cim
BOLETIM
OUTUBRO-DEZEMBRO 2017
CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO
WWW.ORDEMFARMACEUTICOS.PT

SÍNDROME DO OLHO SECO

INTRODUÇÃO

O olho seco afeta milhões de pessoas em todo o mundo, resultando da produção insuficiente de lágrima ou do aumento da sua evaporação. A sua incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos devido a uma multiplicidade de fatores, dos quais se destacam o aumento da longevidade, fatores ambientais e a utilização de ecrãs, o que justifica a sua incidência e prevalência em idades cada vez mais precoces. Pode ter um impacto significativo na acuidade visual, condicionando as atividades diárias e limitando a qualidade de vida dos doentes, pelo que exige a adoção de medidas de tratamento e prevenção tão precoces quanto possível.

O Olho Seco, ou *Keratoconjuntivitis sicca*, foi redefinido em 2007 pelo *International Dry Eye Workshop* – DEWS, como patologia multifatorial da superfície ocular que determina sintomas de desconforto, perturbação da visão e instabilidade do filme lacrimal com potencial dano da superfície ocular, sendo acompanhada por aumento da osmolaridade do filme lacrimal e inflamação da superfície ocular.[1-3]

A **Unidade Funcional Lacrimal** (UFL) é um sistema integrado que inclui as glândulas lacrimais, superfície ocular (córnea, conjuntiva e glândulas de Meibomius), cílios e nervos motores e sensoriais que os conectam.[3] Esta unidade tem como função produzir o **Filme Lacrimal** (FL), que é uma estrutura dinâmica e sinérgica com a córnea e conjuntiva, sendo constituída por 3 camadas:

- A externa, de natureza lipídica, emulsiona a secreção lacrimal retardando a evaporação do FL. Tem origem nas glândulas de Meibomius e glândulas de Zeis y Moll.[4]
- A intermédia, aquosa, assegura a nutrição e proteção da córnea e conjuntiva, é constituída por água e proteínas hidrossolúveis.[5] É produzida pelas glândulas lacrimais principais e acessórias de Krause e Wolfring.[4]
- A interna, mucínica, contacta com a superfície ocular, contém glicoproteínas hidratadas que cobrem a córnea e conjuntiva, o que diminui a tensão superficial, promove a adesão do FL à superfície ocular e melhora a hidratação da superfície da córnea.[3] É produzida pelas células caliciformes conjuntivais.[5]

O componente principal do FL é a água (98,3%), a que se associam eletrólitos (sódio, potássio, cálcio e bicarbonato), proteínas (fatores de crescimento epidérmicos, interleucinas, imunoglobulinas, lactoferrina e lisozima), glicoproteínas e lípidos (colesterol, fosfolípidos e retinol).[6]
As suas principais funções são ótica (facilitando a refração), metabólica, antimicrobiana (devido à presença de IgA) e de barreira mecânica (eliminando os detritos celulares e protegendo contra substâncias estranhas).[7]
No olho saudável a secreção lacrimal basal lubrifica continuamente a superfície da córnea e conjuntiva através do pestanejo, permitindo nutrir e proteger as células.[5]

De **Etiologia** complexa e multifatorial, o olho seco pode resultar da disfunção de qualquer um dos componentes da UFL, podendo ocorrer devido à produção insuficiente de lágrima, à sua evaporação excessiva ou por combinação destes dois fatores.[2,3]
Em qualquer dos casos, o FL torna-se hiperosmolar, o que estimula a cascata inflamatória com envolvimento de mediadores diversos como quinases e citoquinas inflamatórias (interleucinas 1α, 1β), fatores de necrose tumoral α e metaloproteinases da matriz.[2,3] A inflamação pode também ter origem em stress crónico irritativo, como por exemplo o uso de lentes de contacto ou doenças sistémicas inflamatórias/auto-imunes.[3] É uma doença inflamatória da superfície ocular com características comuns às doenças autoimunes.[2]

A produção insuficiente de FL pode decorrer de:

- Síndrome de Sjögren (as glândulas salivares e lacrimais são infiltradas por células T, num processo autoimune que destrói as células acinares e ductais, conduzindo à hipossecreção da lágrima e saliva e à ativação de processos inflamatórios).
- Deficiência primária da glândula lacrimal, relacionada com diversos fatores, como idade, alacrimia congénita, disautonomia familiar (Síndrome de Riley Day).[3]
- Deficiência secundária, resultante de patologias como lúpus eritematoso, artrite reumatoide, esclerose sistémica, sarcoidose, episclerite, linfoma, diabetes, infeções virais como HIV ou hepatite C, hiper IgG4, ablação ou desenervação da glândula lacrimal.[3,6] Outras causas incluem deficiência da glândula lacrimal, hipossecreção reflexa, medicação sistémica.[7]

O aumento da evaporação ocorre devido a um desequilíbrio da composição do FL que permite a perda excessiva de água a partir da superfície ocular exposta, mantendo-se a função secretória lacrimal normal. Pode resultar de:

