



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 06, pp. 57007-57011, June, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.22748.06.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

VINCRISTINA: PERFIL FARMACOLÓGICO. HISTÓRIA E PERSPECTIVA. PASSADO, PRESENTE E FUTURO

Patricia Marques Soares Valente¹, Natalia Lourenço de Almeida², Bruno Kaufmann Robbs³ and Selma Rodrigues de Castilho^{4,*}

¹Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Produtos para a Saúde. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ- Brasil

²Doutora em Ciências Biológicas. Universidade Federal de Minas Gerais. Técnica em Assuntos Educacionais. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ- Brasil

³Professor Adjunto do Instituto de Saúde Nova Friburgo. Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ- Brasil.

⁴Professora Titular da Faculdade de Farmácia. Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ- Brasil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 02nd March, 2022

Received in revised form

20th April, 2022

Accepted 13th May, 2022

Published online 28th June, 2022

Key Words:

vincristina/efeitos Adversos;
Alcaloides Da Vinca; Farmacologia;
Toxicidade Neurológica; Nanotecnologia.

*Corresponding author:

Selma Rodrigues de Castilho

ABSTRACT

A vincristina é um importante alcaloide natural extraído de uma planta conhecida popularmente como Vinca. Ela foi descoberta em 1958 e é um quimioterápico utilizado no tratamento de vários tipos de neoplasias. O objetivo deste artigo é descrever brevemente a história desse medicamento e discutir o seu perfil farmacológico e toxicológico, além das perspectivas de aprimoramento da vincristina, através de recursos tecnológicos como a nanotecnologia. Método: revisão narrativa sobre a história do medicamento vincristina utilizando bases de dados do pubmed e google acadêmico de 1958 até 2020. Resultados e Discussão: Foram descritos os seguintes aspectos: história da vincristina, mecanismo de ação, farmacocinética e farmacodinâmica (absorção, distribuição, biotransformação e eliminação), aplicações clínicas, principais efeitos adversos, limitações do uso, mecanismo de resistência da vincristina, modificações da molécula original, nanotecnologia e design de novos fármacos para o câncer. Considerações finais: A vincristina devido ao seu potencial neurotóxico passou por diversas modificações na molécula original, originando fármacos promissores que vêm sendo estudados e avaliados para o tratamento do câncer.

Copyright © 2022, Patricia Marques Soares Valente et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Patricia Marques Soares Valente, Natalia Lourenço de Almeida, Bruno Kaufmann Robbs and Selma Rodrigues de Castilho. "Vincristina: Perfil farmacológico. História e perspectiva. Passado, presente e futuro", *International Journal of Development Research*, 12, (06), 57007-57011.

INTRODUÇÃO

Os alcaloides compõem uma classe de substâncias extraídas de plantas que é amplamente estudada devido às suas ações antineoplásicas (Marques e Lopes, 2015; Plaizier, 1981). A vincristina é um quimioterápico que pertence ao grupo dos alcaloides da espécie *Cathartus roseus* (L.) G. Don., sinônimo *Vinca Rosea* L, conhecida pelos nomes populares Boa noite, Vinca ou Maria sem Vergonha (Marques e Lopes, 2015; Plaizier, 1981). Ela é classificada como um agente antimitótico e utilizada no tratamento de diversos tipos de tumores sólidos e hematológicos como: câncer de mama, linfomas e leucemias (Gidding, 1999). A partir de diversas modificações da molécula original dos alcaloides da vinca, representados principalmente pela vimblastina e vincristina, foram

obtidos compostos semissintéticos como a vinorelbina, a vindesina e a vinflunina (Ishikawa, 2009). Com o advento da nanotecnologia surgiram novos compostos como a vincristina lipossomal, que utiliza um sistema de transporte transmembranar; a vincristina encapsulada em lipossomas com esfingomielina/colesterol; e um conjugado que combina a vincristina ao ácido fólico com hidrazida desacetilvimblastina (Danhier, 2010). Apesar de seu papel importante no tratamento de neoplasias, a principal limitação do uso da vincristina é sua neurotoxicidade periférica, desencadeando neuropatias sensoriais, motoras e/ou autonômicas e sua potencial neurotoxicidade central (Madsen, 2019). Esse artigo apresenta uma revisão narrativa da história da vincristina, suas características e limitações, além das adaptações sofridas ao longo do tempo para aumento da eficácia e redução dos efeitos colaterais desse fármaco.

