

LOMUSTINA

QUIMIOTERÁPICO ANTINEOPLÁSICO

FÓRMULA MOLECULAR

$C_9H_{16}ClN_3O_2$

PESO MOLECULAR

233,696 g/mol

CAS

13010-47-4

DCB

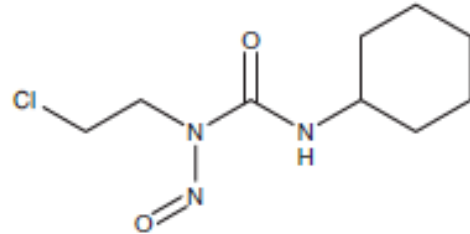
05399

CLASSE

CITOSTÁTICO

Alquilante da classe das nitrosureias

ESTRUTURA QUÍMICA



INDICAÇÃO

Lomustina é um antineoplásico indicado principalmente para tratamento de tumores cerebrais, incluindo gliomas e astrocitomas, além de ser utilizada para o tratamento de metástases cerebrais originárias de outros tipos de tumores. Além disso, a Lomustina também foi relatada como uma opção terapêutica em casos de linfomas, mastocitomas, fibrossarcomas e mielomas múltiplos. Sua forma oral de administração facilita a utilização clínica deste medicamento.¹⁻⁵

MECANISMO DE AÇÃO

Lomustina pertence à classe das nitrosureias e age como um agente alquilante. Seu mecanismo de ação envolve a alquilação do DNA, o que resulta na interrupção da sua replicação e transcrição do RNA, ocorrendo independentemente da fase do ciclo celular. É importante destacar que a Lomustina age diretamente no DNA e, portanto, não exibe seletividade em relação às células neoplásicas. A Lomustina é especialmente eficaz em células que estão em ativa divisão, mas também pode afetar células em repouso. É interessante notar que os efeitos dos agentes alquilantes compartilham semelhanças com os efeitos das radiações ionizantes, o que levou alguns autores a se referirem a eles como "radiomiméticos". Esses efeitos podem culminar na morte celular, mutagênese ou até mesmo na indução de processos carcinogênicos.^{1,2}

FARMACOCINÉTICA

A lomustina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e amplamente distribuída pelo corpo. Sua elevada absorção oral permite a administração eficaz por via oral. Após a absorção, a lomustina é metabolizada no fígado em metabólitos antitumorais, com uma meia-vida variando de 16 a 48 horas. A alta lipofilicidade da lomustina facilita sua rápida e eficiente penetração na barreira hematoencefálica, sendo seus metabólitos ativos determinados a partir da relação plasma:líquido cefalorraquidiano na proporção de 1:3. A principal via de excreção é a renal, com uma porção também sendo eliminada através do ar expirado e das fezes. Vale destacar que a meia-vida da lomustina em humanos é muito curta, cerca de 15 minutos, mas sua atividade biológica é significativamente prolongada devido aos tempos de eliminação mais longos dos metabólitos ativos.²⁻⁴

EFEITOS ADVERSOS

A lomustina é um agente quimioterápico com uma série de efeitos colaterais associados. Os efeitos adversos mais graves são a mielossupressão, levando a condições como anemia, neutropenia e trombocitopenia, além

LOMUSTINA

QUIMIOTERÁPICO ANTINEOPLÁSICO

da hepatotoxicidade. O nadir dos efeitos na medula óssea em cães observado geralmente 6-7 dias após a administração. A dose máxima tolerada em cães é de 90 mg/m², e doses mais elevadas (100 mg/m²) podem levar à mielossupressão e trombocitopenia cumulativa. Em casos de neutropenia severa em cães, a redução da dose para 40-50 mg/m² é recomendada. Em gatos, a neutropenia é o efeito dose-limitante do tratamento, e eles compartilham uma semelhança com humanos, já que o nadir da mielotoxicidade ocorre em 3-4 semanas.²⁻⁴

