *et al.* 2011).

3.2 Farmacocinética

Uma dosagem de 0,4 mg/kg IV foi utilizada em um estudo farmacocinético em cães normais em que a vinorelbina apresentou uma meia-vida de 34,5 horas e 90% do fármaco estava ligado a proteínas. A vinorelbina pode ser caracterizada como um fármaco de alta depuração (1,20 L/h/kg) e grande volume de distribuição (49,6 L/kg) em cães (KOBAYASHI *et al.* 1993).

Em ratos, as concentrações de radioatividade na maioria dos tecidos excederam as do plasma e, após 0,5 horas da administração, apresentaram maior presença nas glândulas supra-renais, tireóide, pituitária, pulmão, conteúdo do intestino delgado e rins. O pulmão é um alvo para a ação da droga. As concentrações de radioatividade no cérebro foram mais baixas. Em ratas grávidas, a transferência placentária de radioatividade

foi baixa, menos de 1% da dose. As concentrações no tecido mamário, outro alvo para a ação da droga, excederam as do plasma (KOBAYASHI *et al.* 1993).

Em pacientes humanos com NSCLC (non-small cell lung câncer, Câncer de pulmão de células não pequenas), Curran e Plosker (2002) notaram que a vinorelbina é amplamente distribuída pelo corpo, com alto volume de distribuição em estado estacionário. O fármaco é distribuído principalmente pelas células sanguíneas, especialmente as plaquetas (78%) e a fração não ligada é de cerca de 2%. As concentrações de vinorelbina no tecido pulmonar foram superiores às do soro em até 340 vezes, 3 horas após a administração.

3.3 Metabolismo

A metabolização é em sua maior parte hepática e sua excreção é pela bile. A eliminação urinária de vinorelbina é baixa, apenas 11% da droga é excretada via the renal route, the majority being eliminated through excretion através dos rins, sendo a maioria eliminada através de faecal excretion (Bore *et al.*, 1989).excreção fecal. A radioatividade foi excretada principalmente nas fezes 61-73% da dose em 48 horas e 71-79% da dose em 168 horas. A excreção biliar representou 42,6% da dose em ratos durante 48 horas (KOBAYASHI *et al.*, 1993). Vale ressaltar que pacientes com insuficiência hepática podem demonstrar uma maior toxicidade ao fármaco devido a sua via de metabolização (CURRAN e PLOSKER, 2002; GREGORY e SMITH, 2000; DE NARDI *et al.* 2016).

3.4 Toxicidade

3.4.1 Toxicidade em cães

Toxicidade hematológica decorrente do uso da vinorelbina é significativa, mas reversível (BUDMAN, 1997). De acordo com Kobayashi *et al.* (1993) e ZHOU *et al.* (1993), este agente causou leucopenia reversível e sem evidência de neurotoxicidade em ratos, cães e macacos. A mielossupressão é um dos efeitos colaterais mais relatados, sendo leucopenia a toxicidade limitante da dose de vinorelbina (DE NARDI *et al.* 2016; WOUUDA *et al.* 2015).

De acordo com o estudo de Poirier *et al.* (2004) a mielossupressão foi a toxicidade mais comum e ocorreu em 32% dos cães tratados, a neutropenia de grau 2 a 4 foi observada em 16% dos casos em que foi administrado o fármaco na dose de 15 mg/m² ou mais altas. Não foram observadas toxicidades agudas ou imediatamente após a administração do fármaco. Os graus de neutropenia foram classificados de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1 – Efeitos do quimioterápico sobre a celularidade da medula óssea.

Evento Adverso	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Celularidade da medula óssea	Levemente hipocelular, < 25% de RCN de acordo com a idade	M o d e r a d a m e n t e hipocelular, 25% a 50% de RCN de acordo com a idade	Hipocelularidade grave, >50% de RCN de acordo com a idade		
Neutropenia	1.500 μ l a <LIN	1.000 μ l a 1.499 μ l	500 μ l a 999 μ l	<500 μ l	
Outro	Leve	Moderado	Grave	Chance de óbito	Morte

RCN - redução da celularidade normal

LIN - limite inferior de normalidade

Fonte: Veterinary Cooperative Oncology Group (2014).

