

# Pressão contra o câncer

Anti-hipertensivo detém crescimento de tumores e indica novos alvos para medicamentos

CARLOS FIORAVANTI

**O** losartan, um dos medicamentos mais usados no mundo para controlar a hipertensão arterial, deteve o crescimento de tumores de pele em experimentos realizados em camundongos nos laboratórios da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Uma droga antiga ganhou uma aplicação potencial nova, facilitando a busca de novos tratamentos contra o câncer, mas seria arriscado concluir que esse remédio já poderia ser usado por pessoas com essa nova finalidade apenas porque se trata de um medicamento produzido no Brasil como genérico e com efeitos colaterais já delineados.

“Precisamos agora aprender a usar essa droga para melhorar o tratamento de tumores”, alerta o médico Roger Chammas, professor da FMUSP e um dos coordenadores desse estudo, detalhado em maio de 2010 na revista *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. Os resultados do trabalho realizado por Andreia Otake indicaram que o medicamento bloqueou a ação da angioten-



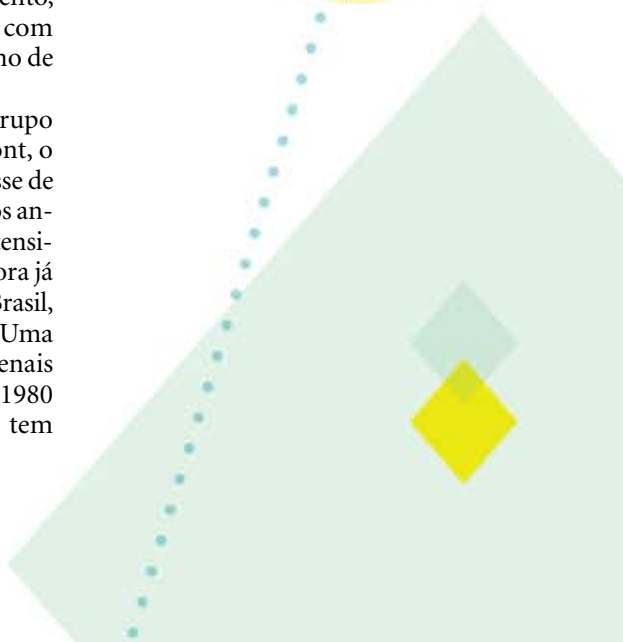


sina II, um fragmento de proteína – ou peptídeo – que ajuda a controlar a pressão arterial, em conjunto com outras moléculas produzidas pelo organismo. Esse e outros estudos mostram que a angiotensina II pode ter outra função menos conhecida e explorada: ajudar os tumores a formar ou atrair vasos sanguíneos que trarão os nutrientes necessários para sua sobrevivência. Com menos angiotensina, menos vasos sanguíneos crescerão no interior do tumor, que assim poderá morrer de inanição. Segundo Chammas, esses estudos fortalecem a perspectiva de as moléculas com que o tumor interage, o chamado microambiente tumoral, e não só o tumor, serem alvo de novos medicamentos.

Nos últimos anos, vários estudos indicaram que a angiotensina II promovia a migração e a proliferação de células endoteliais, que formam a camada mais interna dos vasos sanguíneos, desse modo participando da regulação de processos inflamatórios que às vezes marcam o início ou o desenvolvimento de tumores. “Um tumor pode ser visto

como uma inflamação persistente, uma ferida que não cicatriza e atrai vasos sanguíneos, que por sua vez contribuem para a disseminação do câncer pelo organismo”, comenta Chammas. O fato de haver receptores de angiotensina na superfície das células endoteliais dos vasos que nutrem os tumores abre a perspectiva de novos usos para medicamentos anti-hipertensivos como o losartan. Testes preliminares em andamento em grupos limitados de pessoas nos Estados Unidos atestam a ação antitumoral desse medicamento, usado sozinho ou em conjunto com anti-hipertensivos com mecanismo de ação similar, como o captopril.