- Causas intrínsecas (disfunção da glândula de Meibomius, distúrbios na abertura palpebral, baixa taxa de pestanejo, psoríase, rosácea, dermatite seborreica, conjuntivite alérgica e perturbações do pestanejo por paralisia do nervo facial, doença de Graves).
- Causas extrínsecas, como distúrbios da superfície ocular (deficiência de vitamina A, devido à utilização terapêutica de formulações oftálmicas com conservantes, utilização de lentes de contacto, doença da superfície ocular).[3]

Fatores de risco:

- Idade.[2,4]
- Género - as mulheres são mais susceptíveis, devido às perturbações hormonais (gravidez e menopausa) e por apresentarem risco acrescido para desenvolver doenças autoimunes.[5,8] Baixas concentrações de androgénios e altas concentrações de estrogénios.[6]
- Utilização de fármacos e produtos de saúde, nos quais se incluem anti-histamínicos, descongestionantes, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptaçao da serotonina, contracetivos hormonais, terapêutica hormonal de substituição, ansiolíticos, medicamentos para a doença de Parkinson e alguns anti-hipertensores.[5] Tratamento com isotretinoína, quimioterapia sistémica e produtos de aplicação tópica no olho contendo conservantes como o cloreto de benzalcónio.[3,9]
- Patologias como a rosácea, doenças inflamatórias da pele e a blefarite podem perturbar a função das glândulas de Meibomius. Doenças auto-imunes (síndroma de Sjögren, lúpus, esclerodermia e artrite reumatoide), diabetes, distúrbios da tiróide, hepatite C, doença vascular do colagénio,

insuficiência androgénica, sarcoidose. Distúrbios nutricionais, sobretudo deficiência em vitamina A.[5]
- Fatores ambientais como vento, fumo, ambiente seco e calor ou frio extremos.[8] Alergias sazonais e longos períodos a ler ou a fixar um ecrã, sem pestanejar.[7]
- As cirurgias laser e de catarata podem ocasionar olho seco no período pós-cirúrgico.[10]

Sintomas: irritação, ardor, sensação de corpo estranho, prurido, dor aguda, fotofobia e dificuldade em abrir os olhos pela manhã, ausência ou excesso de lágrima, visão turva e fadiga ocular.[2,4,7]

Sinais: queratite, congestão conjuntival, inflamação nos bordos das pálpebras e secreção mucosa no canto interno do olho.[4]
Sinais biomicroscópicos: conjuntiva avermelhada, com pontos epiteliais de erosão. O menisco lacrimal, normalmente convexo, surge concâvo e com menor dimensão, podem observar-se filamentos mucosos e epiteliais e erosão punctiforme da córnea.[4] Também podem existir sinais de disfunção da glândula de Meibomius com margens estreitadas da pálpebra e telangectasia.[2] As situações mais graves podem culminar em abrasão ou ulceração da córnea.[7]

Atendendo à gravidade, esta síndrome pode considerar-se leve, moderada, severa e muito severa.[3,4]

TRATAMENTO

Depende da causa e da severidade da patologia. A sequência e combinação da terapêutica atende às necessidades e à comodidade do doente e embora raramente os sintomas sejam eliminados, podem ser atenuados.

Lágrimas artificiais - Não mimetizam integralmente o FL. Na generalidade funcionam como lubrificantes de substituição, embora algumas formulações já tenham uma composição eletrolítica semelhante à da lágrima.[3] São administrados por via tópica sobre o epitélio córneo conjuntival, para aumentar a humidade da superfície ocular.[4] Utilizam-se na forma farmacêutica de colírios, geles ou de pomadas oftálmicas. Devem ser tanto quanto possível semelhantes ao FL e ser destituídos de conservantes.[2,3,7,11] Recomendam-se as formulações em monodose (sem conservantes), alternativa mais dispendiosa e nem sempre do agrado dos doentes, ou frascos multidose mecanicamente preservados através da utilização de sistemas com filtro que permitem a formulação de colírios sem conservantes.[3,8]

Os substitutos lacrimais podem incluir:
- Eletrólitos, como o potássio, importante na manutenção da espessura da córnea, e o bicarbonato, que pode formar um gel mucínico que protege a superfície ocular.[3]
- Agentes que aumentam a viscosidade, permitindo estabilizar o filme lacrimal ao fomentar a ligação via mucinas transmembranares da conjuntiva e epitélio corneano. Aumentam a superfície de contacto, a duração da ação e capacidade de penetração dos princípios activos nas células da superfície ocular.[3] Podem ser polímeros macromoleculares, como os derivados semissintéticos da celulose, carboximetilcelulose sódica e hidroxipropilmetilcelulose.[3,4,7] O polietilenoglicol, o álcool polivinílico, usado habitualmente na concentração de 1,4%, cuja tensão superficial é igual à da lágrima humana.[12] O carbómero, derivado do ácido acrílico, que na forma de gel retém 95% de água, forma uma película fluida, viscosa e transparente que prolonga o tempo de rutura lacrimal, estabiliza a película lacrimal e previne a queratinização da córnea.[4] O ácido hialurónico é um glicosaminoglicano, que aumenta o tempo de contacto e a retenção pré-corneal dos fármacos administrados.[7] A trealose, com propriedades protetoras e hidratantes. O sulfato de condroitina A, um mucopolissacarido que se encontra nos tecidos da córnea e cuja função é manter a adequada hidratação conferindo-lhe propriedades cicatrizantes, utiliza-se nas lesões erosivas ou ulcerativas do epitélio corneano.

