

Ana Leonor Pereira Bruçó

A bicatulamida no tratamento do carcinoma da próstata

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Ricardo Castro e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Leonor Pereira Bruço

A BICALUTAMIDA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DA PRÓSTATA

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Leonor Pereira Bruçó, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011146833, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro, que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais

Coimbra, 16 de setembro de 2016.

(Ana Leonor Pereira Bruçó)

Monografia realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

O Tutor

(Professor Doutor Ricardo António Esteves de Castro)

A Aluna

(Ana Leonor Pereira Bruçó)

Coimbra, 27 de Dezembro de 1977.

SÍSIFO

“Recomeça...
Se puderes,
Sem angústia e sem pressa.
E os passos que deres,
Nesse caminho duro
Do futuro,
Dá-os em liberdade.
Enquanto não alcances
Não descanses.
De nenhum fruto queiras só metade.

E, nunca saciado,
Vai colhendo
Ilusões sucessivas no pomar.
Sempre a sonhar
E vendo,
Acordado,
O logro da aventura.
És homem, não te esqueças!
Só é tua a loucura
Onde, com lucidez, te reconheças “

Miguel Torga, em Diários vol. XIII-XVI

Os meus sinceros agradecimentos:

Ao meu Tutor, Professor Doutor Ricardo Castro,
pela disponibilidade e atenção dispensada.

À biblioteca do Pólo III,
pelos momentos de estudo intensivo e de procrastinação.

A Coimbra,
pelo espírito.

Aos Outros,
pelos ensinamentos.

Ao Thíasos,
por me alargar os horizontes.

Ao Gossip,
por me mostrarem que nada é impossível.

Às Abelhas,
pela amizade e paciência.

Ao meu irmão,
pelo apoio.

Aos meus pais
por serem a prova de que a educação é a arma mais poderosa do mundo.

Abreviaturas e acrónimos

- AAE(s) – Antiandrogénio(s) Esteroide(s)
AANE(s) – Antiandrogénio(s) não esteroide(s)
AFI – *Ativation Function I*
BCA – Bloqueio Combinado de Androgénios
BCS – *Biopharmaceutics Classification System*
CoA – Coativadores
CoR – Corepressores
CPRC – Cancro da Próstata Resistente à Castração
DHT – 5 α -dihidrotestosterona
DSC – *Differential Scanning Calorimetry*
ERA – Elementos de Resposta Androgénia
ETR – Exame do Toque Retal
EMA – *European Medicines Agency*
EUA – Estados Unidos da América
FDA – *Food and Drug Administration*
LH – *Luteinizing Hormone*
LHRH – *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*
PCA 3 – *Prostate Cancer Antigen 3*
PSA – *Prostate Specific Antigen*
RA(s) – Recetor(es) de Androgénios
RNAm – Ácido Ribonucleico mensageiro
RMm – Ressonância Magnética multiparamétrica
TPA – Terapia de Privação de Androgénios
UE – União Europeia

Resumo

O cancro da próstata representa um dos cancros mais frequentemente diagnosticados em homens. O desenvolvimento e crescimento do tumor dependem da presença de androgénios. O recetor de androgénios é um fator de transcrição e um alvo terapêutico válido para o cancro da próstata. A bicalutamida é um antagonista competitivo do recetor de androgénios que impede o desenvolvimento do cancro da próstata regulado por androgénios. Os antiandrogénios são usados como uma opção de tratamento em monoterapia, em determinados casos, ou em associação com a terapia de privação de androgénios constituindo o bloqueio combinado de androgénios. A terapia de privação de androgénios é o tratamento base num estado avançado da doença que eventualmente poderá progredir letalmente para um cancro da próstata resistente à castração. Antiandrogénios de nova geração têm sido introduzidos na prática clínica.

Neste trabalho são apresentados os usos clínicos da bicalutamida no tratamento do cancro da próstata.

PALAVRAS CHAVE: cancro da próstata; recetor de androgénios; bicalutamida, cancro da próstata resistente à castração.

Abstract

Prostate cancer represents one of the most frequently diagnosed cancer in men worldwide. Tumor development and growth depend on the presence of androgens. The androgen receptor is a transcription factor and validated therapeutic target for prostate cancer. Bicalutamide is a competitive androgen receptor antagonist that inactivates androgen regulated prostate cancer growth. Antiandrogens are treatment option used in selected cases, as monotherapy or in association with androgen deprivation therapy designed combined androgen blockade. Androgen deprivation therapy remains a standard treatment in advanced stage but eventually the disease will return as lethal castration resistant prostate cancer. New generation antiandrogens have been introduced in clinical practice.

This dissertation presents the clinical role of bicalutamide in prostate cancer therapy.

KEY WORDS: prostate cancer; androgen receptor; antiandrogens; bicalutamide; castration resistant prostate cancer.

Índice

Introdução.....	2
Bicalutamida.....	4
Propriedades físico-químicas	6
Indicações Terapêuticas.....	9
Carcinoma da próstata.....	9
Propriedades farmacodinâmicas	9
Os recetores de androgénios	9
Antiandrogénios ou antagonistas do recetor de androgénios e seus mecanismos de ação	10
Propriedades Farmacocinéticas	11
Absorção e Distribuição.....	11
Metabolização e Eliminação	11
Bicalutamida na clínica.....	12
Esquemas terapêuticos utilizados	12
Bicalutamida em associação	14
Bicalutamida em monoterapia	15
Efeitos secundários e interações	16
Cancro da próstata resistente à castração	17
Conclusões e perspectivas futuras.....	19
Bibliografia.....	20

Introdução

O cancro da próstata é uma das principais causas de morte da população mundial masculina e manifesta-se maioritariamente em homens com idade superior aos 65 anos. A glândula da próstata é um órgão sexual acessório que requer androgénios para o seu normal crescimento e desenvolvimento. Os androgénios são hormonas, com um núcleo esteroide, responsáveis pelas características sexuais masculinas. Entre estas hormonas, o combate ao cancro da próstata foca-se nas vias de atuação da testosterona. Cerca de 90% a 95% da testosterona total circulante é produzida nos testículos pelas células de Leydig sendo a restante produção de androgénios efetuada na zona reticulada do córtex das glândulas suprarrenais.

A produção de testosterona é regulada pela hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) gerada na hipófise e que por sua vez é controlada pela produção hipotalâmica da hormona de libertação luteinizante (LHRH, *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*).

Na próstata, a testosterona é convertida para a sua forma mais ativa, 5 α -dihidrotestosterona (DHT), pela enzima 5 α -reductase. A DHT liga-se aos recetores de androgénios (RAs) que servem como fatores de transcrição e induzem a expressão de genes com elementos de resposta androgénica (ERA). Assim, a DHT vai estimular o crescimento quer das células normais como das células cancerígenas. (Fig.1) (Holstein e Hohl, 1989) (Jefferson, 2009)

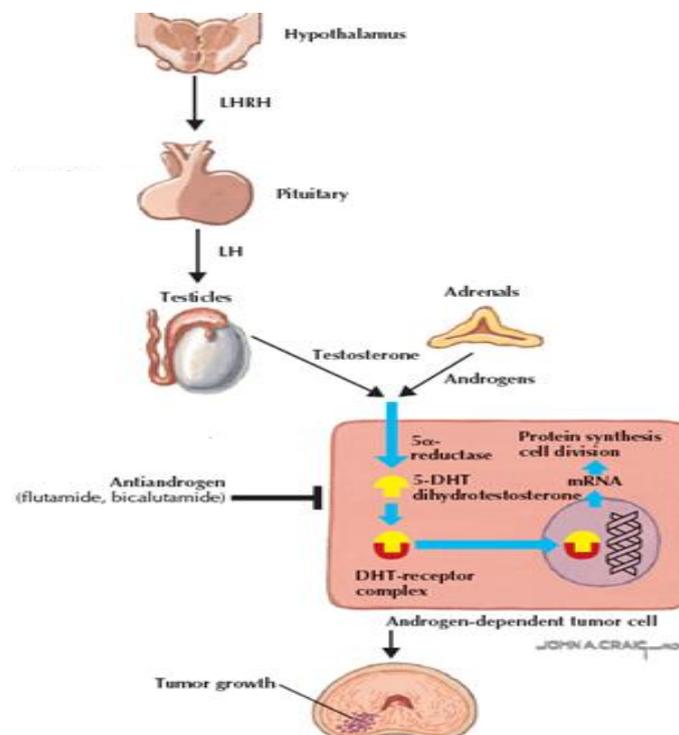


Figura 1 Eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, adaptada de (Lee et al., 1994).