Descoberto em 1986 por um grupo de jovens pesquisadores da DuPont, o losartan foi a primeira de uma classe de novos anti-hipertensivos chamados antagonistas dos receptores da angiotensina II. Produzido pela Merck, embora já tenha se tornado um genérico no Brasil, está ganhando novas aplicações. Uma delas é o tratamento de doenças renais crônicas. Desde o final dos anos 1980 o médico da USP Roberto Zatz tem



feito estudos em seu laboratório que indicaram que doses altas de losartan ajudavam a deter os danos gerados por doença renal crônica em ratos. Ele participou de estudos clínicos internacionais que embasaram o uso hoje relativamente comum dos medicamentos desse tipo para tratar doenças graves renais. Foi Zatz que propôs a Chammas o experimento em tumores de pele, cujo crescimento queriam deter valendo-se dessa capacidade do fármaco em reduzir a pressão arterial, o crescimento de vasos sanguíneos e processos inflamatórios.

Na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Robson dos Santos está começando a explorar as aplicações terapêuticas para um derivado da angiotensina II, a angiotensina 1-7, assim chamada por ter sete aminoácidos em vez de oito como a angiotensina II. Envoltos por um açúcar, a ciclodextrina, a angiotensina 1-7, por via oral, ajudou a amenizar os danos em células do coração de ratos que haviam passado por um infarto induzido, como detalhado em um estudo publicado em março deste ano na revista *Hypertension*. Segundo ele, essa mesma formulação pode regular os níveis de glicose e de lipídeos (gorduras), de acordo com experimentos realizados em animais de laboratório. Santos conta que a angiotensina 1-7 por via endovenosa mostrou efeitos positivos para tratar mulheres com pré-eclâmpsia, um problema grave que pode ocorrer a partir do segundo mês de gravidez, com hipertensão e

retenção de líquidos. Segundo ele, os testes com essa formulação por via oral devem começar em breve. “Esperamos ter os resultados em seis meses”, diz ele. “Na pré-eclâmpsia, a angiotensina 1-7 exógena ajuda a normalizar o nível de angiotensina 1-7 no sangue.”

**E**m paralelo a resultados promissores emergem recomendações para o uso cuidadoso de medicamentos anti-hipertensivos com outras finalidades. De acordo com um estudo publicado em junho de 2010 na revista médica *Lancet Oncology*, as pessoas submetidas a terapias experimentais com anti-hipertensivos que atuam sobre a angiotensina para tratar doenças cardiovasculares e diabetes por pelo menos um ano apresentaram um risco 1,2 maior que o de pessoas não medicadas de contrair câncer, principalmente de pulmão; esse risco chamou a atenção, embora seja baixo.

Em princípio, o mesmo medicamento pode agir contra os tumores ou a favor deles porque o câncer representa um conjunto amplo de doenças distintas: os especialistas já identificaram 200 tipos diferentes de câncer, todos caracterizados por células que crescem de maneira descontrolada e que invadem tecidos vizinhos. As peculiaridades são cada vez mais valorizadas para nortear o diagnóstico e o tratamento: “Um tumor no pulmão de uma pessoa pode ser muito diferente de um tumor no pulmão de outra, ainda que tenham tido origem no mesmo tipo de célula do pulmão. Estas diferenças se traduzem por diferentes assinaturas moleculares dos tumores, algo comparável com uma impressão digital e que aponta quais as vias moleculares estão alteradas em um certo tipo de câncer”, comenta Chammas. “Estamos tentando entender melhor essas assinaturas, para aprimorarmos o diagnóstico e os tratamentos para os diferentes tipos de câncer. Temos de pensar diferente e ver o tumor como um órgão, com mecanismos próprios de funcionamento.”