Estes produtos aumentam a viscosidade lacrimal sem afetar o pestanejo, no entanto só devem ser usados quando há deficiência em água. A sua utilização pode produzir crostas que mimetizam a blefarite.[4]

Anti-inflamatórios - A inflamação característica desta síndrome pode causar disfunção das células envolvidas na produção ou retenção do FL, pelo que a utilização de fármacos com ação anti-inflamatória constitui uma opção.

- ***Corticosteroides tópicos*** como fluorometolona, clobetasona, loteprednolol e metilprednisolona são úteis para alívio sintomático e tratamento inicial, devendo a sua utilização ser limitada a poucas semanas devido à possibilidade de desenvolver cataratas subcapsulares, hipertensão ocular e risco acrescido de infeções secundárias.[4,7]

- ***Ciclosporina A*** é um imunomodulador cuja aplicação tópica no olho seco facilita a apoptose dos linfócitos na glândula lacrimal e conjuntiva, diminuindo, no entanto, a apoptose nas células do epitélio conjuntival. Estes dois fatores diminuem a inflamação.[4] Promove um aumento da secreção aquosa do FL.[12] Tem sido usada em colírio a 0,05% e têm vindo a ser desenvolvidas microesferas implantáveis e lipossomas para administração de ciclosporina subconjuntival, com vista a aumentar a sua eficácia.[7]

- ***Tacrolímus/pimecrolímus*** - Inibem a produção de interleucina 2.[13] A ação anti-inflamatória permite a sua utilização na forma muito severa de olho seco.[2]

- ***Lifitegrast*** - Antagonista da integrina, inibe a activação das células T, diminuindo o ciclo inflamatório ocular, existe formulado em colírio a 5%.[15]

- ***Tofacitinib*** (inibidor JAK3) - Em utilização tópica oftálmica evidenciou ação imunomoduladora nestes doentes.[7]

Tetraciclinas, (minociclina e doxiciclina) - com ação anti-inflamatória, diminuem a atividade da colagenase, da fosfolipase A2, de várias metaloproteinases da matriz e a produção de interleucina 1 e do fator de necrose tumoral alfa, numa vasta gama de tecidos incluindo a córnea. São antibacterianas, reduzindo a flora bacteriana produtora de exoenzimas lipolíticas e inibindo a produção de lipase o que se traduz numa diminuição da quebra dos produtos lipídicos nas glândulas de Meibomius. Exibem ainda, propriedades antiangiogénicas, diminuindo a inflamação por diminuição de aporte sanguíneo.[3]

Oclusão dos pontos lacrimais - Com recurso a tampões lacrimais, está indicada na forma moderada a severa.[7] É feita oclusão cirúrgica com implantes de colagénio ou derivados, cuja ação se mantém de 3 dias a 6 meses (tampões absorvíveis) ou tampões de silicone (não absorvíveis – tampões permanentes).[3,7] Os eventos adversos podem ser o deslocamento espontâneo do tampão, a sua migração, canaliculite, formação de biofilme e infeção e formação de granuloma piogénico.[3,7]

Ácido eicosapentaenoico - É um ácido ómega 3 de cadeia larga que bloqueia a expressão genética das citoquinas próinflamatórias como o fator α de necrose tumoral, reduz a apoptose e estimula a secreção lacrimal.[5]

Fármacos secretagogos - Estimulam a secreção lacrimal, aquosa, mucosa ou ambas.[3] Incluem-se neste grupo os mucolíticos como a bromexina e o ambroxol.[4] O diquafosol tetrassódico, agonista dos receptores P2Y2, estimula a secreção aquosa e mucosa.[3,7,13] A rebamipida, o gefarnate e o ecabet sódico são estimuladores secretórios de mucina.[3]

Agonistas dos recetores acetilcolinérgicos - As formulações orais de pilocarpina (agonista M1 e M3) e cevimelina (agonista selectiva M3), mostraram eficácia no tratamento de doentes com olho seco associado à síndrome de Sjögren.[3] Neste grupo podemos enquadrar também o carbacol e o betanecol.[4,7]

Substitutos biológicos - São produtos naturais que podem ser usados como substitutos das lágrimas, consideram-se o soro e a saliva, sem conservantes. Quando são de natureza autóloga são destituídos de antigenicidade. Contêm vários fatores epiteliotróficos como fatores de crescimento, neurotrofinas, vitaminas, imunoglobulinas e proteínas da matriz extracelular. No entanto, apesar da similitude, existe diferença face à composição normal do FL.[3] São utilizados em patologia muito severa, com alterações da superfície ocular.[4,7]