Em cães com mastocitomas, submetidos ao tratamento com vinorelbina ocorreu neutropenia em 54%, sendo que 70% dos animais apresentaram neutropenia grau 3 e 4 (GRANT *et al.* 2008).

A vinorelbina é um fármaco vesicante e a sua forma de administração é endovenosa (BRANDÃO *et al.* 2010). Irritação venosa em casos de extravasamento e reações no local de aplicação, como eritema, irritação da pele, flebite superficial e até mesmo necrose do tecido são relatadas (DE NARDI *et al.* 2016; ROWINSKY *et al.* 2011; WOUDA *et al.* 2015). Em humanos há relatos de dor no local do tumor após a administração da vinorelbina (COLLEONI *et al.* 1995).

Além disso, há estudos que demonstram que a tolerância venosa depende da duração da infusão e que para reduzir este desconforto, o fármaco pode ser administrado de forma mais rápida e logo em seguida, ser realizada infusão de solução salina durante 15 minutos (ZHANG *et al.* 2008). De acordo com Yoh (2007), um estudo realizado em humanos demonstrou que quando o fármaco foi administrado em uma infusão de 6 minutos apresentou 33% de toxicidade venosa, e quando realizada em bolos de 1 minuto, a taxa de incidência de toxicidade venosa reduziu a 11%.

O principal efeito colateral em humanos também é a mielossupressão, que se manifesta predominantemente como neutropenia, já os efeitos menos comuns relatados são fadiga, alopecia, neuropatia periférica leve a moderada, mialgia, artralgia e cistite hemorrágica (ROWINSKY *et al.* 2011; WOUDA *et al.* 2015).

Gastroenterites são raras e geralmente leves em cães e gatos (DE NARDI *et al.* 2016). Distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vômitos, diarreia e constipação podem ocorrer em seres humanos (ROWINSKY *et al.* 2011). A toxicidade gastrointestinal não pareceu ser dependente da dose utilizada para a quimioterapia dos pacientes, pois em 2 dos 3 cães em que ocorreu gastroenterite, vômito e diarreia, receberam a dose mais baixa de vinorelbina (10 mg/m²), a toxicidade foi observada em 16% dos cães (POIRIER *et al.* 2004).

Já no estudo realizado por Kaye *et al.* (2015), apenas 14% dos animais apresentaram esta toxicidade, incluindo vômitos, diarreia e anorexia. Em um trabalho realizado com cães com mastocitomas, 46% dos animais apresentaram sinais gastroentericos, como anorexia, diarreia e vômito (GRANT *et al.* 2008). Não há evidências de toxicidade neurológica, cardíaca ou renal (BUDMAN, 1997).

3.4.2 Toxicidade em gatos

De acordo com Pierro (2017), dos 22 felinos submetidos à quimioterapia antineoplásica, 90% dos gatos apresentaram neutropenia febril (NF), sendo que apenas dois casos em que foi administrado a vinorelbina como agente único, uma vez por semana, apresentaram NF. Os sinais clínicos observados foram diminuição do apetite, letargia, vômitos e diarreia. O número médio de dias entre administração do quimioterápico e início da NF foi de cinco dias.

3.5 Mecanismo de resistência

São reconhecidos dois tipos de resistência: a intrínseca, quando não há resposta mesmo no primeiro ciclo do tratamento, e a adquirida, quando surge no segundo ciclo (pós-terapia). E existem basicamente dois mecanismos de resistência quimioterápica dos agentes antimicrotubulares, o mais comum e que também ocorre com outros fármacos é devido à superexpressão de proteínas transportadoras de membrana da classe ABC. A glicoproteína-p atua como uma bomba, promovendo o efluxo dos fármacos do meio intracelular, para o meio extracelular, diminuindo consequentemente a sua ação (BILLER, 2016; HUBER *et al.* 2010).