No que diz respeito ao diagnóstico, o carcinoma da próstata só é sintomático numa fase em que já há disseminação óssea. É recomendado que os homens a partir dos 55 anos, ou 45 anos se apresentarem alto risco, determinem anualmente os níveis séricos do antígeno específico da próstata (PSA, *Prostate Specific Antigen*) e o exame do toque retal (ETR). Os valores normais de referência do PSA devem estar compreendidos entre 2,5 e 4 ng/mL. Se PSA se encontrar entre os 4 e 10 ng/mL e não houver nódulo palpável deve ser feita uma análise ao PSA livre e ao PSA total. Os pacientes com um valor de PSA >10 ng/mL ou nódulo palpável no ETR são selecionados para realizarem a biópsia. O PSA sérico serve também como parâmetro de monitorização da doença e de vigilância no aparecimento de reincidências. (DGS)

No entanto, apesar do PSA ser específico do tecido prostático, o seu valor não aumenta apenas em situações cancerígenas podendo aumentar, por exemplo, com o avanço da idade na hiperplasia benigna da próstata ou em casos de prostatite. (Lee *et al.*, 1994)

Existem outros biomarcadores, mais específicos para o cancro da próstata, como o PCA 3 (*Prostate Cancer Antigen 3*). O PCA 3 é um RNAm não codificante, que é detetado na urina de homens com cancro da próstata através de técnicas de biologia molecular. (Laxman *et al.*, 2008)

No caso de ser necessário passar à realização da biópsia, a ressonância magnética multiparamétrica (RMm) é o método mais eficaz na seleção dos pacientes, porque permite observar localmente o estado de desenvolvimento do tumor, identificar o seu grau de risco e de possível recorrência. Associando as técnicas de RMm com a ecografia, a biópsia é feita de uma forma orientada para zonas suspeitas, diminuindo-se o número de punções. (Morote *et al.*, 2016)

Quanto ao tratamento do cancro da próstata, este inclui diferentes opções tendo em conta o estado de progressão da doença. Num estado inicial pode passar pela prostatectomia e radioterapia. Num estado mais avançado passa pela terapia de privação de androgénios (TPA) ou também designada castração, através de uma intervenção cirúrgica ou farmacológica. Sendo o crescimento celular neste tipo de carcinoma fortemente dependente de androgénios, o bloqueio da ação destes pode ser obtido utilizando compostos antiandrogénios ou antagonistas do recetor de androgénios (RA) num esquema terapêutico adequado.

A bicalutamida, por ser um antagonista do RA, é uma das opções que integra determinados esquemas terapêuticos para o carcinoma da próstata, sendo um dos fármacos

com uso clínico aprovado para o tratamento desta doença. Pertence à classe dos antiandrogénios não esteroides (AANEs).

No entanto, há situações em que a bicalutamida, assim como outros fármacos e procedimentos incluídos na mesma estratégia terapêutica, começam a ser ineficazes e levam à progressão da doença que evolui para uma forma letal, denominando-se como cancro da próstata resistente à castração (CPRC). São várias as causas da progressão do cancro da próstata até esta fase. (Bassetto *et al.*, 2016)

A presente monografia tem como objetivo a avaliação geral do papel da bicalutamida no tratamento do carcinoma da próstata, analisando as características da molécula e as potencialidades da mesma. Além disso, pretende-se focar a sua utilização em esquemas terapêuticos e alternativas possíveis, assim como o desenvolvimento de novos fármacos para o cancro da próstata, tendo em consideração a evolução da doença na atualidade.

Bicalutamida

Os compostos pertencentes à classe dos AANEs têm como molécula de referência a flutamida que foi sintetizada pela primeira vez em 1967 por Baker, sendo-lhe atribuída atividade bacteriostática (Baker e Bachman, 1967) e só posteriormente associada a uma ação antiandrogénia. (Neri e Peets, 1979)

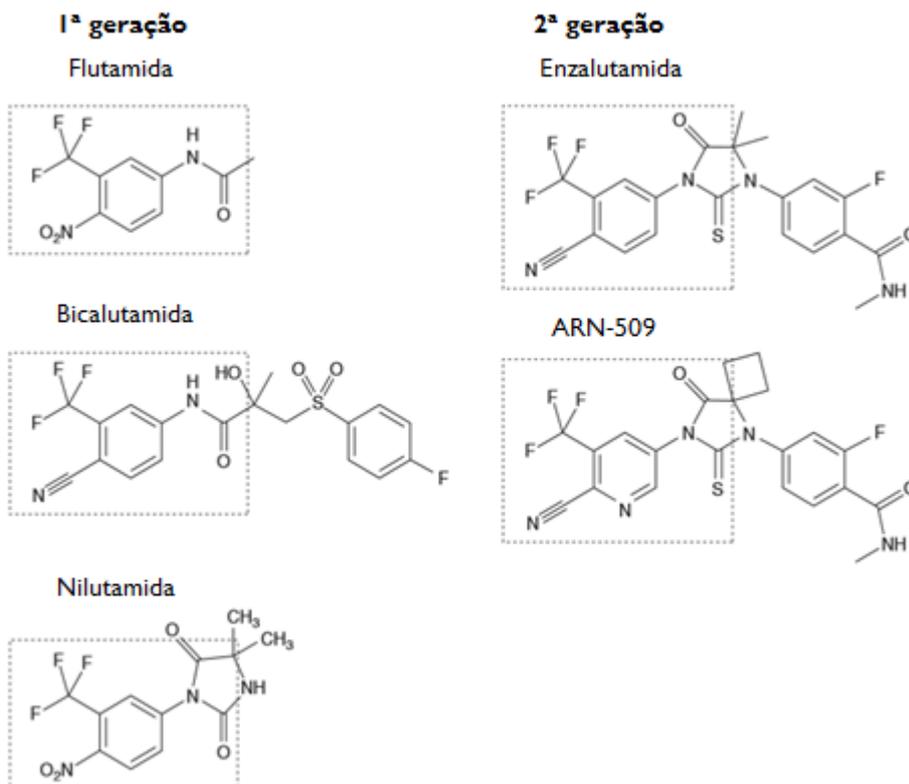
A bicalutamida foi descoberta pela equipa de Tucker, na *Imperial Chemical Industries* nos anos 80, numa tentativa de encontrar derivados da flutamida com uma atividade farmacológica melhor. (Tucker e Crook, 1988)

A bicalutamida é um antiandrogénio de 1ª geração, sendo o último desta geração a ser descoberto depois dos outros compostos pertencentes à sua classe, flutamida e nilutamida, e depois do acetato de ciproterona, pertencente à classe dos antiandrogénios esteroides (AAEs). (Fig. 2)

A bicalutamida começou a ser comercializada pela AstraZeneca em 1995, que lhe atribuiu o nome comercial de Casodex® sendo aprovada em comprimidos com a dose diária de 50 mg para o tratamento do carcinoma da próstata avançado em combinação com a castração cirúrgica ou farmacológica. Foi aprovado mais tarde o uso da bicalutamida numa dose diária de 150 mg, em monoterapia ou como adjuvante em determinadas situações para pacientes com cancro da próstata localmente avançado. A patente desta molécula expirou em 2009, sendo produzidos genéricos por vários laboratórios desde então. (INFARMED) (FDA)

Posteriormente foram desenvolvidos os AANEs de 2ª geração (**Fig. 2**), nomeadamente a enzalutamida, aprovada nos EUA e na UE a partir de 2012. (Helsen *et al.*, 2014) Também o ARN-509, pertencente a esta geração está já em ensaios clínicos na fase III, representando o composto desta classe com maior potencial futuro. (Gohil, 2015)

Antiandrogénios não esteroides (AANEs)



Antiandrogénios esteroides (AAEs)

Acetato de ciproterona

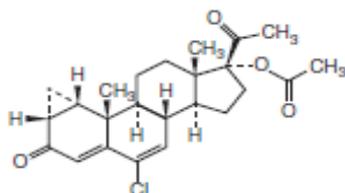


Figura 2 Antiandrogénios, adaptada de (Helsen *et al.*, 2014)(Ricci *et al.*, 2014).