A hepatotoxicidade é outro efeito adverso grave associado à lomustina, especialmente em cães, podendo levar a hepatotoxicidade crônica, dose-relacionada, cumulativa e irreversível.² Relatos indicam que a administração de SAME e silimarina pode ser bem-sucedida no tratamento ou prevenção da hepatotoxicidade da lomustina em cães.⁶⁻⁸

Dentre outros efeitos adversos, destacam-se as náuseas e vômitos, que geralmente ocorrem de 3 a 6 horas após a administração do medicamento. Ainda, podem ser observados alopecia, atrofia óptica, estomatite, fibrose pulmonar, insuficiência renal, infiltrados pulmonares, ataxia, letargia, displasia da medula óssea e distúrbios visuais.²⁻⁵ Além disso, as nitrosureias também podem ser tóxicas para as células que se dividem rapidamente nos tecidos mucosos.^{2,3,7} Portanto, o uso desse medicamento requer cuidados e monitoramento rigorosos devido aos seus potenciais efeitos colaterais significativos.

CONTRAINDICAÇÕES

A lomustina é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade prévia este fármaco ou a qualquer componente da formulação. Além disso, não é recomendado para gestantes e lactantes devido ao risco teratogênico, nem para pacientes com anemia, mielossupressão, disfunção pulmonar, infecções, insuficiência renal ou hepática, pois pode agravar essas condições. Em animais de pequeno porte, é importante considerar os riscos para a medula óssea ao usar a lomustina. É essencial seguir as orientações médicas para garantir a segurança do paciente.^{2-4,9}

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de lomustina com outras drogas imunossupressoras, como ciclofosfamida e corticosteroides, pode aumentar significativamente o risco de infecções. Além disso, é fundamental observar que a lomustina pode interagir com várias outras drogas, incluindo aquelas que têm potencial mielossupressor, como cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B ou colchicina. Essas interações podem resultar em uma depressão aditiva da medula óssea. Ainda, o uso de vacinas de vírus vivos durante a terapia com lomustina deve ser abordado com cautela. Portanto, é de extrema importância discutir qualquer potencial interação medicamentosa com um veterinário antes de iniciar o tratamento com lomustina, visando garantir a segurança e eficácia do tratamento.²⁻⁴

DOSES

CÃES: 50 - 90 mg/m², via oral, a cada 2 - 6 semanas, de acordo com o protocolo indicado.²⁻⁵

Quimioterapia metronômica: 2,84 mg/m², via oral, 1x dia, por 3 a 4 semanas.^{7,10}

GATOS: 40 - 60 mg/m², via oral, a cada 3 a 6 semanas, de acordo com o protocolo indicado.²⁻⁴

Alternativamente, 10-20 mg/gato a cada 3 a 6 semanas.²⁻³

ATENÇÃO: dose expressa em mg/m² (área da superfície corporal) e não em mg/kg.

LOMUSTINA

QUIMIOTERÁPICO ANTINEOPLÁSICO

TABELA DE CONVERSÃO DE PESO (kg) PARA ÁREA DE SUPERFÍCIE CORPORAL (m²)¹

CÃES							
kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²
0,5	0,064	18	0,694	36	1,101	54	1,443
1,0	0,101	19	0,719	37	1,121	55	1,461
2,0	0,160	20	0,744	38	1,142	56	1,478
3,0	0,210	21	0,769	39	1,162	57	1,496
4,0	0,255	22	0,785	40	1,181	58	1,513
5,0	0,295	23	0,817	41	1,201	59	1,531
6,0	0,333	24	0,840	42	1,220	60	1,548
7,0	0,370	25	0,864	43	1,240	61	1,565
8,0	0,404	26	0,886	44	1,259	62	1,582
9,0	0,437	27	0,909	45	1,278	63	1,599
10	0,469	28	0,931	46	1,297	64	1,616
11	0,500	29	0,953	47	1,302	65	1,633
12	0,529	30	0,975	48	1,334	66	1,649
13	0,553	31	0,997	49	1,352	67	1,666
14	0,581	32	1,018	50	1,371	68	1,683
15	0,608	33	1,029	51	1,389	69	1,699
16	0,641	34	1,060	52	1,407	70	1,715
17	0,668	35	1,081	53	1,425		