MÉTODOS

Este artigo se trata de uma revisão narrativa da literatura (RNL), que consiste em um artigo de abordagem ampla que descreve o "estado da arte" de um determinado assunto, o que permite ao leitor adquirir ou atualizar o conhecimento sobre determinado tema (Rother, 2007). A coleta das informações foi realizada nas bases de dados do pubmed e do google scholar no período de 1958 (ano da primeira publicação da vincristina) até julho de 2020, período no qual foi realizada a coleta. Foram descritos os seguintes aspectos: história da vincristina, mecanismo de ação, farmacocinética e farmacodinâmica (absorção, distribuição, biotransformação e eliminação), aplicações clínicas, principais efeitos adversos, limitações do uso, mecanismo de resistência da vincristina, modificações da molécula original, nanotecnologia e *design* de novos fármacos para o câncer. Utilizou-se dados qualitativos e foram utilizados os seguintes descritores: vincristina, alcalóides da vinca, efeitos adversos, neurotoxicidade e nanotecnologia, nos idiomas: português e inglês. Foram incluídos: artigos originais, artigos de revisão, bulário eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), bula do *Food and Drugs Administration* (FDA) e da *European Medicines Agency* (EMA), boletim do Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP Brasil), livros de farmacologia e química medicinal e consulta ao ATC/DDD para descrição dos níveis de classificação dos fármacos.



Foto gentilmente autorizada pela Revista UNINGA Review (Marques e Lopes, 2015). Etnobotânica: planta herbácea, família *Apocinaceae*, nativa de Madagascar, e de regiões de clima tropical e subtropical. Floração: em todos os meses do ano, com predomínio em novembro. Altura: máximo de 1 metro de altura. Possui 5 pétalas de flores nas cores: rosa, vermelho, roxo, branco ou púrpura. Cultivada no Brasil em jardins domésticos (Marques e Lopes, 2015).

Figura 1. Planta da espécie *Catharantus roseus* conhecida popularmente como *Vinca rosea*