Dentro da classe de compostos dos AANEs, tanto os de 1ª geração como os de 2ª geração têm uma base estrutural química comum, com uma anilida substituída por um grupo trifluorometil na posição *meta* e um grupo nitro ou ciano na posição *para* (**Fig.2**). (Helsen *et al.*, 2014)

A simulação computacional demonstra que a molécula de bicalutamida possui uma interação fulcral na sua zona terminal onde o grupo trifluorometil-ciano-benzil está acomodado, numa área altamente hidrofóbica. (**Fig. 3**) (Helsen *et al.*, 2014)(Voet *et al.*, 2013)

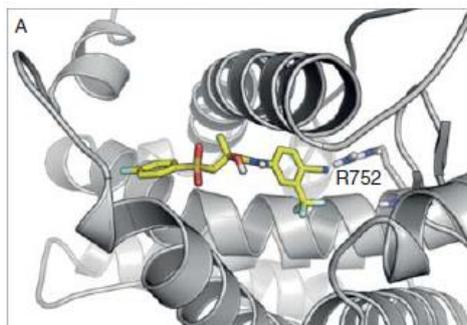


Figura 3 Modelo computacional de ligação da bicalutamida no RA. (Helsen *et al.*, 2014)

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

O nome IUPAC do composto é N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(4-fluorofenil)sulfonil-2-hidroxi-2-metilpropanamida e a sua fórmula molecular é $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$. (**Fig. 4**) (Joo e Kraka, 2008)

A bicalutamida é comercializada sob a forma de uma mistura racémica, em que apenas o enantiómero *R* apresenta atividade farmacológica, apresentando esta molécula um centro quiral assinalado na **Fig. 4**. Esta molécula apresenta uma solubilidade de <40 mg/ml sendo praticamente insolúvel em água. Pertence à classe II do sistema de classificação biofarmacêutica (BCS, *Biopharmaceutics Classification System*). (Vega *et al.*, 2007)

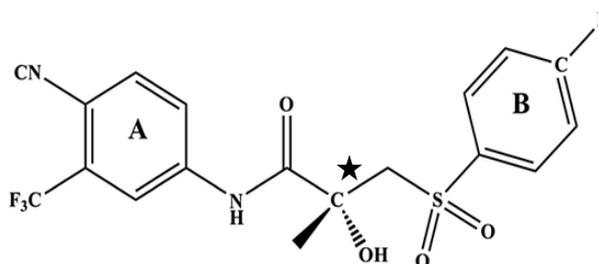


Figura 4 Enantiómero *R* da bicalutamida, adaptada de (Liu *et al.*, 2015).

O polimorfismo dos compostos orgânicos influencia a solubilidade da substância ativa, a interação com os excipientes da formulação, o ponto de fusão, a estabilidade e outras propriedades físico-químicas da molécula. É assim relevante determinar a forma polimórfica da molécula com atividade farmacológica porque vai condicionar a eficácia e segurança do fármaco em si, ao interferir com a sua biodisponibilidade.

Sendo a bicalutamida comercializada sob a forma de um comprimido, é necessário assegurar a qualidade e a estabilidade do composto, em particular, a estrutura do cristal. o tamanho da partícula. (Inui e Ueda, 2008)

Através de uma combinação de resultados obtidos por Calorimetria Diferencial de varrimento (DSC, *Differential Scanning Calorimetry*), difração raios-X e espectroscopia de infravermelho, foram caracterizadas duas formas cristalinas da bicalutamida, forma I e II e uma fase amorfa.

A bicalutamida apresenta-se sob duas conformações moleculares cujas principais diferenças resultam dos ângulos de torção no C12, C11, S8 e C5 em que o valor é de (-) 88,3 e (+) 72,5 para as formas I e II, respetivamente. (Fig.5) (Vega et al., 2007)

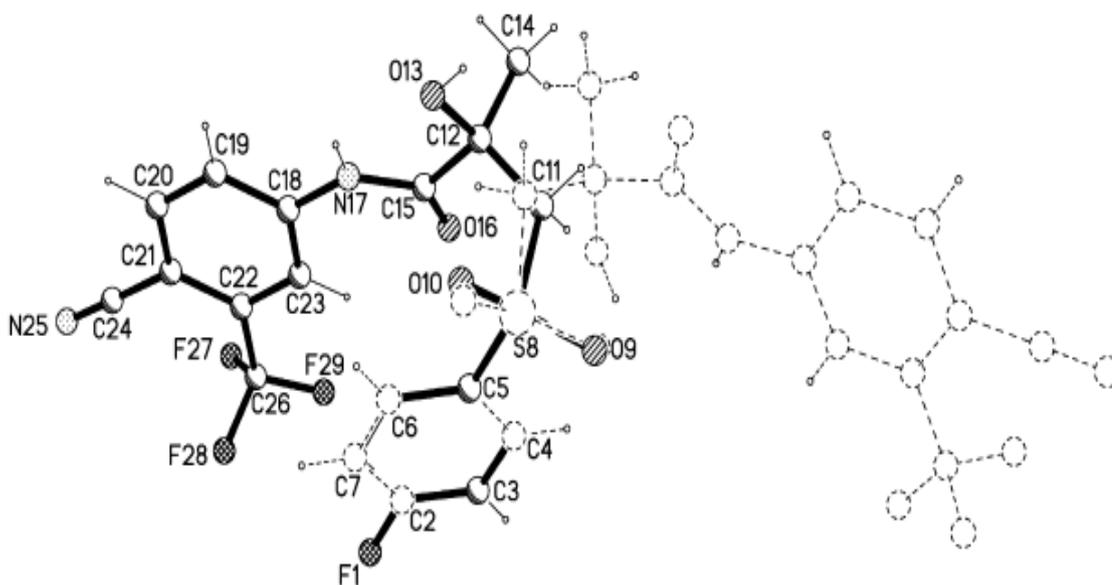


Figura 5 Sobreposição do anel de 6 membros C2/C3/C4/C5/C6/C7, que representa a forma I, linha tracejada e a forma II, linha a cheio. (Vega et al., 2007)

As formas I e II apresentam uma relação monotrópica entre si, sendo a forma I a mais estável. A forma amorfa foi considerada metaestável com tendência a converter-se espontaneamente na forma II.

Através da análise por DSC, foi observado que a forma I funde a 192°C com uma entalpia de 111 J/g (**Fig.6, curva 1**) e a forma II funde a 189°C com uma entalpia de 100 J/g (**Fig.6, curva 2**). Após a fusão e arrefecimento até à temperatura ambiente observa-se a passagem para a fase amorfa. Quando se volta a aquecer a fase amorfa (**Fig.6, curva 3**), desvitrifica por volta dos 50°C. Continuando a aumentar a temperatura, a fase líquida cristaliza na forma II pelos 105°C com uma entalpia de -71 J/g. Depois há finalmente a fusão da forma II a 189°C. (Vega *et al.*, 2007)

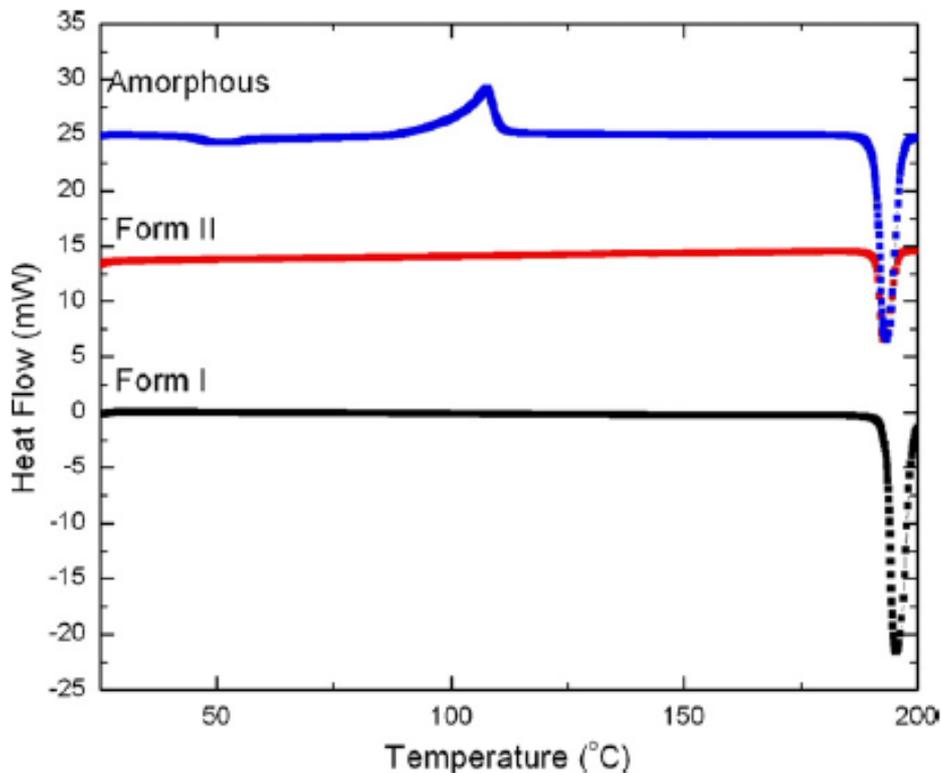


Figura 6 Curvas de DSC das formas I, II e fase amorfa. (Vega *et al.*, 2007)