GATOS							
kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²
0,5	0,063	2,6	0,189	5,2	0,300	7,8	0,393
0,6	0,071	2,8	0,199	5,4	0,307	8,0	0,400
0,7	0,079	3,0	0,208	5,6	0,315	8,2	0,407
0,8	0,086	3,2	0,217	5,8	0,323	8,4	0,413
0,9	0,093	3,4	0,226	6,0	0,330	8,6	0,420
1,0	0,100	3,6	0,235	6,2	0,337	8,8	0,426
1,2	0,113	3,8	0,244	6,4	0,345	9,0	0,433
1,4	0,125	4,0	0,252	6,6	0,352	9,2	0,439
1,6	0,137	4,2	0,260	6,8	0,360	9,4	0,445
1,8	0,148	4,4	0,269	7,0	0,366	9,6	0,452
2,0	0,159	4,6	0,277	7,2	0,373	9,8	0,458
2,2	0,169	4,8	0,285	7,4	0,380	10,0	0,464
2,4	0,179	5,0	0,292	7,6	0,387		

LOMUSTINA

QUIMIOTERÁPICO ANTINEOPLÁSICO

FARMACOTÉCNICA

NOTA: ATENDER LEGISLAÇÃO PARA MANIPULAÇÃO DE CITOSTÁTICOS.

Sugestão de excipientes para cápsula: Estearato de magnésio 0,5%, Manitol q.s.p.

Utilizar cápsulas opacas. Não encapsular em cápsulas transparentes.

Manipular exclusivamente em cápsulas: devido aos potenciais efeitos prejudiciais associados ao contato direto com citostáticos, é fortemente recomendado que a manipulação seja restrita exclusivamente às cápsulas, a fim de prevenir vazamentos acidentais da droga. Não é aconselhável a manipulação em formas farmacêuticas líquidas, como xaropes, ou semissólidas, como pastas e biscoitos.

Orientações para os tutores:

- ✓ **Não abrir a cápsula:** a cápsula de lomustina nunca deve ser aberta ou misturada com alimentos. Ela deve ser administrada diretamente por via oral ao animal.
- ✓ **Administrar em jejum:** administrar a lomustina preferencialmente ao animal em jejum.⁴ Não forneça comida nem água ao animal por pelo menos 2 horas após a administração, pois isso pode ajudar a reduzir o risco de náuseas.
- ✓ **Limpeza de urina:** a lomustina ou seus metabólitos podem ser detectados na urina do animal por até 24 horas após a dose. Se houver necessidade de limpar a urina do animal, é aconselhável usar luvas para evitar o contato direto da substância com a pele.²

MODO DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade. Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos.

REVISÃO DE LITERATURA

RASSNICK et al., 1999 ¹¹

Avaliaram o uso da lomustina (90 mg/m², VO, a cada 3 semanas) no tratamento de mastocitoma canino em 19 animais. Cirurgia e radioterapia continuam sendo os tratamentos mais importantes para a maioria dos cães com tumores cutâneos de mastócitos (MCT). No entanto, muitos casos não podem ser controlados apenas com essas modalidades locais. Lomustina deve, portanto, ser considerada no tratamento de cães com MCT de alto grau, recorrentes ou metastáticos.

MOIRANO et al., 2018 ¹²

Este estudo comparativo retrospectivo analisou 40 casos de gliomas intracranianos em cães. Foram avaliadas variáveis relacionadas à sobrevida geral e significância prognóstica, incluindo idade, sexo, sintomas clínicos, duração dos sintomas, localização do tumor e protocolo de tratamento utilizado. Os cães com gliomas intracranianos presumidos e tratados com quimioterapia com lomustina (mediana de 62 mg/m², VO, a cada 3 a 6 semanas) viveram mais tempo (mediana de 138 dias) do que aqueles tratados exclusivamente com cuidados sintomáticos (mediana de 35 dias). Além disso, uma duração dos sintomas clínicos ≥16 dias antes do diagnóstico (mediana de 109 dias) foi associada a uma sobrevida mais longa do que uma duração <16 dias antes do diagnóstico (mediana de 25 dias). Este estudo sugere que a terapia com lomustina pode ser eficaz na prolongação da sobrevivência em cães com gliomas intracranianos e deve ser considerada como uma opção de tratamento potencial. Embora as toxicidades relacionadas à lomustina sejam relativamente comuns, elas raramente são fatais e frequentemente não resultam na interrupção da terapia.