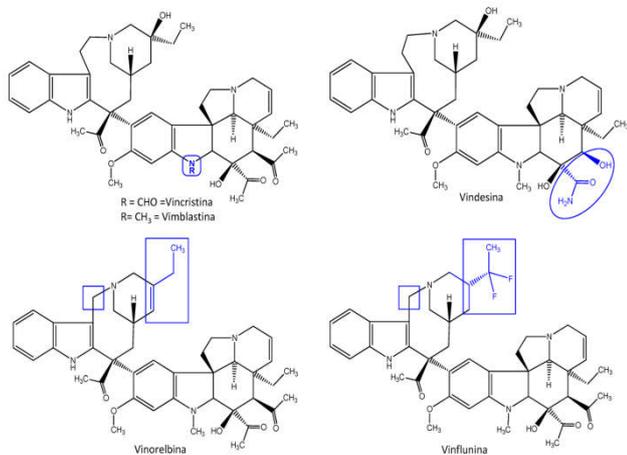


Figura 2. Estrutura dos alcalóides da vinca e seus derivados semissintéticos

RESULTADOS E DISCUSSÃO

História da Vincristina: Em 1952, o pesquisador Robert Noble, do Laboratório de Pesquisa Médica da Universidade de Ontário no Canadá, recebeu do seu irmão Clark Noble, um pacote com folhas da planta *Catharantus (Vinca rosea)*, conhecida como pervinca de Madagascar, em função da sua utilização pela população local dessa região (Warwick, 1960). A figura 1 apresenta a planta *Vinca rosea* e a sua etnobotânica. Em 1954, Charles Beer ingressou no grupo de Noble e juntos tentaram isolar o composto ativo da pervinca (Warwick *et al.*, 1960). Entre 1955 e 1960, Noble *et al.*, (1960) descobriram que as frações dos extratos obtidos das partes aéreas da planta produziam granulocitopenia, e que o produto causava depressão da medula óssea em ratos (Warwick *et al.*, 1960). Assim, publicaram o primeiro artigo original intitulado: "*Role of Chance Observations in Chemotherapy Vinca Rosea*" publicado na revista *Annals New York Academy of Sciences*, em 1958, e assim surgiu a parceria com a indústria farmacêutica Eli Lilly® para o isolamento dos alcalóides da vinca com atividade anticancerígena (Warwick *et al.*, 1960; Noble, 1958). A vinblastina e a vincristina foram isoladas e aprovadas como agentes anticancerígenos pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1961 e 1963, respectivamente (Johnson, 1963). A vincalécoblastina foi a primeira molécula a ser descoberta, (Martino *et al.*, 2018) e depois foi renomeada vinblastina (Martino *et al.*, 2018) Beer também isolou outro alcaloide da vinca, denominado leucocristina que estava presente em quantidades menores, e depois renomeada vincristina. A partir de 1960, foram publicados os primeiros usos clínicos (Martino *et al.*, 2018; Frost *et al.*, 1962) As estruturas químicas da vinblastina, da vincristina e de seus análogos semissintéticos são apresentadas na Figura 2.

Mecanismo de Ação: Os alcalóides da Vinca inibem o crescimento do tumor pela sua interferência em microtúbulos e bloqueiam especificamente as células na mitose com interrupção da metáfase sendo, portanto, considerados fármacos antimitóticos. Sua atividade biológica é explicada pela ligação específica à subunidade β dos dímeros de tubulina em uma região chamada domínio Vinca (Armstrong, 1962). A ligação é rápida e reversível induzindo uma alteração conformacional da tubulina, levando à formação de agregados paracrystalinos. Conseqüentemente, isso reduz o número de dímeros de tubulina livres disponíveis para a montagem de microtúbulos, resultando em uma mudança do equilíbrio em direção à contração e desmontagem dos microtúbulos. Esses fenômenos resultam na despolimerização dos microtúbulos e na destruição dos eixos mitóticos (Avendaño, 2015). Além da neurotoxicidade, outro problema associado ao uso de alcalóides da Vinca é o fácil desenvolvimento da resistência, que normalmente ocorre pela superexpressão da proteína de transporte: Glicoproteína - P (PgP)170 (Avendaño, 2015).

Farmacocinética e Farmacodinâmica Absorção: Após administração intravenosa em humanos, a curva de concentração plasmática é compatível com o modelo tricompartmental. Após 15 a 30 minutos da administração intravenosa, mais de 90% do fármaco já se encontra nos tecidos, onde permanece localizado, mas não irreversivelmente ligado. A vincristina liga-se às proteínas plasmáticas (75%) e concentra-se extensivamente nas plaquetas e, em menor quantidade, nos leucócitos e eritrócitos (Fauldvinciri Libbs, 2017; Hospira, 2021).

Distribuição: Seu volume de distribuição é alto e variável, cerca de 56 a 1165L/m² (média de 325L/m²). A vincristina apresenta baixa penetração no fluido cerebrospinal (Fauldvinciri Libbs, 2021; Hospira, 2021).

Biotransformação e Eliminação: É extensamente biotransformada pelo fígado, pelas isoenzimas hepáticas da família citocromo P450, na subfamília CYP3A4 e CYP3A5, sendo este último o mais eficaz (Fauldvinciri Libbs, 2017; Hospira, 2021; Renbarger, 2008).