A possibilidade de medicamentos anti-hipertensivos serem avaliados como antitumorais no Brasil por meio de testes controlados em seres humanos é remota, em vista dos labirintos que pesquisadores e médicos de instituições públicas têm de enfrentar para aproveitar os dados obtidos em



**TEMOS DE  
PENSAR  
DIFERENTE E  
VER O TUMOR  
COMO UM  
ÓRGÃO, SUGERE  
ROGER CHAMMAS**







↳  
**Não estamos  
ganhando a  
batalha contra  
o câncer.  
Precisamos  
acelerar,  
diz Paulo Hoff**



laboratório para resolver problemas de saúde pública. A principal queixa é que a aprovação da proposta dos estudos pelos órgãos federais pode demorar um ano ou mais, enquanto em países como os Estados Unidos ou mesmo a África do Sul leva em média três meses. Santos, da UFMG, conta que teve de esperar seis meses até receber todas as aprovações necessárias para levar adiante os testes da angiotensina 1-7 com ciclodextrina por via endovenosa em mulheres com pré-eclâmpsia grave. Já a solicitação para testar a formulação por via oral demorou um ano até voltar da comissão de ética em pesquisa, da própria universidade, e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Ministério da Saúde. “É uma realidade desalentadora”, desabafa.

“Falta espírito de urgência no Brasil”, observa Paulo Hoff, diretor-geral do Instituto do Câncer de São Paulo (Icesp), ligado à FMUSP inaugurado em 2008, que atualmente atende cerca de 12 mil casos novos de pessoas com câncer por ano. “A burocracia poderia ser mais ágil, eficiente e transparente, sem perder o controle”, diz Hoff, um dos autores de um artigo publicado em 2010 na *Lancet Oncology* propondo a conciliação de interesses gover-

namentais, médicos e acadêmicos no planejamento e execução das fases iniciais de candidatos a medicamentos em países como o Brasil, procurados principalmente para validar resultados obtidos onde a regulamentação é mais ágil. Hoff conta que se tem observado mais interesse dos representantes do governo federal em apoiar a realização de testes clínicos no Brasil. “Temos de agir com flexibilidade”, sugere. “Não podemos entrar em uma negociação achando que nosso ponto de vista é que vai predominar.”

O médico do Icesp Max Mano acredita que mais agilidade na aprovação dos testes clínicos de novos medicamentos ou de novas aplicações para medicamentos já em uso poderia beneficiar em especial o tratamento de tumores raros, que podem aparecer em qualquer órgão do corpo e ser facilmente confundidos com outros tipos. Em um artigo publicado em 2010, Mano e Hoff alertam que os tumores raros respondem por 25% do total de mortes causadas por câncer nos Estados Unidos e possivelmente também no Brasil. “Um tumor raro não é mais difícil de tratar”, diz Hoff. “Difícil é encontrar um médico que o reconheça e saiba como tratá-lo.”

Alguns tipos de câncer, como o de estômago, já são raros na Europa, em razão da implantação de medidas sanitárias, da melhoria dos hábitos de alimentação e do diagnóstico precoce, mas ainda são frequentes no Brasil e em outros países da América Latina. “Muitos tumores estão relacionados a processos infecciosos crônicos mal resolvidos”, diz Mano. “A pesquisa não avança na mesma velocidade que a doença.” Por sua vez, Hoff ressalta que houve avanços, como a padronização dos testes para diagnosticar os vários tipos de câncer, mas reconhece: “Não estamos ganhando a batalha contra o câncer. Precisamos acelerar”. ■

#### Artigos científicos

1. ARAI, R.J. *et al.* Building research capacity and clinical trials in developing countries. *The Lancet Oncology*. v. 11. ago. 2010.
2. OTAKE, A.H. *et al.* Inhibition of angiotensin II receptor 1 limits tumor-associated angiogenesis and attenuates growth of murine melanoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. v. 66, n. 1, p. 79-87. mai. 2010.
3. MARQUES, F.D. *et al.* An oral formulation of angiotensin-(1-7) produces cardioprotective effects in infarcted and isoproterenol-treated rats. *Hypertension*. v. 57, p. 477-83. mar. 2011.