LOMUSTINA

QUIMIOTERÁPICO ANTINEOPLÁSICO

PEREIRA, 2020 ¹³

Neste estudo, foram examinadas características de tumores gliais em cães por ressonância magnética. Foram avaliados 18 cães com lesões intra-axiais detectadas na ressonância magnética e, após o diagnóstico de tumor, receberam tratamento com lomustina (70 mg/m², VO, a cada 3 semanas), além de tratamento de suporte. A análise de sobrevida indicou uma média de 85 dias para tumores supratentoriais e 26 dias para tumores infratentoriais. Esse estudo proporcionou informações valiosas sobre tumores cerebrais em cães, incluindo características, sintomas e sobrevida sob tratamento específico.

LAPRAIS; OLIVRY, 2017 ¹⁴

Esta revisão de literatura avaliou as taxas de remissão completa e os tempos de sobrevida de cães com linfoma epiteliotrópico cutâneo de células T (CTCL), comparando protocolos com lomustina em relação a outras abordagens terapêuticas. Constatou-se que os protocolos com lomustina, quer utilizados isoladamente ou em combinação com outros medicamentos, aparentaram alcançar taxas de remissão completa de aproximadamente 30%, contudo, a duração média dessas remissões ainda não está claramente definida. Observou-se que o tempo médio de sobrevida após a aplicação de protocolos com lomustina é de 6 meses. Conclui-se que a lomustina - utilizada de forma isolada ou em combinação com outros agentes terapêuticos - parece representar uma alternativa valiosa para o tratamento de cães acometidos pelo CTCL. Entretanto, é importante ressaltar que a ocorrência de efeitos colaterais mielopoéticos e/ou gastrointestinais requer um monitoramento regular.

RIBSON et al., 2006 ¹⁵

Este estudo retrospectivo avaliou o uso da lomustina (dose média 60 mg/m², a cada 3 semanas VO) no tratamento do linfoma epiteliotrópico em cães. Dos 46 cães estudados, 83% mostraram resposta ao tratamento, sendo que 15 animais alcançaram remissão completa e 23, remissão parcial. A lomustina foi bem tolerada, embora algumas reduções de dose fossem necessárias devido a efeitos colaterais. Os resultados sugerem que a lomustina pode ser uma opção eficaz e bem tolerada para o tratamento do linfoma epiteliotrópico em cães.

WILLIAMS et al., 2006 ¹⁶

Este estudo retrospectivo investigou o uso da lomustina em 36 cães com linfoma epiteliotrópico. A maioria dos cães (86%) apresentava a forma cutânea da doença, enquanto 14% tinham a forma oral. Mais da metade (51%) dos cães recebeu outros agentes quimioterápicos antes da lomustina. Todos os cães tinham a doença detectável no início da terapia com lomustina, recebendo uma dose média inicial de 70 mg/m². Toxicidades incluíram mielossupressão, sintomas gastrointestinais e aumento na atividade de enzimas hepáticas. Este estudo sugere que a quimioterapia com lomustina pode ser uma opção razoável para o tratamento do linfoma epiteliotrópico canino.