Quadro 1. Classificação dos Alcaloides da Vinca

Classificação dos compostos	Classificação ATC	Alcaloides da vinca	Ano de aprovação pelo FDA	Nome comercial	Laboratório	Indicações clínicas	Principais efeitos adversos	Referências
Produtos naturais	L01CA01	Vimblastina	1961	Velban®	Eli-Lilly	Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin e tumor de testículo metastático	Toxicidade hematológica, náuseas, vômitos, secreção do hormônio antidiurético e perda de peso.	8,9,10,11,14,18,32
	L01CA02	Vincristina	1963	Oncovin®	Eli-Lilly	Leucemia linfoblástica aguda e não aguda, em linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, mieloma múltiplo, câncer de células pequenas e não pequenas do pulmão, câncer de mama, tumor cerebral, carcinoma cervical, melanoma maligno e sarcoma de Kaposi em pacientes adultos.	Neuropatia periférica, náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, perda de apetite, tontura e perda de peso.	3,6,8,9,11,14,15,17,18,32
Derivados semissintéticos	L01CA03	Vindesina	1994	Eldisine®	Eli-Lilly	Melanoma, câncer de pulmão e câncer do útero.	Leucopenia, trombocitopenia, fadiga, constipação, diarreia, convulsão, depressão e perda de peso.	11,21,22,32
	L01CA04	Vinorelbina	1994	Navelbin®	Pierre-Fabre	Câncer de células não pequenas do pulmão, câncer de mama e câncer de ovário.	Neuropatia, anemia, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, perda de peso e fraqueza muscular.	2,11,17,20,21,32
	L01CA05	Vinflunina	Não aprovado pelo FDA. Aprovado pela EMA em 2009.	Javlor®	Pierre-Fabre	Carcinoma avançado ou metastático de células de transição do trato urinário em pacientes adultos.	Neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, constipação, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, alopecia, fadiga e perda de peso.	11,23,24,25,32
Conjugado de ácido fólico	L01CA06	Vintafolide	Não aprovado pelo FDA. Aprovado pela EMA em 2014	Vynfinit®	Endocyte e Merck	Câncer de ovário resistente a platina	Neuropatia periférica, anemia e leucopenia.	28,29,32
Derivados lipossomais da vincristina	L01CA02	Vincristina lipossomal	2005	Onco-TCS®	Inex	Linfoma não-Hodgkin	Neuropatia periférica, dor, obstipação, febre, rigidez, fadiga e mialgia.	26,32
	L01CA02	Vincristina lipossomal	2012	Marqibo®	Talon Therapeutics	Leucemia Linfoblástica Aguda negativa para cromossomo Filadélfia em pacientes adultos	Neuropatia periférica, neutropenia febril, anemia, constipação, náusea, pirexia, fadiga, diarreia, perda de apetite e insônia.	27,32

Legenda: ATC: Anatomic Therapeutical Chemical, FDA: Food and Drug Administration, EMA: European Medicines Agency.

Estudos mostram que 60 % dos afro-americanos expressam a enzima CYP3A5 quando comparado a 33% dos brancos caucasianos.¹⁷ Vários estudos investigaram genótipos específicos de raça, que indicaram que os afro-americanos metabolizam a vincristina de forma mais eficaz, resultando em menor toxicidade (Hospira, 2021; Renbarger, 2008). O fígado é o maior órgão biotransformador (67%), cerca de 80% da dose administrada é eliminada nas fezes e o restante (10-20%) na urina. O fármaco é excretado principalmente pelo fígado e por meio da bile (Avendaño, 2015; Fauldvinci Libbs, 2021).

Aplicações clínicas: Para crianças é utilizado principalmente na indução da remissão em Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e não aguda, em Linfoma de Hodgkin (LH) e não-Hodgkin (LNH) tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, tumor cerebral e retinoblastoma (Gidding, 1999; Katsung, 2017). Em populações adultas é utilizado em LLA e não aguda, em LH e LNH, mieloma múltiplo, câncer de células pequenas e não pequenas do pulmão, câncer de mama, tumor cerebral, carcinoma cervical, melanoma maligno e sarcoma de Kaposi (Gidding, 1999; Katsung, 2017).