Autotransplante de glândulas salivares submandibulares - Constitui uma opção cirúrgica para corrigir a deficiência em mucina e água no FL.[3]

Tarsorrafia - Usada como opção extrema nos casos muito graves de olho seco, inclui o encerramento permanente ou temporário das pálpebras, com cola (dura alguns dias), ou paralisia dos músculos elevatórios da pálpebra, com recurso a injeção de toxina botulínica (dura cerca de 16 dias).
O recurso a tarsorrafia permanente pode ser conseguido por excisão das margens opostas da pálpebra, que acabam por cicatrizar formando uma forte aderência. Pode ser reaberta no futuro.[2]

Óculos de câmara húmida - São óculos especiais que diminuem a evaporação do FL. A oclusão das faces laterais possibilita uma maior aplicação sobre o rebordo orbitário e evita fissuras que permitam a evaporação.[8]

Lentes de contacto - Na síndrome severa podem ajudar a proteger e hidratar a superfície da córnea.[4] É criado um espaço entre o dispositivo (lente) e a superfície ocular, que é preenchido com substituto lacrimal, permitindo manter a hidratação ocular.[13] Permitem melhorar o conforto, a acuidade visual, diminuir a epiteliopatia da córnea e cicatrizar lesões epiteliais.[3]

Luz pulsada – Com recurso a um dispositivo eletrónico que permite a sua aplicação às pálpebras para tratar disfunções da glândula de Meibomius, permitindo restaurar o fluxo lipídico natural do FL.[16]

Estratégias ambientais/comportamentais - Os fatores que podem diminuir a produção de FL ou promover a sua evaporação devem ser corrigidos, como tal, a baixa humidade ambiental e ar condicionado devem ser minimizados ou eliminados. Na utilização de ecrãs, posicioná-los de modo a que fiquem abaixo do nível dos olhos para diminuir a abertura interpalpebral. Os utilizadores de computadores devem fazer pausas fechando os olhos quando lêem ou trabalham durante algum tempo.
Deve ser efetuada por rotina uma correta higienização das pálpebras.[15]

CONCLUSÃO

A síndrome do olho seco é uma patologia inflamatória, de etiologia multifatorial que atravessa gerações. Tem impacto na vida dos doentes ultrapassando o desconforto e as perturbações da visão. Com implicações na vida diária, pode ser limitante e condicionar as atividades do doente, causando ansiedade, depressão e diminuindo a qualidade de vida. O seu tratamento assenta não só em medidas farmacológicas, cada vez mais dirigidas e em constante atualização, mas também em medidas preventivas de natureza comportamental e ambiental.

ONDINA MARTINS,
Coordenadora da Farmácia Hospitalar do Hospital Lusíadas Lisboa

JOSÉ PEDRO SILVA
Coordenador da Unidade de Oftalmologia do Hospital Lusíadas Lisboa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hessen M, Akpek EK. Dry eye: an inflammatory ocular disease. J Ophthalmic Vis Res. 2014 [acedido a 12/10/2017]; 9(2): 240-50. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181208/pdf/JOVR-09-240.pdf
2. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. Dtsch Arztebl Int. 2015 [acedido a 12/10/2017]; 112(5):71-82. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4335585/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-112-0071.pdf
3. 2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS). Ocul Surf. 2007; 5(2): 64-204.
4. Tartara I, Llabot JM, Allemandi DA, Palma SD. Síndrome del ojo seco. Aten Farm. 2010; 12 (3): 172-181.
5. Facts about dry eye. National Eye Institute. 2017 [acedido a 12/10/2017]. Disponível em: https://www. nei.nih.gov/health/dryeye/dryeye.
6. Colomer MB, Pérez MA, Chámon HA. El síndrome del ojo seco: el uso de lágrimas artificiales. Butlletí d'Informació Terapêutica. 2011; 22(3): 13-8.
7. Valim V, Trevisani FM, Sousa JM, Vilela VV, Belford R. Current approach to dry eye disease. Clinic Rev Allerg Immunol. 2015; 49: 288-297.
8. Ferreiro AF, Barcia MG, Espinar FO, Lama MJ. Lubrificantes oculares en el tratamento del ojo seco. Panorama Actual del Medicamento. 2014; 38(372): 350-356.
9. Dry eye syndrome PPP -2013. American Academy of Ophtalmology. 2013 [acedido a 12/10/2017]. Disponível em: https://www.aao.org/ peferred-practice-pattern/dry-eye-syndrome-ppp-2013.
10. Vickers LA, Gupta PK. The Future of Dry Eye Treatment: A Glance into the Therapeutic Pipeline. Ophthalmol Ther. 2015 [acedido a 12/10/2017]; 4(2): 69-78. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4675732/pdf/40123_2015_Article_38.pdf
11. Brjesky VV, Maychuk YF, Petrayevsky AV, Nagorsky PG. Use of preservative-free hyaluronic acid (Hyalabak®) for a range of patients with dry eye syndrome: experience in Russia. Clin Ophtalm. 2014; 8: 1169-1177.
12. Fontanela JR, Grau M, Pita D. Tratamiento Síndrome de Ojo Seco. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona Universidad de Barcelona 1999: 1-17.
13. Ezuddin NS, Alawa KA, Galor A. Therapeutic Strategies to Treat Dry Eye in an Aging Population. Drugs Aging. 2015 [acedido a 12/10/2017]; 32(7): 505-13. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4519372/pdf/nihms704027.pdf
14. Drug and Therapeutics Bulletin. The management of dry eye. BMJ. 2016; 353(2333): 1-4.
16. Abidi A, Shukla P, Ahmad A. Lifitegrast: A novel drug for treatment of dry eye disease. J Pharmacol Pharmacother. 2016; 7(4): 194-198.
17. What to expect from your dry- eye device: Rev Ophtalm. 2015 [acedido a 12/10/2017] Disponível em:https://www.reviewofophthalmology.com/article/what-to-expect-from-your-dryeye-device