Tanto as vincas como os taxanos servem como substrato para a superexpressão de glicoproteína-p. Já a segunda forma ocorre pela diminuição de ligação dos fármacos em virtude da mutação das subunidades alfa e beta do heterodímero da tubulina (DE NARDI *et al.* 2016; LAGAS *et al.* 2012).

3.6 Indicações e respostas na Medicina Veterinária

A principal indicação atualmente na oncologia veterinária é para tumores pulmonares (CHUN *et al.* 2007). De acordo com Poirier *et al.* (2004), a

vinorelbina possui atividade contra o carcinoma broncoalveolar, pois dois dos sete cães com doença macroscópica que receberam o tratamento, ocorreu uma regressão parcial (RP). Três cães apresentaram doença estável (DE) com sobrevivência de 113, 196 e pelo menos 730 dias. A avaliação clínica da resposta tumoral ao tratamento quimioterápico foi classificada de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros macroscópicos para avaliação clínica da resposta ao tratamento quimioterápico.

Termo	Abreviação	Descrição
Remissão ou resposta completa	RC	Desaparecimento completo do tumor e sinais da doença
Remissão ou resposta parcial	RP	Diminuição do volume do tumor $\geq 50\%$ ou diminuição do diâmetro máximo de tumor $>30\%$
Doença estável	DE	Nenhum aumento ou diminuição do tamanho do tumor ou sinais da doença (p. ex., $\pm 20\%$ nas mudanças de diâmetro)
Doença em progressão	DP	Aumento do volume do tumor $> 25\%$ ou aumento de diâmetro do tumor $> 20\%$; aparecimento de novas lesões.

Adaptado de De Nardi (2016).

Em um estudo retrospectivo com 31 casos de tumores pulmonares primários, 18 cães com carcinoma pulmonar macroscopicamente evidente submetidos à quimioterapia paliativa com vinorelbina, três apresentaram RP durante 91 dias até a progressão da doença, nove apresentaram a DE com uma média de duração de 65 dias e seis apresentaram doença progressiva (DP) após uma média de 21 dias. O tempo de sobrevivência médio total foi de 324 dias. Em 13 pacientes em que foi realizado procedimento cirúrgico e possuía doença microscópica evidente, apresentaram em média 95 dias até a progressão da doença e aproximadamente 415 dias de sobrevivência (WOUDA *et al.* 2015).

Nove cães com sarcoma histiocítico foram tratados com vinorelbina, em todos os animais a vinorelbina foi administrada de forma paliativa. Destes, sete (77%) foram submetidos à cirurgia e receberam como adjuvante a lomustina, antes de receber vinorelbina para tratamento de DP ou recorrente. Verificou-se que a vinorelbina possui uma taxa de resposta completa (RC), definida como a ausência de evidência radiográfica do tumor, de 22% (2/9 casos, com sobrevivência de 771 e 162 dias), quatro casos adicionais mantendo a DE (tempo médio de progressão de 61 dias) e dos demais casos em apenas um foi observada DP (WOUDA *et al.* 2015).

Já em mastocitomas cutâneos, três (13%) animais apresentaram resposta ao tratamento, sendo que um apresentou RC, um RP e o terceiro animal apresentou resposta completa microscópica, entretanto DE macroscopicamente. Os demais cães, 20 (83%) apresentaram DE e somente um (4%) DP (GRANT *et al.* 2008).