Principais efeitos adversos: Efeitos adversos graves podem acompanhar o tratamento com a vincristina e a incidência e gravidade dos sintomas estão diretamente relacionadas à duração do tratamento e doses terapêuticas recebidas pelos pacientes. Um dos efeitos colaterais do fármaco é a mielossupressão. Entretanto, a sua neurotoxicidade associada à neuropatias é o principal fator limitante de seu uso. A Neuropatia Induzida por Vincristina (NIV) abrange várias disfunções que se enquadram em três categorias: neuropatia sensorial, motora e autonômica (Fauldvinci Libbs, 2017). A mais comum é a neuropatia periférica dos nervos sensoriais e motores que se caracteriza por dormência, parestesia, redução do equilíbrio, reflexo diminuído dos tendões e marcha alterada (Fauldvinci Libbs, 2017). As disfunções do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) são observadas através de hipotensão ortostática, retenção urinária, íleo parálitico, paralisia dos nervos cranianos, ataxia, podendo ocorrer convulsões e até coma (Fauldvinci Libbs, 2017; Renbarger, 2008). A vincristina não consegue atravessar a barreira hematoencefálica em concentrações adequadas para o tratamento do câncer nessa região, porém foram relatados também paralisia do nervo craniano e toxicidade do Sistema Nervoso Central (SNC) além da Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético (SIADH) (Fauldvinci Libbs, 2017).

Estudos descrevem possíveis mecanismos de ação da vincristina envolvidos na neuropatia. Uma de suas ações neurotóxicas é a interferência na disponibilidade de tubulina, que leva a alterações graves nos microtúbulos axonais, ocasionando danos nas fibras nervosas mielínicas e amielínicas (Brandão et al, 2010). Também foi demonstrado que o estresse oxidativo celular, após tratamento com vincristina, é um mecanismo importante na ativação de cascatas moleculares que determinam a neurotoxicidade desse fármaco.

Limitações do uso: Uma das limitações do uso é a dose de vincristina (varia de 1,4mg/m² ao máximo de 2,0mg/m² por ciclo), e estudos sugerem que a gravidade da neuropatia aumenta com doses cumulativas de vincristina (Fauldvinciri Libbs, 2017; Katsung, 2017). A vincristina além de neurotóxica também é um medicamento vesicante, com estreita margem terapêutica, apresentando dose tóxica próxima a dose terapêutica, de uso exclusivo por via endovenosa (Carozzi, 2015). O primeiro caso relatado de administração incorreta de vincristina ocorreu nos Estados Unidos, em 1968, quando um paciente apresentou mieloencefalopatia ascendente (Carozzi, 2015). Desde então, vários esforços foram feitos na tentativa de reduzir a neurotoxicidade do fármaco e de criar recomendações para evitar possíveis erros na prescrição, dispensação e administração deste medicamento. A vincristina, por suas características é considerada um medicamento de alta vigilância, estando na Lista dos Medicamentos Potencialmente Perigosos de Uso Hospitalar, atualizada em 2019 pelo Boletim do Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP-Brasil) (Carozzi, 2015).

Mecanismo de Resistência da Vincristina: Nas duas últimas décadas, para superar a resistência ao tratamento do câncer, a vincristina foi administrada em terapias de combinação com outros fármacos, como CVP (Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona) e CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona), ao invés de ser usado como agente único. Essa estratégia permitiu diminuir a dose de vincristina, reduzindo o efeito de neurotoxicidade periférica. A resistência à vincristina pode ser primária ou secundária após a exposição ao medicamento. As proteínas mediadoras incluem glicoproteína de permeabilidade (P-gp), que é uma proteína associada à Resistência a Múltiplas Drogas (RMD) e Proteína de Resistência Pulmonar (PRP). Essas proteínas são superexpressas em células resistentes à vincristina.