NOVAS TERAPÊUTICAS NO CANCRO DA PRÓSTATA

O cancro da próstata (CP) é a quinta neoplasia mais frequente a nível global, representando a terceira causa de morte por cancro nos países desenvolvidos.[1] Em Portugal, é a neoplasia mais diagnosticada no homem, estimando-se uma incidência de 5140 casos/ano, sendo a terceira causa de morte oncológica em 2008.[2]
Na maioria dos casos, o CP é diagnosticado e tratado numa fase precoce e localizada da doença, em que as oportunidades de cura, ou pelo menos de controlo, são maiores. Atualmente existem várias abordagens terapêuticas nos tumores localizados, tais como estratégias de observação e tratamentos curativos, como a radioterapia ou cirurgia local.[3-5]
O CP é uma neoplasia que depende da atividade hormonal, sendo o seu crescimento estimulado pelas hormonas masculinas, principalmente a testosterona. Esta dependência hormonal tem implicações no tratamento, justificando o uso de terapêutica de privação androgénica (ADT), dirigida contra a produção ou contra a ação da testosterona.
O tratamento do CP localmente avançado é ainda controverso. Os objetivos são, além da cura ou do prolongar da vida, o controlo da progressão local do tumor, a diminuição da morbilidade e a melhoria da qualidade de vida.[5,6] Contudo, 20 a 30% dos doentes com CP localizado irão desenvolver metástases à distância e, para estes, as opções terapêuticas permanecem limitadas.[6,7]
A terapia por ADT tem sido aceite como o tratamento *standard* para o cancro da próstata metastatizado (CPm).[8,9] Apesar de se observar uma resposta inicial favorável, esta é habitualmente de curta duração. As células malignas tornam-se resistentes à terapêutica hormonal (castração) após 12-18 meses do seu início, e temos o carcinoma da próstata resistente à castração (CPRC).[2]
Até ao início da última década, o CPRC era considerado refratário à quimioterapia e o tratamento resumia-se à paliação.[8] Desde o estabelecimento do docetaxel como quimioterapia de primeira linha que se equacionam ensaios em três diferentes contextos - agentes para uso prévio ao docetaxel, para uso concomitante e opções de segunda linha para aqueles que progridem após docetaxel.
Novos agentes, com diversos mecanismos de ação (hormonal, citotóxica, alvo e imune) e perfis de toxicidade mais favoráveis, têm sido estudados para o tratamento do CPRC. Estes têm apresentado melhorias na sobrevida e qualidade de vida dos doentes.[5] Assim, estão aprovados o cabazitaxel, o acetato de abiraterona, a enzalutamida, o sipuleucel-T, o denosumab e o rádio (223Ra).[7] Apesar destes avanços, o CPRC continua uma doença incurável.

TERAPÊUTICA HORMONAL

ACETATO DE ABIRATERONA

O acetato de abiraterona (AA) é o primeiro inibidor da biossíntese dos androgénios, inibe de forma seletiva e irreversível a enzima responsável pela conversão do colesterol em testosterona em todas as suas fontes. Reduz os androgénios intratumorais e a concentração da testosterona plasmática para níveis mais baixos do que os conseguidos com os tratamentos hormonais convencionais.[10,11] Tem indicação em associação com a prednisolona, para o tratamento do CPRCm após falência da terapêutica de privação androgénica, e para o qual a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada ou em que a doença progrediu durante ou após um regime de quimioterapia com docetaxel.[10]
A eficácia da AA foi demonstrada no estudo COU-AA-301, que incluiu 1200 indivíduos que progrediram após quimioterapia. Nestes foi administrado AA e prednisona vs placebo e prednisona. No grupo que recebeu AA verificou-se um benefício na sobrevida global de 14,8 meses vs 10,9 meses (*Hazard Ratio* HR = 0,65, $p < 0,001$), o que provou a sua eficácia na abordagem do doente pós docetaxel.[10,11]
O ensaio COU-AA-302, incluiu 1088 homens assintomáticos ou minimamente sintomáticos não sujeitos a quimioterapia que foram randomizados em 2 grupos, AA e prednisona vs placebo e prednisona. Neste estudo verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) entre os dois grupos: 8,3 meses para o grupo placebo vs 16,5 meses para o braço tratado com AA ($p < 0,001$, HR = 0,53). De forma semelhante, foram observados resultados favoráveis na sobrevida global e nos *endpoints* secundários (tempo até uso de opiáceos, progressão do PSA e qualidade de vida).
Os seus principais efeitos adversos são dor nas articulações, aumento da pressão arterial, retenção de líquido no corpo, ondas de calor, dor abdominal e diarreia.[12]