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Carcinoma da próstata

Antes de caracterizar a indicação terapêutica da bicalutamida para o cancro da próstata deve-se estabelecer uma classificação clínica consensual dos estados de progressão da doença de acordo com o desenvolvimento do tumor no tecido.

De uma forma geral, podem ser definidos três estados de progressão do cancro da próstata:

- localizado, confinado à próstata, sem infiltração nos nódulos linfáticos;
- localmente avançado, doença desenvolvida para além do tecido prostático, sem infiltração nos nódulos linfáticos ou sem metástases distantes ou doença residual após tratamento local;
- avançado, com infiltração nos nódulos linfáticos ou com metástases distantes.

O desenvolvimento do tumor no tecido e a progressão do estado da doença dependem da sinalização que ocorre entre as células cancerígenas através dos RAs. Principalmente num estado avançado, é essencial a supressão da atividade desde recetor. A bicalutamida, por ser um antagonista dos RAs, vai impedir a ativação destes recetores ao inibir competitivamente a ligação dos androgénios no domínio específico de ligação dos RAs. (Wellington e Keam, 2006) (Hoimes e Kelly, 2010)

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Os recetores de androgénios

Os RA são recetores intracelulares ativados por uma ligação androgénia e que funcionam como fatores de transcrição nuclear que vão regular a expressão genética nas células da próstata. Num tecido prostático normal há um equilíbrio entre a expressão de genes reguladores do estado de diferenciação e proliferação celular. Mas num tecido carcinogénico começa a predominar a proliferação, ou seja, há a repressão da expressão de genes que suportam a diferenciação e a ativação da expressão de genes proliferativos acentuando-se esta discrepância à medida que a doença evolui para um estado avançado.

Numa situação de desenvolvimento tumoral, é fundamental controlar a expressão dos genes que conferem características cancerígenas às células, sendo que uma dessas formas é impedir a atividade dos RA como fatores de transcrição. Para isso, podemos bloquear a atividade do recetor diretamente utilizando antiandrogénios ou antagonistas do RA. (Helsen *et al.*, 2014)

Antiandrogénios ou antagonistas do recetor de androgénios e seus mecanismos de ação

Numa situação normal, a DHT liga-se ao domínio específico de ligação do RA e ocorre uma alteração conformacional responsável pela ativação do RA. O RA no estado ativo vai induzir a formação de uma plataforma coativadora de ligação (AF1, *Ativation Function I*) que vai provocar o recrutamento de coativadores (CoA). Estes CoA vão levar à formação de um complexo de transcrição ativo, que inclui uma RNA polimerase, responsável pelo início da transcrição de genes reguladores com elementos de resposta andrógénica (ERA), refletindo-se numa determinada função biológica. (**Fig. 8**)

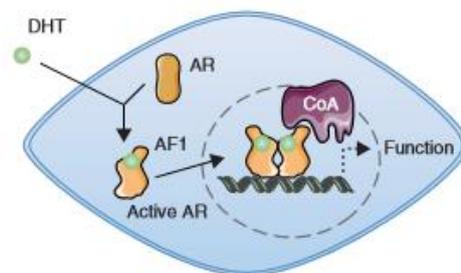


Figura 8 Mecanismo de ação da DHT no RA numa situação normal. (Helsen *et al.*, 2014)

Os antiandrogénios ou antagonistas do RA incluem um número de compostos aptos para competir com a DHT, o metabolito ativo da testosterona, na sua ligação ao RA.

No que diz respeito aos AANEs de 1ª geração, como a flutamida, nilutamida e bicalutamida, estes têm uma elevada afinidade para se ligarem ao RA, inibindo competitivamente a ligação da DHT a este recetor e evitando desta forma a transcrição dos genes que dão origem aos ERA. No caso específico da bicalutamida, esta liga-se ao domínio específico de ligação do RA mas provoca uma alteração conformacional errada que não permite a ativação dos RAs e, como não se forma uma plataforma coativadora de ligação, vai ocorrer o recrutamento de corepressores (CoR). Estes CoR vão impedir a formação do complexo RA-DNA que daria início à transcrição. (**Fig. 9**)(Helsen *et al.*, 2014)

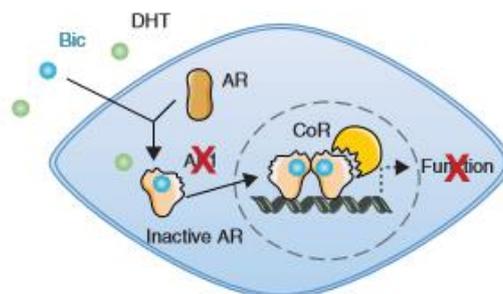


Figura 9 Mecanismo de ação da bicalutamida. (Helsen *et al.*, 2014)

Dentro desta 1ª geração de AANEs, todos os compostos apresentam propriedades farmacodinâmicas semelhantes, tendo como alvo direto os RAs. No entanto, a bicalutamida apresenta características que a tornam mais tolerável e segura, tornando a sua utilização mais vantajosa. (Ricci *et al.*, 2014)

Já os AAEs, como o acetato de ciproterona, apesar de também interferirem com a ligação DHT-RA, têm a ação adicional de impedir a libertação de gonadotrofinas pela hipófise, nomeadamente a LH, diminuindo os níveis séricos de testosterona. (Ricci *et al.*, 2014) No entanto, a toxicidade hepática e os riscos a nível cardiovascular condicionaram o seu uso clínico, privilegiando o uso dos AANE pelo seu perfil de segurança. (Ricci *et al.*, 2014)

Quanto aos AANEs de 2ª geração, nomeadamente a enzalutamida, esta apresenta ainda mais vantagens face à bicalutamida. O seu mecanismo de ação representa uma evolução na ação dos fármacos pertencentes a esta classe. Em contraste com os antiandrogénios anteriores, não só impede a ligação da DHT ao RA como também inibe a translocação do RA para o núcleo impossibilitando a sua ligação ao DNA, tonando a sua ação antagonista mais competente, com uma atividade antiandrogénia mais completa. (Fig. 10) (Helsen *et al.*, 2014)

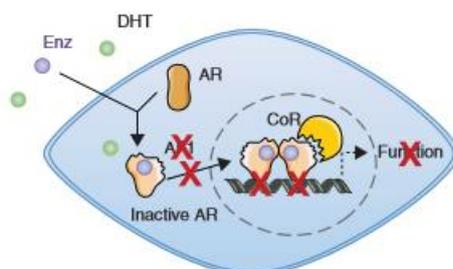


Figura 10 Mecanismo de ação da enzalutamida. (Helsen *et al.*, 2014)

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorção e Distribuição

Após administração oral, o enantiómero *S* é rapidamente absorvido e eliminado do plasma, enquanto o enantiómero *R* é lentamente absorvido. Possui uma ligação às proteínas plasmáticas na ordem dos 96%.