Cinco cães com mastocitomas de alto grau foram tratados com vinorelbina, sendo que quatro (80%) cães já possuíam evidências de metástase confirmadas. Todos os cães receberam previamente vimblastina e prednisona à vinorelbina. A mesma foi administrada de forma paliativa em todos os cães, após a administração de outros quimioterápicos de acordo com o protocolo estabelecido para cada paciente, como: lomustina,

ciclofosfamida, masitinib e fosfato de toceranib. Logo após a administração da primeira dose de vinorelbina, foi evidenciada DP em um animal. Outro cão apresentou DP após três doses de vinorelbina. Um cão desenvolveu lesões de pele, ulceradas e erosivas quatro dias após a administração da segunda dose e o tratamento foi interrompido. Somente um cão apresentou DE durante 87 dias (WOUDA *et al.* 2015).

A vinorelbina foi administrada em 13 cães com tumores primários de bexiga, dois (14%) destes animais tiveram RP e oito (57%) apresentaram DE. A melhora subjetiva nos sinais clínicos foi observada em 11 (78%) cães. O tempo médio para a progressão foi de 93 dias e o tempo médio de sobrevivência para todos os cães foi de 187 dias (KAYE *et al.* 2015).

Em quatro cães com linfoma multicêntrico em estágio avançado foi utilizada a vinorelbina como fármaco de resgate, dois cães possuíam linfoma de células B, um cão linfoma de células T e um cão tinha de células B e células T. Todos os cães haviam recebido múltiplos agentes quimioterápicos antes do tratamento com vinorelbina, incluindo um protocolo envolvendo ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona, seguido por vários outros medicamentos e protocolos de resgate. Dois cães (um com células T e outro com linfoma de células B e T) receberam apenas uma dose de vinorelbina e a DP foi detectada oito e dezessete dias depois. Um cão com linfoma multicêntrico de células B teve uma RP de curta duração por 21 dias. Um segundo cão com linfoma multicêntrico de células B apresentou DE por 56 dias (WOUDA *et al.* 2015).

Os trabalhos citados acima foram compilados na tabela 3.

Tabela 3 - Estudos com o uso da quimioterapia metronômica na Medicina Veterinária.

Número de pacientes Tipo de neoplasia	Grupos e protocolos	Outros fármacos	Resposta clínica	Autores
7 cães Carcinoma broncoalveolar	Vinorelbina		RP = 2 DE = 3 com sobrevida de 113, 196 e 730 dias	POIRIER <i>et al.</i> 2004
31 cães Neoplasias pulmonares primárias	18 = Vinorelbina paliativa 13 = Cirurgia + vinorelbina		RP = 3 com tempo médio de progressão 91 dias DE = 9 com tempo médio de progressão 65 dias DP = 6 com tempo de progressão da doença 21 dias Tempo médio de sobrevida 324 dias Tempo médio de progressão 95 dias Tempo de sobrevida de 415 dias	WOUDA <i>et al.</i> 2015
9 cães Sarcoma histiocítico	9 = Vinorelbina paliativa, destes 7 foram submetidos à cirurgia	7 cães = lomustina antes da vinorelbina	RC = 2 com tempo médio de sobrevida de 771 e 162 dias DE = 4 com tempo médio de progressão de 61 dias DP = 1	WOUDA <i>et al.</i> 2015
24 cães Mastocitoma cutâneo	Vinorelbina		RC = 1 RP = 1 DE = 21 DP = 1	GRANT <i>et al.</i> 2008
5 cães (4 já com metastases) Mastocitoma alto grau	Vinorelbina – forma paliativa	Vimblastina e prednisona previamente. Lomustina, ciclofosfamida, masitinib e fosfato de toceranib.	DP = 2 após a primeira sessão DP = 1 após a terceira sessão 1 cão desenvolveu lesões de pele, quatro dias após a administração da segunda dose - tratamento interrompido. DE = 1 com tempo de progressão da doença de 87 dias	WOUDA <i>et al.</i> 2015
13 cães Tumores primários de bexiga	Vinorelbina		RP = 2 DE = 8 Tempo médio de progressão = 93 dias Tempo médio de sobrevida = 187 dias	KAYE <i>et al.</i> 2015
4 cães Linfoma multicêntrico	Vinorelbina como resgate = 4 cães	Todos os cães haviam recebido múltiplos agentes quimioterápicos antes do tratamento com vinorelbina	DP = 2 após uma sessão quimioterápica com vinorelbina = 8 e 17 dias depois. RP = 1 com tempo médio de progressão 21 dias DE = 1 com tempo médio de progressão 56 dias	WOUDA <i>et al.</i> 2015