ENZALUTAMIDA

A enzalutamida é um novo antagonista do receptor de androgénios (RA), que demonstrou ser capaz de bloquear a ligação da testosterona ao RA e impedir o movimento deste para o núcleo das células prostáticas neoplásicas e inibir a sua ligação ao ADN.[2]
Está indicada no tratamento em homens adultos com CPRCm após falência da terapêutica com privação androgénica, e para os quais a quimioterapia ainda não é clinicamente indicada ou com progressão da doença durante ou após o tratamento com docetaxel.[13]
O ensaio de fase III (AFFIRM) incluiu 1199 doentes com CPRCm previamente tratados com docetaxel. Um grupo recebeu enzalutamida, o outro recebeu placebo. Os resultados evidenciaram vantagem para a enzalutamida com uma sobrevivência global de 18,4 meses e 13,6 meses no placebo. Nos doentes que fizeram enzalutamida registou-se maior incidência de convulsões, fadiga e eventos cardíacos.[12,13]
O ensaio clínico de fase III (PREVAIL) incluiu 1717 doentes com CPRCm, assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, não submetidos a quimioterapia prévia. Um grupo de doentes recebeu enzalutamida 160 mg por dia e o outro grupo fez placebo. A mediana de sobrevivência global foi de 32,4 meses para os doentes a tomar enzalutamida e de 30,2 meses no grupo do placebo.[8,12,14]
Este medicamento pode provocar diarreia, fadiga e rubor quente. Também pode provocar alguns efeitos secundários no sistema nervoso, incluindo tonturas e convulsões.[14]

DEGARRELIX

O degarrelix é um antagonista seletivo da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH); bloqueia de uma forma competitiva os recetores da LHRH, promovendo a supressão dos níveis de testosterona.[5]
Está indicado para o tratamento de doentes adultos do sexo masculino com CP hormono-dependente avançado.
O degarrelix apresenta como principais vantagens a rápida e duradoura supressão da testosterona para níveis de castração e a ausência de aumentos transitórios dos níveis plasmáticos de testosterona, não necessitando da associação de fármacos antiandrogénios, sendo por isso eficaz em monoterapia. Terá o seu interesse limitado a situações onde seja necessária a obtenção de níveis de castração da testosterona de forma rápida e segura.[5]
As desvantagens relacionam-se maioritariamente com questões de segurança. Houve relatos de reações de hipersensibilidade sistémicas graves com abarelix (antagonista de primeira geração). Este tipo de efeitos adversos graves não foi até à data observado com o degarrelix. Outro inconveniente é a sua limitação posológica, estando apenas disponível em injeções mensais.[6]
Os efeitos secundários mais comuns são dor, vermelhidão ou inchaço no local da injeção e aumento dos níveis de enzimas hepáticas.[5]

QUIMIOTERAPIA

CABAZITAXEL

O cabazitaxel é um taxano semissintético de segunda geração, desenvolvido para ultrapassar a resistência ao docetaxel.[2]

Em associação com prednisona ou prednisolona é indicado no tratamento de doentes adultos com CPRCm previamente tratados com um regime contendo docetaxel.
No estudo de fase III TROPIC foi avaliada a eficácia do cabazitaxel em doentes com CPRCm cuja doença progrediu durante ou após o tratamento com docetaxel. O cabazitaxel foi associado a uma redução de 30% no risco de morte, prolongando a sobrevida de 12,7 para 15,1 meses ((HR) = 0,70, p < 0,0001). A sobrevida livre de doença de 2,8 vs 1,4 meses, a resposta tumoral (14,4% vs 4,4%, p = 0,0005), a resposta do PSA (39,2% vs 17,8%, p = 0,0002) foram *outcomes* secundários do estudo que favoreceram a utilização do cabazitaxel. De referir, no entanto, toxicidade superior ao braço comparador, nomeadamente: neutropenia de grau ≥3, neutropenia febril e diarreia.[7]
Até à data, e em comparação com a mitoxantrona, o cabazitaxel é o único agente citotóxico associado a vantagem significativa na sobrevida no tratamento de doentes com CPRCm que progrediram após terapêutica com docetaxel.[15] Estão a decorrer diversos estudos no sentido de avaliar a eficácia e segurança do cabazitaxel como agente quimioterápico de primeira linha.[2]

IMUNOTERAPIA

SIPULEUCEL-T

A sipuleucel-T é uma vacina celular autóloga de células dendríticas, desenhada de forma a estimular uma resposta imune contra um antigénio presente no CP, a fosfatase ácida prostática. É criada através da recolha de células mononucleares autólogas do sangue periférico, apresentadas *ex vivo* a antigénios recombinantes do tumor da próstata e posteriormente reintroduzidas no doente.[7,16]
Está indicado, no tratamento do CPRCm, assintomático ou minimamente sintomático, não visceral, para doentes em que a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada.[2,9]
O elevado custo económico e a complexidade clínica associados ao uso desta vacina parecem limitar a sua utilização.[2] Está aprovada pela FDA mas foi retirado pelo laboratório detentor da autorização na Europa, portanto não está aprovado pela EMA.