Metabolização e Eliminação

A bicalutamida é extensamente metabolizada no fígado pelas enzimas do CYP3A4. O enantiómero *R* é metabolizado através de uma hidroxilação, seguida de uma glucoronidação,

sendo o enantiómero *S* metabolizado por uma glucoronidação direta. Assim, o enantiómero *S* é metabolizado de uma forma mais rápida que o enantiómero *R*. Os respetivos metabolitos são eliminados pelos rins e pela bÍlis em proporções aproximadamente iguais. (Wellington e Keam, 2006)

Com a administração diária de doses de 50 mg e de 150 mg de bicalutamida, observam-se concentrações plasmáticas do enantiómero *R* em estado de equilíbrio de aproximadamente 9 µ/ml e de 22 µ/ml, respetivamente. (INFARMED)

As propriedades farmacocinéticas da bicalutamida privilegiam o seu uso em relação aos outros compostos da 1ª geração da mesma classe. Este uso privilegiado deve-se principalmente ao seu longo tempo de semi-vida, de cerca de uma semana, que permite uma única toma diária, por via oral. Por exemplo, a flutamida tem um tempo de semi-vida mais curto que obriga à toma de três doses diárias. (Holstein e Hohl, 1989)

Bicalutamida na clínica

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS UTILIZADOS

O regime terapêutico instituído no cancro da próstata depende das características do tumor, do estado de progressão da doença, da idade, da condição física e opção do paciente. (Fig.9)

Se o tumor estiver localizado deve ser feita uma vigilância ativa da sua evolução, ou, se bem identificado e delimitado, deve ser removido por cirurgia (prostatectomia) ou eliminado por radioterapia.

Num estado localmente avançado, dependendo dos limites que o tumor já alcançou no tecido, as opções terapêuticas são a prostatectomia radical ou a radioterapia, podendo ser associadas a um adjuvante como a bicalutamida.

Numa fase avançada, a TPA ou também designada castração, vai provocar a diminuição dos níveis de testosterona, através de uma intervenção cirúrgica (orquiectomia) ou intervenção farmacológica (análogos da LHRH) nomeadamente agonistas da LHRH ou antagonistas da LHRH. Nesta fase podem ser introduzidos os AANEs, nomeadamente a bicalutamida, de forma a obter o bloqueio combinado de androgénios (BCA).

Se após a TPA a doença continuar a progredir estamos perante um cancro da próstata resistente à castração (CPRC), sendo necessária outra abordagem terapêutica. O docetaxel é o tratamento de 1ª linha para o CPRC, sendo introduzidas outras moléculas na terapêutica como o acetato de abiraterona e a enzalutamida. (Fig.9)

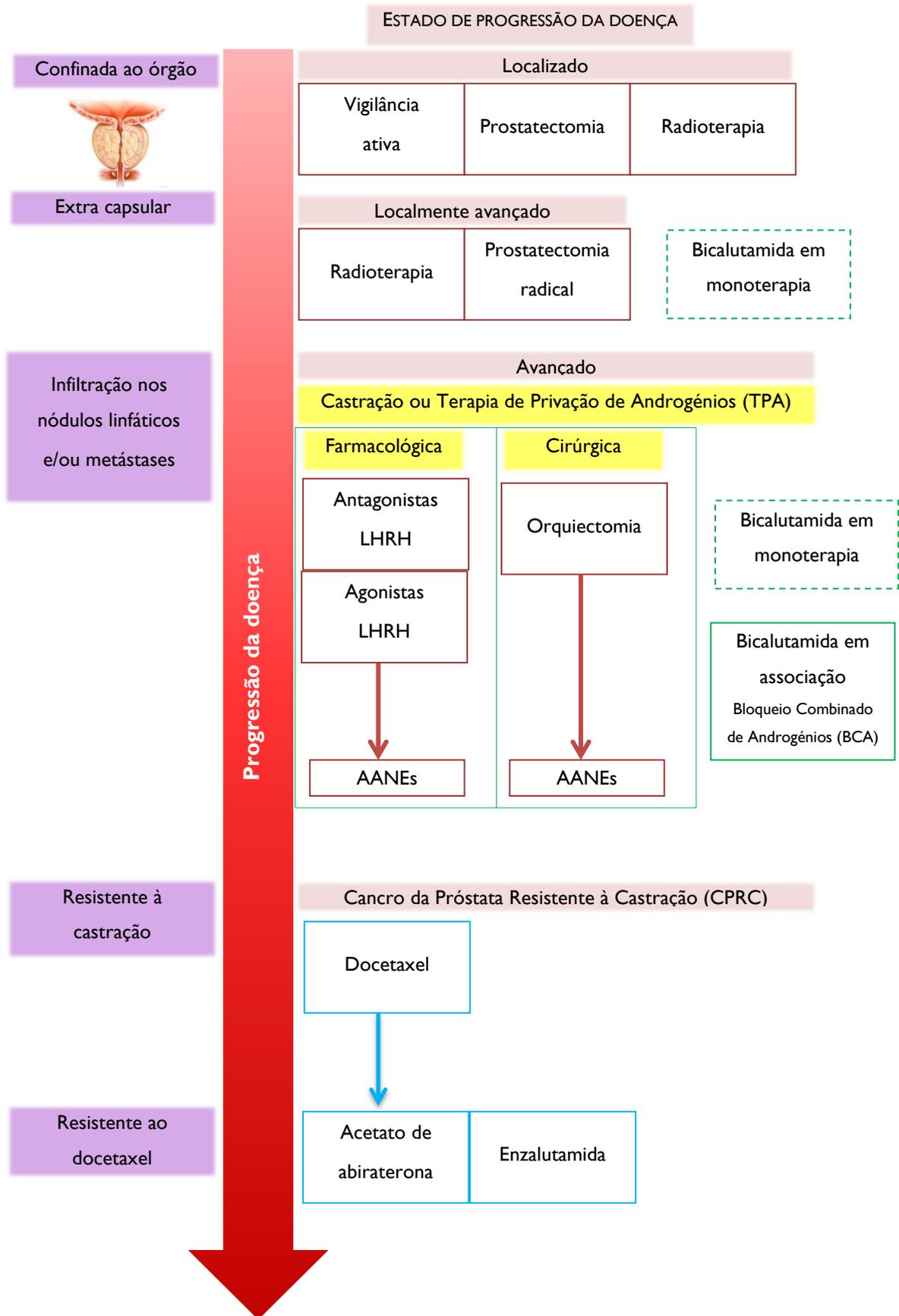


Figura 9 Esquema terapêutico do cancro da próstata, adaptado de (Helsen *et al.*, 2014).

O uso clínico da bicalutamida está indicado:

- em monoterapia, numa dose diária de 150 mg, como adjuvante nos casos de prostatectomia radical ou radioterapia em pacientes com cancro da próstata localmente avançado, com maior risco de progressão da doença;
- em monoterapia, numa dose diária de 150 mg como alternativa à castração cirúrgica ou farmacológica para pacientes com carcinoma da próstata avançado;
- em associação, numa dose diária de 50 mg em combinação uma das formas de castração, quer seja cirúrgica (orquiectomia) ou farmacológica (análogos da LHRH) para o tratamento do cancro da próstata avançado. **(Fig.9)** (INFARMED)

Bicalutamida em associação

Os AANEs, como a bicalutamida, são comumente usados em combinação com a TPA, ou seja, associados à castração quer por via cirúrgica ou farmacológica para o tratamento de carcinomas da próstata hormono-dependentes no estado avançado. Esta associação é habitualmente designada por BCA, sendo utilizada com dois objetivos principais distintos explicados seguidamente.

Em primeiro lugar, a TPA tem em vista a diminuição dos níveis de androgénios, nomeadamente da testosterona, para impedir a síntese da mesma nas suas vias de produção. Na intervenção cirúrgica há a remoção dos testículos, orquiectomia, produzindo um declínio imediato dos níveis plasmáticos de testosterona. Apesar de representar ainda a opção mais eficaz e economicamente acessível de obter a privação de androgénios, trata-se de um procedimento irreversível. Quanto à intervenção farmacológica, interfere-se na libertação de gonadotrofinas, nomeadamente da LH a nível hipofisário, sendo um procedimento geralmente mais aceitável por preservar as gónadas. Neste caso podem utilizar-se antagonistas da LHRH que se vão ligar diretamente ao recetor da hipófise e provocar um bloqueio imediato da síntese da LH. Outra possibilidade é utilizar agonistas da LHRH porque enquanto a exposição intermitente da LHRH leva à libertação da LH, a exposição contínua à LHRH leva à dessensibilização da hipófise e consequentemente à supressão da secreção da LH e, por conseguinte da testosterona. **(Fig.10)** Desta forma, o uso de agonistas da LHRH leva a uma queda profunda e a longo prazo dos níveis séricos de testosterona.