3.7 Dose

3.7.1 Recomendada para cães

Como agente único no tratamento de neoplasias malignas em humanos, a vinorelbina é utilizada na dose de 30mg/m² IV semanalmente ou a cada duas semanas até a regressão tumoral ou até o surgimento de sinais clínicos pela sua administração (ROWINSKY *et al.* 2011).

A dose inicial recomendada é de 15 mg/m² por via intravenosa uma vez por semana ou a cada duas semanas, a dose média cumulativa foi de 78 mg/m², sendo que a neutropenia foi identificada como efeito tóxico limitante da dose. Em seguida deve ser feito o reajuste da dosagem, em busca de minimizar os efeitos colaterais sendo eles: alterações hematológicas, gastrointestinais ou hepatotóxicas e aumentar a sua eficácia (POIRIER *et al.* 2004; WOUUDA *et al.* 2015). Podem ser utilizados aumentos incrementais em doses subsequentes de 3 mg/m² (CHUN *et al.* 2007).

O medicamento deve ser mantido refrigerado até o momento da administração. A dose a administrar deve ser diluída 1: 5 com solução fisiológica a 0,9%; o medicamento deve ser aplicado através de um cateter IV colocado de forma adequada durante 5 a 10 minutos (CHUN *et al.* 2007).

Poirier *et al.* (2004) sugeriu o tratamento em cães com 4 aplicações semanais (uma vez por semana) e na sequência mais 4 aplicações, com o intervalo de duas semanas. A dosagem inicial de vinorelbina utilizada no estudo, foi de 10 mg/m² IV, já a dose máxima tolerada foi bastante variável (15 e 18 mg/m²) na população de cães deste estudo, que de fato reflete as diferenças individuais nos parâmetros farmacocinéticos, o estágio da doença individual e o pequeno número de cães tratados.

3.7.2 Recomendada para gatos

Ainda existem poucos estudos relatando a dosagem do fármaco para gatos, uma dose de 11,5 mg/m² em um intervalo entre as aplicações de sete dias foi recomendada por Pierro *et al.* (2013). A dose inicial em gatos foi baseada em achados de um ensaio de fase 1 realizado com 19 pacientes, os eventos adversos foram limitantes da dose, incluindo neutropenia transitória durando menos de 7 dias, vômitos auto limitantes na maioria dos casos, perda de peso, anemia e nefrotoxicidade apesar de ainda não haver relatos, esta possibilidade de efeitos colaterais não deve ser excluída. Durante este estudo não foi permitida outra modalidade de tratamento concomitantemente. A dosagem inicial utilizada foi de 9 mg/m², os gatos que toleravam essa quantidade do medicamento, eram submetidos ao aumento da dosagem de forma escalonada. A dose máxima tolerada também foi considerada de acordo com a tolerância de cada paciente (PIERRO *et al.* 2013).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neutropenia foi identificada como efeito tóxico limitante da dose e os efeitos colaterais causados são relativamente baixos, pôde-se observar que a vinorelbina é um fármaco seguro e tolerável pelos animais. A mesma pareceu ser eficaz no tratamento de vários tipos de tumores em cães, sendo que o seu uso pode trazer benefícios significativos principalmente em casos de carcinomas pulmonares, que são neoplasias que não possuem uma boa resposta terapêutica à quimioterapia antineoplásica. Acredita-se que essas neoplasias foram responsivas ao tratamento devido a sua alta penetração no parênquima pulmonar, cerca de 340 vezes maior que nos demais tecidos.