Modificações da molécula original: Para melhorar o aproveitamento da *C. roseus*, a espécie passou por processos de biotecnologia associados ao metabolismo secundário, originando assim derivados semissintéticos dos alcalóides ativos que aumentaram a atividade terapêutica e causaram menor toxicidade (Wolf et al., 2020). Foi o caso da vinorelbina, um derivado semissintético da vimblastina, em que o mecanismo de ação é idêntico aos outros alcalóides da vinca como a vimblastina e vincristina (Gidding et al., 1999; Renbarger et al., 2008). É utilizada, principalmente no tratamento do câncer de mama, câncer de ovário e carcinoma de células não pequenas de pulmão (Renbarger et al., 2008). O principal efeito tóxico que limita a dose do fármaco é a mielossupressão com neutropenia. Porém outros efeitos incluem náuseas e vômitos, SIADH e elevações transitórias das provas de função hepática (Renbarger et al., 2008). A vinorelbina é um composto altamente lipofílico e rapidamente distribuído para os tecidos periféricos do corpo e se mostrou mais ativo e menos neurotóxico do que outros alcalóides da vinca (Renbarger et al., 2008; Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP Brasil)). A vinorelbina é comercializada com o nome de Navelbine, e apresentação endovenosa, embora seja encontrada também na forma oral em alguns países (Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP Brasil)). A vindesina comercializada com o nome de Eldisine é outro alcalóide da vinca, e também um derivado semissintético da vimblastina (Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP Brasil)). É ativo para o câncer de mama, melanoma, adenocarcinoma de pulmão e doenças hematológicas e especialmente aquelas resistentes à vincristina. Esse análogo interrompe a mitose de forma dose-dependente e é reversível com a retirada da mesma (Brandão, 2010). A vinflunina - é o primeiro antineoplásico semissintético fluoretado obtido a partir da também

semissintética vinorelbina. É um derivado obtido por modificações estruturais dos conhecidos alcalóides da Vinca (Jacquesy, 2000). Foram introduzidos dois átomos de flúor na molécula, o que permitiu aumentar o espectro de atividade da vinflunina em relação aos outros alcalóides (Jacquesy, 2000). Os efeitos citotóxicos da vinflunina são atribuídos à ligação da molécula a um sítio de ligação específico na tubulina, suprimindo a dinâmica dos microtúbulos e impedindo a formação do fuso durante a mitose (Ngan, 2000). A vinflunina suprime o crescimento e extensão dos microtúbulos. Assim, a transição da metáfase à anáfase é bloqueada, levando à morte celular por apoptose (Ngan, 2000).

Nanotecnologia: Em 2005, o FDA aprovou a vincristina lipossomal denominada *Oncological Transmembrane Carrier System* (Onco-TCS). Essa formulação utiliza um sistema de transporte transmembrantar que permite a entrega intracelular direcionada de vários agentes terapêuticos (Vincristine, 2004). A tecnologia TCS permite que a vincristina circule no sangue por mais tempo, se acumule dentro da célula tumoral e seja liberada por um período prolongado no local do tumor, aumentando a eficácia e reduzindo os efeitos adversos do fármaco (Vincristine, 2004). A vincristina lipossomal Onco-TCS é utilizada somente para LNH agressivo e recidivante (Vincristine, 2004). A toxicidade hematológica é leve, sendo as principais toxicidades: dor, obstipação, febre, rigidez, fadiga, mialgia e neuropatia periférica (Vincristine, 2004). Outro fármaco obtido por nanotecnologia a partir da vincristina é o Marqibo, formado por vincristina encapsulada em lipossomas de esfingomielina / colesterol para administração endovenosa (Silverman, 2013). Mais de 95% do medicamento está encapsulado no lipossomas. Este fármaco foi aprovado em 2012 pelo FDA (Silverman, 2013). O Marqibo é indicado para pacientes adultos com cromossomo Philadelphia negativo (Ph-) em LLA (Silverman, 2013). As principais reações adversas encontradas nos estudos foram: constipação, náusea, pirexia, fadiga, neuropatia periférica, neutropenia febril, diarreia, anemia, redução do apetite e insônia (Silverman, 2013).