No entanto, o tratamento com os agonistas da LHRH requer algumas semanas para conseguir obter os baixos níveis de testosterona desejados e observa-se um pico de testosterona neste período inicial. Por esta razão, é recomendada a administração concomitante de um AANE como a bicalutamida. Esta molécula vai ligar-se ao RA evitando que a testosterona produzida em excesso exerça a sua ação neste período de introdução do

agonista da LHRH na terapêutica. Evitar os efeitos provocados por este pico de testosterona constitui um dos primeiros objetivos deste esquema de associação. Os agonistas da LHRH utilizados habitualmente são o acetato de leuprolida e goserelina. Todos os análogos sintéticos da LHRH são 15 a 20 vezes mais potentes que a própria LHRH. (Helsen et al., 2014) (Ricci et al., 2014) (Holstein e Hohl, 1989)

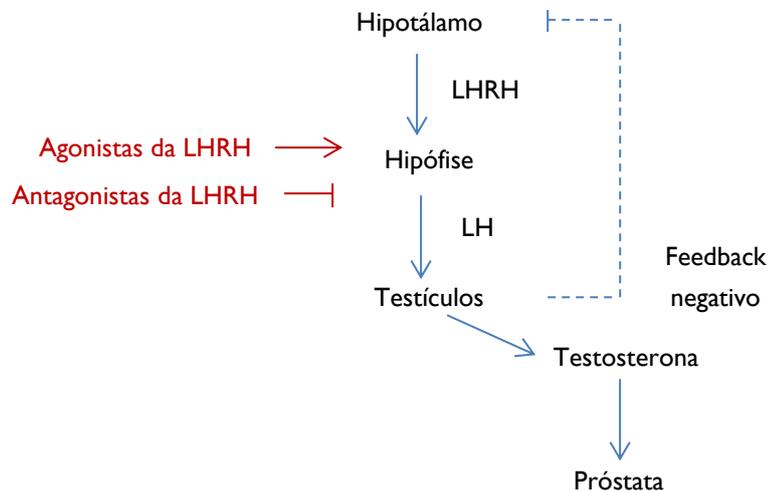


Figura 10 Ação dos agonistas e antagonistas da LHRH na hipófise, adaptada de (Helsen et al., 2014).

Em segundo lugar, os AANEs são usados em associação porque existem evidências de que a castração por intervenção cirúrgica ou farmacológica elimina apenas 95% da produção diária de testosterona, ocorrendo uma síntese residual androgénia nas glândulas suprarrenais, assim como a síntese de androgénios pelo próprio tumor. Desta forma, são encontrados níveis de atividade biológica relevantes nos tecidos de pacientes submetidos à castração. Por isso, esta associação ao impedir a ligação de androgénios provenientes de outras fontes, tem como segundo objetivo maximizar o resultado terapêutico em pacientes submetidos à castração. A bicalutamida é o AANE mais comumente utilizado, melhor tolerado e mais estável clinicamente. (Helsen et al., 2014) (Ricci et al., 2014)

Bicalutamida em monoterapia

A bicalutamida é utilizada para duas situações em monoterapia. Na primeira situação a bicalutamida é utilizada em pacientes com cancro da próstata localmente avançado, como adjuvante no tratamento por prostatectomia radical ou radioterapia. Na segunda situação, a bicalutamida representa uma opção válida para pacientes com cancro da próstata num estado avançado que recusam a TPA quer por intervenção cirúrgica ou farmacológica. É uma alternativa terapêutica válida tendo em conta o benefício potencial em termos de qualidade de vida para os pacientes, com as vantagens de preservarem a função das gónadas e não estarem sujeitos aos efeitos secundários das medidas farmacológicas. (Ricci et al., 2014)

EFEITOS SECUNDÁRIOS E INTERAÇÕES

Os efeitos secundários sentidos em pacientes sujeitos a terapias com antiandrogénios estão relacionados com a inativação dos RAs. Quer em associação, quer em monoterapia, as reações adversas relatadas como muito frequentes/frequentes são: astenia, anemia, tonturas, afrontamentos, dor abdominal, obstipação e náuseas.

Verificou-se que o uso de AANes em monoterapia ou em associação não divergiam assim tanto, à exceção da ginecomastia e dor mamária que raramente são observadas em associação mas são comuns durante a monoterapia com AANes. (INFARMED) (Ricci *et al.*, 2014)

Como em monoterapia os pacientes mantêm a via de síntese de testosterona intacta, a testosterona não se liga aos RAs, porque estão bloqueados pelos AANes, e vai ser utilizada nos tecidos extragonadais onde ocorre aromatização. O aumento dos níveis de testosterona é acompanhado pelo aumento dos níveis de 17β -estradiol. Os estrogénios vão induzir a proliferação benigna do tecido mamário masculino e, se a proliferação for prolongada, pode ocorrer fibrose irreversível, tendo como consequência clínica relevante a ginecomastia e dor mamária. (Fig.II) (Ricci *et al.*, 2014)

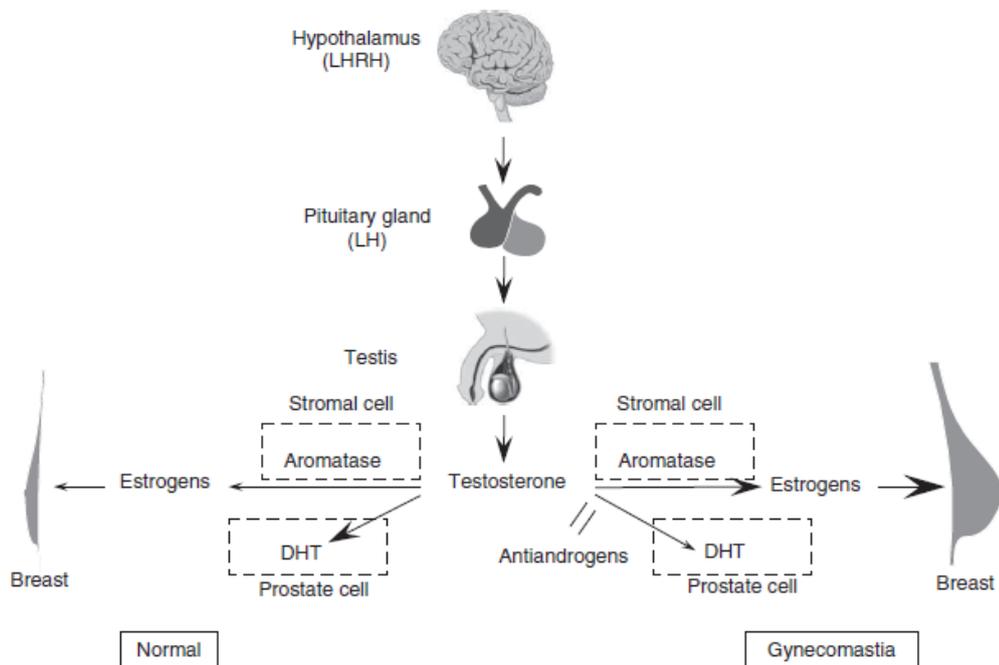


Figura II Ginecomastia e dor mamária provocada pelo uso de AANes em monoterapia. (Ricci *et al.*, 2014)

Apesar dos efeitos secundários induzidos pelos antiandrogénios em monoterapia se deverem no fundo à sua ação farmacodinâmica, estes compostos possuem um perfil de segurança específico para cada. No caso do seu uso em combinação não são influenciados pelo fármaco associado.