A vinorelbina é subutilizada na oncologia veterinária. Atualmente, ainda existem poucos trabalhos sobre o seu uso em animais e novas pesquisas devem ser realizadas para avaliar como deve ser instituída em protocolos quimioterápicos, seja como agente único ou até mesmo em combinação com outros agentes; necessita-se também de uma maior casuística, para obter dados mais concretos em busca de melhores resultados sobre o uso em cães e gatos, buscando aumentar a sobrevida do paciente e ao mesmo tempo com uma maior qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- Araújo A, Magalhães M, Febra J. et al. 2014. Terapêutica após progressão do carcinoma do pulmão de não pequenas células precoce ou localmente avançado tratado com quimioterapia. *Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão*, 17-22.
- Belotti D, Vergani V, Drudis T. et al. 1996. The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clinical Cancer Research*, 2(11), 1843-1849.
- Biller B, Berg J, Garrett L. et al. (2016). 2016. AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52(4), 181-204.
- Bonassa EMA, Molina P. 2012^a. *Reações adversas dos agentes antineoplásicos*. In: Bonassa EMA, Gato MIR. Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos. 4. ed. São Paulo: Atheneu. Cap. 6, pp. 305 - 306.
- Bonassa EMA, Santana TR. 2005. Enfermagem em terapêutica oncológica. 3. ed. São Paulo, SP: Atheneu.
- Brandão HN, David JPDL, Couto RD. et al. 2010. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *Química Nova*, 33(6), 1359-1369.
- Bronden LB, Flagstad A, Rutteman GR. et al. 2003. Study of dog and cat owners' perceptions of medical treatment for cancer. *Veterinary Record*, 152(3), 77-80.
- Budman DR. 1997. Vinorelbine (Navelbiner): A Third-Generation Vinca Alkaloid. *Cancer investigation*, 15(5), 475-490.
- Chun R, Garrett LD, Vail DM. 2007. *Cancer Chemotherapy*. In: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 4 ed. Saunders. United States. Cap. 11, pp. 163-192.
- Colleoni M, Gaion F, Vicario G, et al. 1995. Pain at tumor site after vinorelbine injection: description of an unexpected side effect. *Tumori Journal*, 81(3), 194-196.
- Curran MP, Plosker GL. 2002. Vinorelbine. *Drugs & aging*, 19(9), 695-721.
- De Nardi AB, Rodaski S, Sousa RS. et al. 2002. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*, 7(2).
- De Nardi AB, Reis Filho NP, Viéra RB. 2016. *Quimioterapia antineoplásica*. Daleck CR, De Nardi AB. Oncologia em cães e gatos. 2.ed. Rio de Janeiro. Roca. Cap. 16, pp. 213-242.
- Galano G, Caputo M, Felice Tecce M. et al. 2011. Efficacy and tolerability of vinorelbine in the cancer therapy. *Current drug safety*, 6(3), 185-193.
- Grant IA, Rodriguez CO, Kent MS. et al. 2008. A phase II clinical trial of vinorelbine in dogs with cutaneous mast cell tumors. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(2), 388-393.
- Gregory RK, Smith IE. 2000. Vinorelbine - a clinical review. *British journal of cancer*, 82(12), 1907.
- Huber PC, Maruiama CH, Almeida WP. 2010. P-glycoprotein and multidrug resistance: structure-activity relationships of modulators. *Química Nova*, 33(10), 2148-2154.
- Kaye ME, Thamm DH, Weishaar K. et al. 2015. Vinorelbine rescue therapy for dogs with primary urinary bladder carcinoma. *Veterinary and comparative oncology*, 13(4), 443-451.
- Kobayashi S, Sakai T, Dalrymple PD. et al. 1993. Disposition of the novel anticancer agent vinorelbine ditartrate following intravenous administration in mice, rats and dogs. *Arzneimittel-Forschung*, 43(12), 1367-1377.
- Lagas JS, Damen CW, van Waterschoot RA. et al. 2012. P-glycoprotein, multidrug-resistance associated protein 2, Cyp3a, and carboxylesterase affect the oral availability and metabolism of vinorelbine. *Molecular pharmacology*, 82(4), 636-644.
- Lobert S, Vulevic B, Correia JJ. 1996. Interaction of vinca alkaloids with tubulin: a comparison of vinblastine, vincristine, and vinorelbine. *Biochemistry*, 35(21), 6806-6814.
- Mafra C. 2014. *Riscos associados à Quimioterapia na clínica médica veterinária*. Boletim APAMVET, v. 5, n. 2, pp. 17-19.
- Mangeney P, Andriamialisoa RZ, Lallemand JY. et al. 1979. 5'-Nor anhydrovinblastine: Prototype of a new class of vinblastine derivatives. *Tetrahedron*, 35(18), 2175-2179.
- Martins I, Rosa HVD, Della HC. 2004. Considerações toxicológicas da exposição ocupacional aos fármacos antineoplásicos. *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho*, 2(2), 118-125.
- Gustafson DL, Page LR. 2013. *Cancer Chemotherapy*. In: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. Elsevier Health Sciences. Cap. 11, pp. 157-179.
- Pierro JA, Mallett CL, Saba CF. 2013. Phase I Clinical Trial of Vinorelbine in Tumor-Bearing Cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(4), 943-948.
- Pierro J, Krick E, Flory A, Regan R. et al. 2017. Febrile neutropenia in cats treated with chemotherapy. *Veterinary and comparative oncology*, 15(2), 550-556.
- Poirier VJ, Burgess KE, Adams WM. et al. 2004. Toxicity, dosage, and efficacy of vinorelbine (Navelbine) in dogs with spontaneous neoplasia. *Journal of veterinary internal medicine*, 18(4), 536-539.
- Prabhu DS, Rajeswari VD. 2017. *Catharanthus roseus: The Cancer-Fighting Medicine*. In: Catharanthus roseus. Springer, Cham, pp. 121-151.