MOORE et al., 1999 ¹⁷

Avaliaram 43 cães com linfoma recidivante ou que não haviam alcançado remissão completa após quimioterapia anterior, sendo então tratados com lomustina em uma dosagem de 90-100 mg/m², via oral, a cada 3 semanas. Onze cães apresentaram respostas completas ou parciais duradouras por um período médio de 86 dias. A toxicidade aguda limitante da dose foi a neutropenia, observada 7 dias após a administração da lomustina, levando à recomendação de dosagem de 90 mg/m². A trombocitopenia também ocorreu com tratamento contínuo de lomustina, sugerindo que o intervalo de três semanas pode ser curto demais para a administração contínua do medicamento. Toxicidades graves, como febre, problemas neurológicos ou danos renais, foram raras. Concluiu-se que a lomustina é eficaz no tratamento do linfoma recidivante em cães.

LOMUSTINA

QUIMIOTERÁPICO ANTINEOPLÁSICO

PIRES et al., 2022 ¹⁸

Relataram um caso de plasmocitoma extramedular oral em gatos que foi tratado com lomustina (40 mg/m²) e metilprednisolona (1 mg/kg) a cada cinco semanas, totalizando seis sessões, associado com eletroquimioterapia. Este tratamento resultou em uma ótima sobrevida de 407 dias, sem comprometer a qualidade de vida do paciente. Este caso destaca a eficácia da quimioterapia adjuvante em um tratamento menos invasivo e conservador para plasmocitomas orais em gatos.

REFERÊNCIAS

1. SPINOSA, H. S.; GÓRNIA, K.S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. 979 p.
2. PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7. ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.
3. PAPICH, M. G. **Papich Handbook of Veterinary Medicine**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2020. 1026 p.
4. PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.
5. ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2018. 912 p.
6. RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary pharmacology and therapeutics**. 10. ed. Hoboken: Wiley Blackwell, 2018. 1552 p.
7. MEALEY, K. L. **Pharmacotherapeutics for Veterinary Dispensing**. Hoboken: Wiley Blackwell, 2019. 623 p.
8. SKORUPSKI, K. A. et al. Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of Denamarin for prevention of CCNU-induced hepatopathy in tumor-bearing dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 4, p. 838-845, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0743.x>>. Acesso em: 4 set. 2023.
9. VIANA, F. A. B. **Guia terapêutico veterinário**. 3 ed. Lagoa Santa: CEM, 2014. 560 p.
10. TRIPP, C. D. et al. Tolerability of metronomic administration of lomustine in dogs with cancer. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 278-284, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0684.x>>. Acesso em: 31 ago. 2023.
11. RASSNICK, K. M. et al. Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 6, p. 601-605, 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb02217.x>>. Acesso em: 13 nov. 2015.
12. MOIRANO, S. J. et al. Survival times in dogs with presumptive intracranial gliomas treated with oral lomustine: a comparative retrospective study (2008-2017). **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 16, n. 4, p. 459-466, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/vco.12401>>. Acesso em: 6 set. 2023.
13. PEREIRA, M. M. B. **Características morfológicas de tumores intra-axiais em cães por imagem de ressonância magnética**. 2020. 57 p. Dissertação (Biotecnologia Animal) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2020.
14. LAPRAIS, A.; OLIVRY, T. Is CCNU (lomustine) valuable for treatment of cutaneous epitheliotropic lymphoma in dogs? A critically appraised topic. **BMC Veterinary Research**, v. 13, p. 1-4, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12917-017-0978-7>>. Acesso em: 31 ago. 2023.

LOMUSTINA

QUIMIOTERÁPICO ANTINEOPLÁSICO

15. RISBON, R. E. et al. Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999–2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 20, n. 6, p. 1389-1397, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb00756.x>>. Acesso em: 13 nov. 2015.
16. WILLIAMS, Laurel E. et al. CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 1, p. 136-143, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02833.x>>. Acesso em: 13 nov. 2015.
17. MOORE, A. S. et al. Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 5, p. 395-398, 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb01452.x>>. Acesso em: 13 nov. 2015.
18. PIRES, F. A. O. et al. Plasmocitoma Extramedular Oral em Felino Doméstico. **Ciência Animal**, v. 31, n. 4, p. 154–162, 2022. Disponível em: <<https://revistas.uece.br/index.php/cienciaanimal/article/view/9302>>. Acesso em: 4 set. 2023.