A bicalutamida, sendo o último composto a ser desenvolvido da 1ª geração dos AANEs, apresenta um perfil de segurança melhorado relativamente aos outros fármacos da mesma classe, sendo mais tolerável pelos pacientes do que a flutamida ou nilutamida. (Kunath *et al.*, 2014) Mesmo em monoterapia, a bicalutamida a 150 mg não apresenta os efeitos secundários destas moléculas. Estudos demonstraram que até com doses de 300, 440 e 600 mg diárias a tolerância foi a mesma que para a dose de 150 mg diárias, apesar de não ter sido observado um aumento da atividade terapêutica da bicalutamida (Tyrrell *et al.*, 2006)

Como a bicalutamida é um inibidor do CYP3A4, podem ocorrer interações com fármacos que sejam metabolizados pelo CYP3A4, e com menor extensão, pelo CYP2C9, 2C19 e 2D6. (Ricci *et al.*, 2014)

Cancro da próstata resistente à castração

O CPRC é definido como o carcinoma que consegue proliferar mesmo na presença de níveis séricos baixos de testosterona como aqueles que são esperados após castração. (Armstrong e Gao, 2015) Estes níveis séricos baixos de testosterona foram obtidos a partir da supressão de uma das suas principais vias de produção, a nível da hipófise ou dos testículos. Existe ainda uma síntese residual de androgénios por parte das glândulas suprarrenais e pelas próprias células tumorais cuja ação é bloqueada a nível do RA pelos AANEs. No entanto, alguns destes fármacos utilizados podem já não apresentar uma atividade antagonista suficiente neste estado de progressão da doença. (Fig.12)

Além disso, existem células cancerígenas que adquiriram características que as permitiram adaptar e desenvolver a este meio. Uma dessas características são as alterações no RA e nas suas vias de sinalização, nomeadamente alterações da estrutura proteica no domínio de ligação do RA resultantes de mutações genéticas.

Nesta fase avançada da doença em que até com a adição de AANEs a terapêutica falha, o fármaco de 1ª linha a ser utilizado no tratamento do CPRC é o docetaxel, que é um agente antineoplásico que inibe a divisão celular impedindo o crescimento e desenvolvimento do tumor. (Fig.9) (Fig.12)

Posteriormente foram desenvolvidos fármacos numa tentativa de solucionar o problema que o CPRC representa. O acetato de abiraterona trata-se de um inibidor irreversível do CYP17A1 que é essencial na biossíntese de testosterona a partir dos seus

percursores, inibindo a síntese residual de androgénios principalmente nas glândulas suprarrenais, mas também na próstata e nos testículos. (Helsen et al., 2014) (Lodde et al., 2010) O acetato de abiraterona foi introduzido na clínica para pacientes em que a quimioterapia com docetaxel falhava, sendo aprovado a partir de 2011 pela FDA e EMA, administrado em associação com um corticosteroide, a prednisona. (Attard et al., 2012) (Bono et al., 2011) (Clegg et al., 2012) Dentro desta classe de compostos foram desenvolvidas novas moléculas como a galaterona (TOK-001), que não só é inibidora do CYP17A1, como também tem atividade antagonista do RA e o seviteronel (VT-464) que apresenta a vantagem de não ser necessária a coadministração de prednisona. (Bird e Abbott, 2016) Também a enzalutamida, pertencente à 2ª geração dos AANes, apresenta a capacidade de interferir com os efeitos biológicos da estimulação residual androgénica que se deve à evolução do seu mecanismo de ação e à maior afinidade de ligação aos RAs mutados. (Fig. 12)(Rathkopf e Scher, 2014)

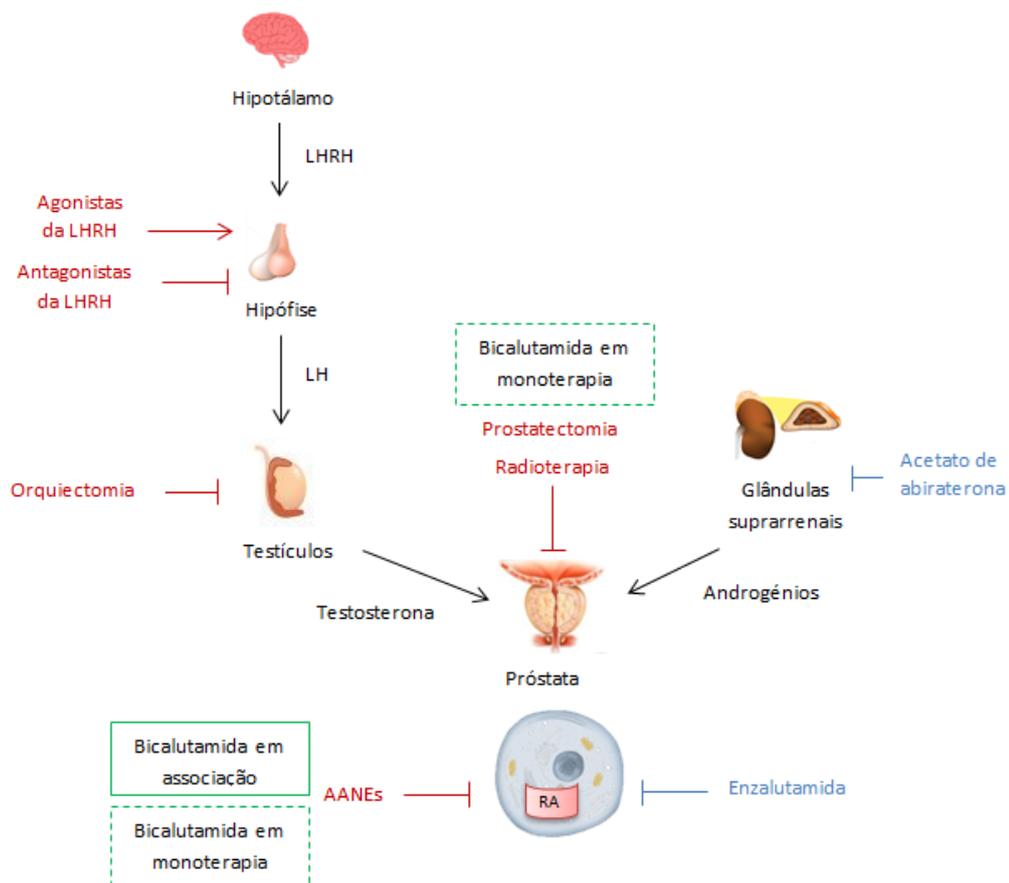


Figura 12 Ação dos fármacos utilizados no esquema terapêutico do cancro da próstata, adaptada de (Helsen et al., 2014).

Conclusões e perspectivas futuras

A atividade do RA tem um papel fundamental no desenvolvimento e progressão do cancro da próstata, constituindo um potencial alvo terapêutico. Sendo o RA ativado por androgénios as estratégias terapêuticas a adotar têm uma ação nos locais e vias de síntese de androgénios ou diretamente no recetor. Vários esquemas clínicos são utilizados tendo em conta o estado de progressão do tumor, a maximização do efeito terapêutico e a opção do paciente. Numa fase em que a terapêutica instituída falha, é necessário tomar medidas que contornem os mecanismos responsáveis pela resistência ao tratamento. As soluções passam por identificar outros alvos terapêuticos ou melhorar a ação dos fármacos de forma a impedir a resistência das células cancerígenas ao tratamento.

Relativamente aos AANÉs de 2ª geração, o composto com maior probabilidade de introdução na clínica é o ARN-509 que está em estudos de fase III, demonstrando uma potencialidade antitumoral maior que a enzalutamida, sugerindo que pode ter a mesma eficácia numa dose e toxicidade menor. (Bambury e Rathkopf, 2015) (Gohil, 2015) (Clegg et al., 2012)

Quanto à bicalutamida, a sua estrutura química tem sido aproveitada para a síntese de novas moléculas. Mantendo o seu grupo anilida substituído por um grupo trifluorometil, essencial para a sua atividade biológica, foram introduzidos diferentes grupos nas diversas posições de ambos os anéis aromáticos da sua estrutura base. Algumas destas modificações revelaram um aumento da capacidade antiproliferativa nos estudos *in vitro* em linhas celulares humanas tendo sido possível obter um antagonismo total dos RAs para estas novas moléculas. Para além de demonstrarem capacidade antiproliferativa na linha celular que expressava os RAs também demonstraram esta ação na linha celular que não os expressava, sugerindo a existência de um mecanismo de ação diferente envolvido que não implica a ligação ao recetor. No entanto, todas as modificações efetuadas requerem ainda mais investigação, nomeadamente a da molécula que, neste estudo, apresentou melhor performance. (**Fig. 13**). (Bassetto et al., 2016)

Ar (B ring) : 2-CF₃-Ph

X : S

Ar (A ring): 4-NO₂, 3-CF₃

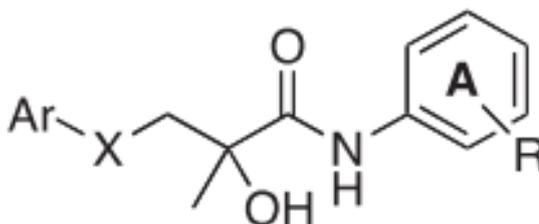


Figura 13 Molécula derivada da bicalutamida com maior potencial terapêutico (Bassetto et al., 2016)

Bibliografia

ARMSTRONG, C. M.; GAO, A. C. - **Drug resistance in castration resistant prostate cancer: resistance mechanisms and emerging treatment strategies.** American Journal of Clinical and Experimental Urology. 3:2 (2015) 64–76.

