

Uso: Interno

CAS: 90357-06-5

Fator de Correção: Não se aplica

FM: C₁₈H₁₄F₄N₂O₄S

Fator de Equivalência: Não se aplica

PM: 430,35

BICALUTAMIDA

MAIS NOVO ANTI-ANDROGÊNICO CONTRA CÂNCER PROSTÁTICO

A maioria dos cânceres de próstata (PCa) são dependentes de androgênio e respondem às terapias de privação de androgênio, que incluem orquiectomia ou administração de agonistas da liberação de hormônio luteinizante para suprimir a produção de androgênio testicular. Infelizmente, os pacientes que recebem terapias de privação de androgênio têm reincidência de PCa que tende a ser agressivo. Em alguns casos, esses tumores reincidentes chegam a responder à terapia hormonal secundária ou à quimioterapia, mas essas respostas são geralmente parciais e transitórias. Em geral, nenhum tratamento corrente tem prolongado a sobrevida de pacientes com PCa neste estágio. Por isso, esses cânceres prostáticos que reincidentem após privação de androgênio têm sido chamados de "refratários a hormônios" ou "androgênio-independentes" e representam o maior desafio clínico no PCa. Embora os cânceres prostáticos reincidentes sejam clinicamente independentes de androgênio, muitas linhas de evidências indicam que os receptores androgênicos (RAs) permanecem ativos nesses tumores e podem contribuir para o seu crescimento androgênio-independente. Dados imunohistoquímicos mostram que os RAs são altamente expressos pela maioria dos cânceres de próstata independentes de androgênio. Além disso, esses RAs parecem estar transcricionalmente ativos, uma vez que a maioria dos tumores independentes de androgênio expressam genes que são regulados pelos ditos receptores.

Bicalutamida: Antiandrogênio Puro

A Bicalutamida consiste num antagonista competitivo de RAs selvagens e mutantes. Ela é capaz de bloquear os RAs periféricos e inibir o crescimento das células tumorais na próstata. Parece que a Bicalutamida também age bloqueando os receptores androgênicos-hipotalâmicos de modo similar à hidroxiflutamida e à nilutamida, o que resulta num feedback negativo de esteroides no nível do hipotálamo-pituitária e induz um aumento nos níveis plasmáticos do hormônio luteinizante e da testosterona. É importante notar que o incremento observado na testosterona sérica da maioria dos pacientes permanece dentro da faixa normal com essa droga.

Testes em linhagens celulares têm indicado que os RAs que se ligam à Bicalutamida permanecem associados ao citoplasma ou complexados a uma proteína denominada Hsp90, o que não permite sua atividade transcricional.

A afinidade da Bicalutamida aos receptores androgênicos é quatro vezes maior do que a hidroxiflutamida (metabólito ativo da flutamida). Mas, em contraste com antiandrogênios esteroidais, a sua afinidade com outros receptores hormonais humanos é indetectável. Esta é a razão pela qual a Bicalutamida é considerada um "antiandrogênio puro".

Recomendação de uso

A Bicalutamida tem produzido resultados satisfatórios com 50 a 150mg ao dia.

Indicações

Câncer de próstata avançado (metastático) Tratamento de câncer avançado da próstata em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica:

Adultos (inclusive idosos): 50 mg uma vez ao dia. O tratamento deve ser iniciado juntamente com tratamento com análogo do LHRH ou a castração cirúrgica.

1. Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável:
Adultos (inclusive idosos): 3 comprimidos de 50 mg uma vez ao dia.

Câncer de próstata não-metastático

Adultos (inclusive idosos): 3 comprimidos de 50 mg uma vez ao dia.

Aplicações

- ✓ Câncer de Próstata Avançado (metastático);
- ✓ Câncer de Próstata Não-Metastático.

Vantagens

- ✓ Estruturalmente isenta de um núcleo esteroidal (vide figura), a Bicalutamida não tem sido associada à trombose, à retenção de fluido e à perda de libido provocadas pelos antiandrogênios esteroidais, nem tem sido associada às complicações cardiovasculares ligadas ao uso de estrogênios.
- ✓ Ainda a seu favor, Bicalutamida não provoca os efeitos colaterais mais notados pelo uso de outros antiandrogênios não esteroidais (como intolerância ao álcool, distúrbios da adaptação visual, pneumonite intersticial e diarreia severa).

Mecanismo de ação

Um mecanismo proposto para explicar a atividade dos RAs em PCa androgênio-independente são mutações que resultam na sua alteração constitutiva ou na alteração da sua resposta a outros hormônios. Diversos grupos têm encontrado tais RAs mutantes com respostas ligantes alteradas, mas sua frequência em pacientes tratados com a monoterapia de ablação de androgênio parece ser baixa. Em contraste, as mutações dos RAs foram encontradas em aproximadamente 40% dos pacientes que apresentaram recidiva após iniciar a terapia de combinação com flutamida. Além disto, estas mutações resultaram em RAs fortemente ativados pela flutamida e outros hormônios esteroides, indicando uma pressão seletiva do organismo para manter a atividade dos RAs. A novidade é que essa população de pacientes tratada com flutamida apresentou aumento na taxa de resposta à terapia hormonal secundária com Bicalutamida, um antagonista de androgênios que não age como agonista em nenhum RA mutante detectado até o momento em PCa. Isto torna a Bicalutamida uma arma em potencial no combate aos PCas recorrentes.