AGENTES COM AÇÃO NO METABOLISMO ÓSSEO

O CP tem como local de metastização frequente o osso, o que resulta numa elevada morbilidade, com os doentes a apresentarem dor e fraturas frequentes. Assim, o desenvolvimento de medicamentos que têm com alvo o osso é uma área de interesse.[8]

RADIOFÁRMACOS

Os radiofármacos são fármacos que se fixam eletivamente no osso, emanando a sua energia localmente. Esta radioterapia sistémica alia eficácia a baixos efeitos secundários.[5,17]
O **dicloreto de rádio** (223Ra) é um agente emissor de partículas α de alta energia (primeiro da sua classe). O seu grupo funcional ativo, o dicloreto de rádio-223, mimetiza o cálcio e liga-se seletivamente ao osso, especificamente às áreas de metástases ósseas.[17]
Esta radiação de alta energia provoca a rutura da dupla cadeia de ADN nas células tumorais adjacentes após captação pelo tecido ósseo, com um efeito citotóxico potente e altamente seletivo. Devido ao baixo poder de penetração das partículas α, contrariamente aos outros radiofármacos emissores de radiação ß, tem a vantagem de provocar lesões mínimas nos tecidos normais circundantes.[5,17]
Está indicado para o tratamento de adultos com CPRC, com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas.
Num estudo de fase III, ALSYMPCA, verificou-se que o tratamento com 223Ra esteve associado a um aumento médio global da sobrevida de 3,6 meses. Relativamente aos eventos resultantes das metástases ósseas, verificou-se um aumento médio para o seu aparecimento de 5,2 meses. A toxicidade hematológica foi bem tolerada e a não hematológica não ultrapassou os graus I e II da OMS. Estes resultados altamente favoráveis, na sobrevida e involução das lesões e/ou dos parâmetros marcadores da atividade tumoral, deixam uma expectativa otimista na utilização do 223Ra.[4,5]

DENOSUMAB

O denosumab é um anticorpo monoclonal humanizado com afinidade pelo RANKL, um importante mediador da formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, ao qual se liga diminuindo a reabsorção óssea e a destruição provocada pela doença oncológica.[6]
A eficácia do denosumab na prevenção da perda óssea e fraturas induzidas pela terapêu-

TABELA Nº1 - NOVOS FÁRMACOS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO DO CANCRO DA PRÓSTATA

Adaptado dos Resumos das Características do Medicamento disponíveis em Infomed (http://app7.infarmed.pt/infomed) / *FDA (http://fda.gov)

Fármaco	Apresentação	Posologia	Mec. Ação	Efeitos Adversos	Observações
Radio 223	Solução injetável, 1000 kBq/6 mL	50 kBq/kg 28/28 dias No total de 6 administrações	Radiofármaco Emissão alfa	Náuseas, diarreia, edemas periféricos, trombocitopenia. Sem diferenças significativas vs. placebo	Administração Intravenosa Necessidade de serviços de medicina nuclear para administração de radiofármacos
Acetato de Abiraterona	Comprimidos, 250 mg	1000 mg/dia Toma única Tratamento até progressão	Hormonoterapia	Infeções urinárias, edemas periféricos, hipocaliémia, diarreia, hipertensão	Administrar 1 hora antes ou 2 horas após refeições Associado a prednisolona 10 mg/dia
Enzalutamida	Cápsulas moles, 40 mg	160 mg/dia Toma única Tratamento até progressão	Hormonoterapia	Convulsões, fadiga/astenia, cefaleias, hipertensão	Administrar com ou sem alimentos
Cabazitaxel	Concentrado para perfusão, 80 mg ou 160 mg	25 mg/m2 3/3 semanas Tratamento até progressão	Quimioterapia	Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, diarreia	Associado a prednisolona 10 mg por dia em contínuo
Degarrelix	Injeção subcutânea, 80 mg	Dose inicial: 240 mg (duas injeções consecutivas de 120 mg) Dose manutenção: 80 mg/mensal	Hormonoterapia	Dor, vermelhidão, inchaço no local da injeção, aumento dos níveis de enzimas hepáticas	-
Sipuleucel-T*	Dispersão para perfusão	3 doses no total com intervalos de 2/2 semanas	Imunoterapia	Arrepios, pirexia, náuseas, artalgias, cefaleias, vómitos, fadiga	Vacina autóloga, não pode ser administrada a outros doentes

tica antiandrogénica no CP não metastático, bem como nos eventos ósseos em homens com CPRC, com metástases ósseas, foi investigada em dois estudos fase III, verificando-se em ambos um aumento da densidade óssea, aumento do tempo médio para o primeiro evento ósseo e diminuição do risco de fraturas.[7,16] As suas principais vantagens são: via de administração subcutânea e ausência de toxicidade renal.[2] A osteonecrose da mandíbula e a hipocalcémia ocorrem com maior frequência com o denosumab.[16]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