Design de novos fármacos para o Câncer: Uma nova estratégia para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento do câncer tem como alvo os Receptores de Folato (RF) (Neidle, 2014; Vergote, 2015). Estes RF são proteínas ligadas ao glicosilfosfatidilinositol que capturam ligantes do ambiente extracelular e são capazes de transportá-los para o interior da célula por uma via endossômica (Neidle, 2014). O Vintafolide (também conhecido como EC-145), é um novo conjugado de fármaco ligante que combina ácido fólico com hidrazida desacetilvimblastina (Vergote, 2015), sendo utilizado para o tratamento de câncer de ovário e pulmão resistente à platina (Vergote, 2015). O fármaco foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA), mas ainda não foi aprovado pelo FDA (Vergote, 2015). Embora a administração do EC-145 com doxorubicina lipossomal peguila tenha produzido um aumento estatisticamente significativo na sobrevida livre de doença em pacientes adultos com câncer de ovário resistente a platina, que expressam os RF em todos os órgãos alvo, os estudos de fase III de um estudo de triagem clínica chamado de *Platinum Resistant Ovarian Cancer Evaluating EC-145 in combination with Doxil* (PROCEED) não conseguiu demonstrar a sua eficácia na sobrevida livre de doença (European Medicines Agency, 2014; Dosio et al., 2010). A Quadro 1 apresenta a classificação dos alcalóides da vinca de acordo com a Classificação ATC (*Anatomic Therapeutic Chemical*) (WHO, 2021) suas indicações clínicas e principais efeitos adversos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os produtos naturais representam um mercado promissor para o desenvolvimento de novos fármacos. A vincristina, um produto natural, descoberto ao acaso, há 60 anos revolucionou o tratamento do câncer permitindo a remissão de diversos tumores sólidos e hematológicos e aumentando a sobrevida livre de doença. Porém devido às características farmacológicas e à neurotoxicidade dos alcalóides da vinca, diversos esforços foram feitos na tentativa de aumentar ainda mais sua eficácia e reduzir sua toxicidade, produzindo

assim compostos semissintéticos, utilizados hoje no tratamento do câncer. Com o avanço da nanotecnologia na última década, a molécula passou por diversas modificações e fármacos promissores vêm sendo estudados e avaliados para o tratamento do câncer.

AGRADECIMENTOS

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), sob o nº: E-26/201.783/2019.