Reif JS. 2007. *The Epidemiology And Incidence Of Cancer*. In Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 4 ed. Saunders. United States. Cap. 4, pp. 68-76.

Rodaski S, DE Nardi AB, Piekarz CH. 2009. *Quimioterapia antineoplásica*. In: Daleck CR, DE Nardi AB, Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos*, 1ª ed, São Paulo, Ed Roca, pp. 161-178.

Rowinsky EK. 2011. *Chapter 13: antimetabolic drugs*. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 216–266.

Sessink PJM, Kroese ED, Van Kranen HJ. et al. 1995. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *International archives of occupational and environmental health*, 67(5), 317-323.

Veterinary Cooperative Oncology Group. 2004. Common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1. 0. *Vet Comp Oncol*, 2, 195-213.

Withrow SJ, Macewen EG. 2007. Cancer. In: Withrow SJ, Macewen EG. (Ed.). *Small animal clinical oncology*, 4ª.ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, pp.15-17.

Wouda RM, Miller ME, Chon E. et al. (2015). Clinical effects of vinorelbine administration in the management of various malignant tumor types in dogs: 58 cases (1997–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(11), 1230-1237.

Yazbek KV. 2008. Avaliação da dor e da qualidade de vida em cães com câncer. *Revista Dor, São Paulo*, 9(3), 1297-1304.

Yoh K, Niho S, Goto K. et al. 2007. Randomized trial of drip infusion versus bolus injection of vinorelbine for the control of local venous toxicity. *Lung Cancer*, 55(3), 337-341.

Zhang HY, Tang X, Li HY. et al. 2008. A lipid microsphere vehicle for vinorelbine: Stability, safety and pharmacokinetics. *International journal of pharmaceutics*, 348(1-2), 70-79.

Zhou XJ, Landi H, Breillout F. et al. 1993. Pharmacokinetics of navelbine after oral administration in the dog and the monkey. *Anti-cancer drugs*, 4(4), 511-515.