Comprovação de eficácia

1. Comprovação Científica

IVERSEN et al (1998) avaliaram a eficácia, tolerabilidade e os benefícios à qualidade de vida promovidos pela monoterapia com Bicalutamida versus castração em pacientes com PCa avançado não metastático e não tratado. Um total de 480 pacientes com câncer prostático de estágio T3 e T4 receberam randomicamente 150mg/dia de Bicalutamida ou terapia de castração (orquiectomia bilateral ou 3,6mg de acetato de gosereline a cada 28 dias) numa relação 2:1 em dois estudos abertos multicêntricos. O acompanhamento dos grupos durou 203 e 205 semanas, respectivamente. A análise do tempo de sobrevivência demonstrou que a monoterapia com Bicalutamida é equivalente à castração, contudo a primeira proporcionou vantagens significativas à qualidade de vida dos pacientes, tanto no que diz respeito ao interesse sexual quanto à capacidade física. Trinta e um por cento dos casos resultou em morte, mas o risco de morte por qualquer causa apresentou-se 7% menor com Bicalutamida do que com a terapia de castração. Embora a monoterapia com Bicalutamida tenha proporcionado um resultado de sobrevivência similar à castração, IVERSEN e seus colegas (1998) concluíram que a terapia com essa droga é vantajosa devido à ausência de efeitos colaterais graves. Além disto, a droga em análise foi bem tolerada.

Na tentativa de descobrir terapias mais efetivas e menos tóxicas para o PCa avançado, TAY et al (2004) avaliaram a eficácia da associação do finasteride com altas doses de Bicalutamida no controle dessa doença em seu estudo piloto. Medições da concentração sérica do antígeno específico da próstata (PSA) produzido pelo tumor serviu de parâmetro mensurável, cuja redução indica resultado positivo. Os pacientes foram questionados quanto à função sexual durante o tratamento. O tempo médio de acompanhamento foi de 3,9 anos. Trinta e seis pacientes com PCa avançado receberam 150mg de Bicalutamida ao dia. O PSA sérico foi avaliado a cada duas semanas até que a progressão da doença fosse detectada. Neste ponto, 5mg de finasteride foram acrescentados diariamente à terapia. No primeiro aumento do PSA sérico, os pesquisadores notaram uma redução de 96,5% do mesmo em relação à linha de base quando o finasteride foi associado à terapia com Bicalutamida. Trinta e dois pacientes apresentaram um segundo incremento do PSA no soro e uma redução média de 98,5% em relação à linha de base, após a associação do finasteride. Estes resultados demonstraram um efeito aditivo do finasteride ao efeito supressor de androgênio da Bicalutamida. O tempo médio em que ocorreu o primeiro e segundo aumento nos níveis de PSA foi registrado em 3,7 e 5,8 semanas, respectivamente. O tempo médio para o tratamento começar a falhar foi de 21,3 meses, um intervalo comparável ao da terapia com agonistas da liberação de hormônio luteinizante considerada efetiva. A partir da linha de base, 17 dos 29 pacientes (59%) remanescente que sofreram o primeiro aumento de PSA sérico e 12 dos 24 (50%) remanescente que sofreram o segundo aumento apresentaram função sexual normal. Um terço dos homens tiveram ereção espontânea em ambos os tempos. A toxicidade apresentada pela combinação Bicalutamida/ finasteride foi mínima, incluindo ginecomastia. Os autores concluíram que a Bicalutamida pode ser administrada juntamente com finasteride no tratamento hormonal primário do câncer de próstata avançado.

Osteoporose é uma complicação importante na terapia de privação de androgênio. A orquiectomia bilateral ou a administração de GnRH (hormônio agonista da liberação de gonadotropina) aumenta a atividade dos osteoblastos e osteoclastos, reduzem a densidade mineral óssea e aumentam o risco para fraturas. SMITH et al (2003) realizaram um estudo para avaliar o efeito da monoterapia com Bicalutamida sobre o turnover ósseo e o estradiol – uma vez que as evidências têm indicam que os estrógenos exercem papel importante no desenvolvimento e metabolismo do osso de machos humanos. Neste estudo seccional cruzado, 55 homens diagnosticados com câncer de próstata não metastático foram subdivididos em 3 grupos. O primeiro não recebeu qualquer tipo de tratamento (controle), o segundo administrou GnRH, e o terceiro, 150mg/dia de Bicalutamida. As concentrações de estradiol e testosterona séricos estavam reduzidas nos homens tratados com GnRH quando comparados com o grupo controle ou aquele recebendo Bicalutamida. A testosterona e o estradiol séricos estavam mais concentrados nos homens recebendo Bicalutamida do que nos homens-controle. Em constraste, os marcadores bioquímicos do turnover ósseo foram similares entre aqueles tomando Bicalutamida e os que não foram medicados. Contudo, o grupo GnRH apresentou elevado turnover ósseo. Estas observações sugerem que a monoterapia com Bicalutamida possa manter a densidade mineral óssea e prevenir fraturas.

Excipientes sugeridos

Dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose monoidratada, hipromelose, Eudragit L100, entre outros.

Referências bibliográficas

1. TAY, M. H. et al. *Annals Oncol*, 15: 974-978, 2004.
2. HARA, T. et al. *Cancer Research*, 63: 149-153, 2003.
3. MASIELLO, D. et al. *J Bio. Chem*, 277 (29):, 26321-26326, 2002.
4. IVERSEN, P. et al. *Urology*, 51 (3): 389-396, 1998.
5. FURR, B. J. A. and TUCKER, H. *Urology*, 47 (suppl 1A): 13-25, 1996.
6. CHODAK, G. et al. *Urology*, 46 (6): 849-855, 1995.

Última atualização: 12/07/2017 BM.