ATTARD, G.; REID, A. H. M.; AUCHUS, R. J.; HUGHES, B.A.; CASSADY, A. M.; TOMPHSON, E.; OOMEN, N. B.; FOLKERD, E.; DOWNSETT, M.; ARLT, W.; BONO J.S. - **Clinical and biochemical consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer.** Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 97:2 (2012) 507–516.

BAKER, J. W.; BACHMAN, G. L.; IGNATIUS, S.; ROMAN, D. P.; THARP, A. L. - **Synthesis and Bacteriostatic Activity of Some Nitrofluoro methylanilides.** Journal of Medicinal Chemistry 93. 10:1(1967) 93–95.

BAMBURY, R. M.; RATHKOPF, D. E. - **Novel and next-generation androgen receptor-directed therapies for prostate cancer: Beyond abiraterone and enzalutamide.** Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. (2015) 1–8.

BASSETTO, M.; SALVATORE, F.; PERTUSATI, F.; KANDIL, S.; WESTWELL, A. D.; BRANCALE, A.; MCGUIGAN, C. - **Design and synthesis of novel bicalutamide and enzalutamide derivatives as antiproliferative agents for the treatment of prostate cancer.** European Journal of Medicinal Chemistry. 118 (2016) 230–243.

BIRD, I. M.; ABBOTT, D. H. - **The hunt for a selective 17,20 lyase inhibitor; learning lessons from nature.** The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. (2016) 1–11.

BONO, J. S.; LOGOTHETIS, C.J.; MOLINA, A.; FIZAZI, K.; NORTH, S.; CHU, L. CHI, K. N.; JONES, R. J.; GOODMAN, O. B.; SAAD, F.; STAFFURTH, J.N.; MAINWARING, P.; HARLAND, S. - **Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer.** The New England Journal of Medicine. 365:21 (2011) 1995–2005.

CLEGG, N. J.; WONGVIPAT, J.; JOSEPH, J.; TRAN, C.; OUK, S.; DILHAS, A.; CHEN, Y.; GRILLOT, K.; BRISCHOFF, E. D.; CAI, L.; APARICIO, A.; DOROW, S.; ARORA, V.; SHAO, G.; QIAN, J.; ZAHO, H.; YANG, G. - **ARN-509: A novel antiandrogen for prostate cancer treatment.** Cancer Research. 72:6 (2012) 1494–1503.

DGS – **Normas da Direção Geral da Saúde: Prescrição e Determinação do Antígeno Específico da Próstata - PSA.** Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas.aspx>, consultado a 1/09/2016

FDA - **Full Prescribing Information Casodex.** Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/2009/076932s000lbl.pdf, consultado a 1/09/2016

GOHIL, K. - **Exciting Therapies Ahead in Prostate Cancer.** Pharmacy and Therapeutics. 40:8 (2015) 530–1.

HELSEN, C.; BROECK, T. V.; VOET, A.; PREKOVIC, S.; POPPEI, H. V.; JONIAU, S.; CLAESSENS, F. - **Androgen receptor antagonists for prostate cancer therapy. Endocrine-Related Cancer.** Endocrine-Related Cancer. 21:4 (2014) 105–118.

HOLSTEIN, S. A., HOHL, R. J. - **Prostate Cancer.** Pharmacology and Therapeutics: Principles to Practice. (1989) 951–957

HOIMES, C. J.; KELLY, W. K. - **Redefining hormone resistance in prostate cancer.** Therapeutic advances in medical oncology. 2:2 (2010) 107–123.

INUI, M.; UEDA, M. - **Structure Determination of Bicalutamide Polymorphic Forms by Powder X-ray Diffraction: Case Studies Using Density Functional Theory Calculations and Rietveld Refinement.** Sumitomo Chemical Co., Ltd. (2008) 1–10.

INFARMED - **Resumo das características do medicamento Casodex.** Disponível em: www.infarmed.pt/infomed, consultado a 20/08/2016

JEFFERSON, K. - **Prostate Cancer**. An Atlas of Investigation and Diagnosis Urology. (2009) 63–74

JOO, H.; KRAKA, E.; CREMER, D. - **Environmental effects on molecular conformation: Bicalutamide analogs**. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM. 862:1-3 (2008) 66–73.

KUNATH, F.; GROBE, H. R.; RUCKER, G.; MOTSCHALL, E.; ANTES, G.; DAHM, P.; WULLICH, B.; MEERPOHL, J. J. - **Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer**. The Cochrane database of systematic reviews. 6:6 (2014)

LAXMAN, B.; MORRIS, D. S.; YU, J.; SIDDIQUI, J.; CAO, J.; MEHRA, R.; LONIGRO, R. J.; TSODIKOV, A.; WEI, J. T.; TOMLINS, S. A.; CHINNAIYAN, A. M. - **A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer**. Cancer Research. 68:3 (2008) 645–649.

LEE, R.; GIANTONIO, B.; HANKS, G. E. - **Prostate Cancer**. Current Problems in Cancer. 18:6 (1994) 298–357

LIU, H.; XIAOLI A.; LI, S.; WANG, Y.; LI, J., LIU, H. - **Interaction mechanism exploration of R-bicalutamide/S-1 with WT/W741L AR using molecular dynamics simulations**. Molecular BioSystems. 11:12 (2015) 3347–3354.

LODDE, M.; LACOMBE, L.; FRADET, Y. - **Salvage therapy with bicalutamide 150 mg in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer**. Urology. 76:5 (2010) 1189–1193.

MOROTE, J.; MALDONADO, X.; MORALES-BÁRRERA, R. - **Prostate cancer**. Medicina Clínica (English Edition). 146:3 (2016) 121–127.

NERI, R.; PEETS, E.; WATNICK, A. - **Anti-Androgenicity of Flutamide and its Metabolite Sch 16423**. Biochemical Society Transactions. 7: 3 (1979) 565–569.

WEI, J. T. - **Urinary Biomarkers for Prostate Cancer**. *Current Opinion Urology*. 25:1 (2015) 161–169.

RATHKOPF, D.; SCHER, H. I. - **Androgen Receptor Antagonists in Castration-Resistant Prostate Cancer**. *Cancer Journal*. 19:1 (2014) 43–49..

RICCI, F.; BUZZATI, G.; RUBAGOTTI, A.; BOCCARDO, F. - **Safety of antiandrogen therapy for treating prostate cancer**. *Expert Opinion on drug safety*. 0338 (2014) 1–17.

TUCKER, H.; CROOK, J. W.; CHESTERSON, G. J. - **Nonsteroidal antiandrogens. Synthesis and structure-activity relationships of 3-substituted derivatives of 2-hydroxypropionanilides**. *Journal of Medicinal Chemistry*. 31:5 (1988) 954–9.

TYRRELL, C. J.; IVERSEN, P.; TAMMELA, T.; ANDERSON, J.; BJORK, T.; KAISARYS, A. V. - **Tolerability, efficacy and pharmacokinetics of bicalutamide 300 mg, 450 mg or 600 mg as monotherapy for patients with locally advanced or metastatic prostate cancer, compared with castration**. *BJU International*. 98:3 (2006) 563–572.

VEGA, D. R.; POLLA, G.; MARTINEZ, A.; MENDIOROZ, E.; REINOSO, M. - **Conformational polymorphism in bicalutamide**. *International Journal of Pharmaceutics*. 328:2 (2007) 112–118.

VOET, A.; HELSEN, C.; ZHANG, K. Y. J.; CLAESSENS, F. - **The Discovery of Novel Human Androgen Receptor Antagonist Chemotypes Using a Combined Pharmacophore Screening Procedure**. *ChemMedChem*. . 8:4 (2013) 644–651.

WELLINGTON, K.; KEAM, S. J. - **Bicalutamide 150mg**. *Drugs*. 66:6 (2006) 837–850.

Capa:

Imagem disponível em:

<http://www.sarasotaprostate.com/wpcontent/uploads/2016/07/Screenshot-2016-07-18-14.30.38.jpg>