REFERÊNCIAS

- Armstrong JG, Dyke RW, Fouts PJ. 2021. Initial clinical experience with leurocristine, a new alkaloid from Vincarosea Linn, procam. *Assoc Cancer Res* 1962;3(abstrat):301. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5335120/Acessoem19.04.2021>.
- Avendaño C, Menendez JC. 2015. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*. Elsevier, 2nd ed; p. 359-63.
- Brandão HN, David JP, Couto RD, Nascimento JA, David JM. 2010. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *Quim Nova*.33(6):1359-69.
- Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. 2015. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: what do we know about mechanisms?. *Neurosci Letters*.596:90-107. Review.
- Danhier F, Feron O, Prétat V. 2010. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *J Control Release.*, 148(2):135-46. Review.
- FauldvinciriLibbs [Internet]. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda; 2017. Bula de medicamento. Disponível em https://www.libbs.com.br/wp-content/uploads/2015/12/2.-Bula-Profissional_Fauldvinciri_v.09-21.pdf. Acesso em 20.04.2021.
- Frost, J. W., Goldwein, M. I., & Bryan, J. A. 1962. Clinical experience with vincalukoblastine in far-advanced Hodgkin's disease and various malignant states. *Annals of internal medicine*. 56: 854-859. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-56-6-854>
- Gidding CE, Kellie SJ, Kamps WA, de Graaf SS. 1999. Vincristine revisited. *Crit Rev Oncol Hematol*.29(3):267-87. Review.
- Hospira. Bula do medicamento Vincristine®. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/071484s042lbl.pdf Acesso em 20.04.2021.
- Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP Brasil). Medicamentos Potencialmente Perigosos de Uso Hospitalar. Lista Atualizada 2019 [Internet]. Boletim ISMP Brasil; 2019 [citado 2021 Mar 20]. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2019/02/615-boletim-ismp-fevereiro-2019.pdf>
- Ishikawa H, Colby DA, Seto S, Va P, Tam A, Kakei H, et al., 2009. Total synthesis of vinblastine, vincristine, related natural products, and key structural analogues. *J Am Chem Soc.*, 131(13):4904-16.
- Jacquesy, J. C., and J. Fahy. 2000. "Cancer: superacid generation of new antitumor agents. Biomedical chemistry: applying chemical principles to the understanding and treatment of disease." Paul F. Torrence (ed). John Wiley & Sons, Inc.
- Johnson IS, Armstrong JG, Gorman M, Burnett JP Jr. 1963. The vinca alkaloids: a new class of oncolytic agents. *Cancer Res.*, 1390-427. Review.
- Katsung BG, Trevor AJ. 2017. *Farmacologia Básica e Clínica*. 13a ed. Ed. Porto Alegre; p.1216.
- Kruczynski A, Barret JM, Etiévant C, Colpaert F, Fahy J, Hill BT. 1998. Antimitotic and tubulin-interacting properties of vinflunine, a novel fluorinated vinca alkaloid. *Biochem Pharmacol*. 55(5):635-58.
- Madsen ML, Due H, Ejskjær N, Jensen P, Madsen J, Dybkær K. 2019. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol*. 84(3):471-85.
- Marques JP, Lopes GC. 2015. Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas. *Revista Uningá Review.*;24 (1):56-61.
- Martino E, Casamassima G, Castiglione G, Cellupica S, Cellupica E, Pantalone S, Papagni F et al., 2018. Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. *Bioorg Med Chem Lett.*, 28(17):2816-26.
- Neidle S. 2014. *Cancer drug design and discovery*. 2nd ed. Elsevier; p. 179.
- Ngan VK, Bellman K, Panda D, Hill BT, Jordan MA, Wilson L. 2000. Novel actions of the antitumor drugs vinflunine and vinorelbine on microtubules. *Cancer Res.*, 60 (18):5045-51.
- Noble RL, Beer CT, Cutts JH. 1958. Role of chance observations in chemotherapy: Vincarosea. *Ann N Y Acad Sci.*, 76(3):882-94.
- Plaizier, AC. 1981. *A revision of Catharanthus roseus (L.) G. Don (Apocynaceae)*. No. 81-9. Land bouwhoghe school,. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/29380039.pdf>. Acesso em 19.04.2021.
- Renbarger JL, McCammack KC, Rouse CE, Hall SD. 2008. Effect of race on vincristine-associated neurotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Pediatr Blood Cancer.*, 50(4):769-71.
- Rother, 2007. Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem* [online]. 2007, v. 20, n. 2 [Acessado 23 Julho 2021], pp. v-vi. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>>. Epub 17 Jul
- Silverman JA, Deitcher SR. 2013. Marqibo® (vincristine sulfate liposome injection) improves the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vincristine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 71(3):555-64. Review.
- Vincristine liposomal--INEX: lipid-encapsulated vincristine, onco TCS, transmembrane carrier system--vincristine, vincacine, vincristine sulfate liposomes for injection, VSLI. *Drugs R D*. 2004;5(2):119-23. Review.
- Warwick, O. H., Dart, J. M. M., Brown, T. C., Beer, C. T., Cutts, J. H., & Noble, R. L. Some biological effects of vincalukoblastine, an alkaloid in Vinca rosea Linn in patients with malignant disease. *Cancer Res*.1960; 20:1032-1041.
- Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. 2008. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer.*, 44(11):1507-15. Review.
- Vergote I, Leamon CP. 2015. Vintafolide: a novel targeted therapy for the treatment of folate receptor expressing tumors. *Ther Adv Med Oncol*.7(4):206-18. Review.
- European Medicines Agency. Vynfinit [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 3]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-vynfinit_en.pdf
- Dosio F, Milla P, Cattel L. 2010. EC-145, a folate-targeted Vinca alkaloid conjugate for the potential treatment of folate receptor-expressing cancers. *Curr Opin Investig Drugs*.11(12):1424-33. Review.
- WHO Collaborating Centre for drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 18]. Available from: disponível em : https://www.whocc.no/atc_ddd_index