À semelhança do que se observa noutras neoplasias, temos assistido a um enorme progresso na investigação clínica e a uma evolução sem precedentes no tratamento do CPRCm. Inúmeros fármacos foram testados em ensaios clínicos, alguns com benefício clínico inequívoco, tendo sido aprovados para a prática clínica, enquanto que outros não evidenciaram eficácia, acabando os estudos por serem descontinuados.[6,9]

Estes novos fármacos representam uma mudança de paradigma na abordagem da doença, tendo o uso da quimioterapia convencional evoluído para a utilização de fármacos com ação dirigida e apresentados em formulações de administração oral. Torna-se então importante a intervenção do farmacêutico hospitalar, que tem um papel fundamental na informação do doente, particularmente sobre a potencial toxicidade destes fármacos e os cuidados a ter caso se observem os efeitos adversos descritos, bem como na deteção precoce de novos efeitos adversos graves. O grande desafio para investigadores e clínicos passa pelo estabelecimento de critérios de seleção capazes de orientar o tratamento mais adequado para um determinado doente. Há, portanto, uma necessidade imperiosa de definir biomarcadores de diagnóstico que subdividam os doentes por populações que mais poderão beneficiar de um tratamento específico, bem como marcadores de prognóstico que avaliem de forma mais conclusiva a sua eficácia.[10]

VERA PIRES
Especialista em Farmácia Hospitalar nos Serviços Farmacêuticos
Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil Martins, E.P.E.

MARIA JOÃO RIBEIRO
Farmacêutica nos Serviços Farmacêuticos
Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil Martins, E.P.E.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, DiKshik R, Eser S, Mathers C, Rebelo M. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136(5): E359-86.
2. Rodrigues S, Dores M, Metrogos V, Rodrigues M, Neto Gomes P, Cabrita M, *et al.* Carcinoma da próstata metastático resistente à castração - novas abordagens terapêuticas. Acta Urológica Port. 2014 [acedido a Nov 2017]; 31(1-2): 36-40. Disponível em: http://www.elsevier.pt/pt/revistas/acta-urologica-portuguesa-214/pdf/S2341402214500080/S300/
3. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer. 2017 [acedido a Nov 2017]. Report Nº.: 2. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
4. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26(May): v69-77.
5. Calais da Silva F. Recomendações Clinicas no Tratamento do Carcinoma da Próstata. 2013: 1ª Edição. Disponível em: https://www.sponcologia.pt/fotos/editor2/recomendacoes-clinicas.pdf
6. Mottet N. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology (EAU) 2015. [acedido a Nov 2017] Disponível em: https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf
7. Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozgüroglu M, Hansen S, Kocak I, *et al.* Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann Oncol. 2013 [acedido a Nov 2017]; 24(9): 2402-8. Disponível em: https://academic.oup.com/annonc/article/24/9/2402/202108
8. MacVicar GR, Hussain MH. Emerging therapies in metastatic castration-sensitive and castration-resistant prostate cancer. Curr Opin Oncol. 2013; 25(3): 252-60.
9. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, *et al.* Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. J Uro. 2013 [acedido a Nov 2017]; 190(2): 429-38. Disponível em: http://www.jurology.com/article/S0022-5347(13)04327-9/fulltext
10. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, *et al.* Prostate cancer. Lancet. 2016; 387(10013): 70-82.
11. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, *et al.* Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2011 [acedido a Nov 2017]; 364(21): 1995-2005. Disponível em: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1014618
12. Liu JJ, Zhang J. Sequencing systemic therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer. Cancer Control. 2013 [acedido a Nov 2017]; 20(3): 181-7. Disponível em: http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/107327481302000306
13. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, *et al.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 [acedido a Nov 2017]; 367(13): 1187- 97. Disponível em: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1207506
14. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, *et al.* Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med. 2014 [acedido a Nov 2017]; 371(5): 424-33. Disponível em: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1405095
15. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, *et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010; 376(9747): 1147-54.
16. Teles I. "Estado de arte" no tratamento do carcinoma da próstata. Universidade de Coimbra; 2016. [acedido a Nov 2017] Disponível em: https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/bitstream/10316/37767/1/Estado%20de%20arte%20no%20tratamento%20do%20carcinoma%20da%20prostata.pdf
17. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, *et al.* Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2013 [acedido a Nov 2017]; 369(3): 213-23. Disponível em: http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1213755

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretora: Ana Paula Martins. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Francisco Batel Marques; Joana Amaral; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; M.ª Eugénia Araújo Pereira e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.
Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 – 1169-075 Lisboa – WWW.ORDEMFARMACEUTICOS.PT