

Comentário

Devemos usar beta-bloqueadores para diminuir a progressão dos gliomas como em outras neoplasias (e.g., de mama, ovário e próstata)?

Should we use beta-blockers to slow the progression of gliomas as in other neoplasms (e.g., breast, ovary, and prostate)?

Luana Lira de Carvalho Plauto  Rafaela Magalhães de Resende 

Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, PE, Brasil



Luana Plauto
luanaplauto@hotmail.com

Editado por:

Juliana Ramos de Andrade

Possuindo uma taxa de sobrevivência de 15 meses após o diagnóstico¹ e consistindo em 50% de todos os tumores cerebrais primários², o glioma é um tumor cerebral intra-axial³ que possui uma abordagem que vai desde tratamentos conservadores até procedimentos cirúrgicos. As possibilidades de tratamento utilizam de duas vias de ação, o ataque às células cancerígenas propriamente ditas e o combate ao desenvolvimento tumoral através da inibição da angiogênese.⁴ A localização do glioma em meio ao tecido cerebral saudável determina um mau prognóstico, pois, apesar das diversas possibilidades terapêuticas, esse fator dificulta o seu acesso cirúrgico⁵ e favorece um diagnóstico tardio e em estágio avançado.^{6,7} Somado a essa questão, a ação dos fármacos é limitada nesses tumores devido a permeabilidade seletiva da barreira hematoencefálica (BHE).⁸

Diante de estudos pré-clínicos que apontam a possível eficácia dos beta-bloqueadores na disseminação de tumores, tais como câncer de mama, ovário e próstata^{9,11}, foi colocada em questão a eficácia desses fármacos no tratamento de glioma. O grande número de pessoas afetadas pela doença e a possibilidade de eficácia da droga despertaram o interesse em evidenciar a aplicabilidade da terapia medicamentosa dos beta-bloqueadores em pacientes com glioma. Com esse objetivo, o artigo "Beta-blockers and glioma: a systematic review of preclinical studies and clinical results"¹² foi desenvolvido por meio de uma revisão sistemática utilizando de dados extraídos de 11 estudos, sendo 10 deles pré-clínicos e um clínico. Ishaan Ashwini Tewarie e os coautores¹² identificaram nos estudos pré-clínicos quatro mecanismos que explicam a ação em potencial dos beta-bloqueadores no crescimento desses tumores.

O primeiro mecanismo consiste na redução da proliferação através da inibição por via do AMPc, tanto pelo bloqueio da atividade ligada ao substrato como por sua ação de agonista inverso, além da redução dose-dependente do adenilato ciclase.¹²

Palavras-chave:

Beta-Antagonistas Adrenérgicos
Glioma
Progressão da Doença
Neoplasias da Mama
Ovário
Próstata

Recebido em: 24 de novembro de 2021
Aceito em: 17 de janeiro de 2022

A segunda questão identificada é o decréscimo da migração celular, sendo evidenciado que a administração de beta-agonistas é capaz de aumentar a propensão à metástases, enquanto o uso de beta-bloqueadores reduz a migração celular, bem como a ruptura da barreira hemato-encefálica (BHE).¹²

A associação dos beta-bloqueadores com outras drogas, mediante o aumento da sensibilidade aos fármacos, é o terceiro mecanismo. Esse acréscimo ocorre devido à inibição de substâncias que atuam no efluxo de drogas através da barreira hematoencefálica, conhecidas como p-glicoproteínas, capazes de reduzir a ação dessas no sistema nervoso central. Outros estudos evidenciam essa ação apontando o carvedilol como o fármaco mais potente entre esses fármacos.¹²

O último mecanismo apontado é a indução da morte celular, embora os meios pelos quais essa apoptose ocorra permaneçam sem elucidação.¹²

Apesar de evidenciados como capazes de atuar efetivamente no tratamento dos gliomas pelos estudos pré-clínicos, os beta-bloqueadores não apresentaram efeito relacionado ao aumento de sobrevida no estudo observacional. Tal diferença entre o cenário teórico e prático ressalta a necessidade de aprofundamento a respeito dos mecanismos de ação dessas drogas, principalmente sobre os possíveis desfechos do seu uso na prática clínica do tratamento dos gliomas.

Diante desse cenário, permanece a busca por alternativas que permitam a superação dos atuais entraves no tratamento dessa neoplasia. Métodos como a ruptura por ultrassom pulsado e o tratamento por nanopartículas surgem como possibilidades diante das limitações à ação medicamentosa devido a seletividade da BHE. O uso de ultrassom pulsado obteve resultados satisfatórios em estudos pré-clínicos, demonstrando eficácia no aumento da concentração das drogas e também retardo do crescimento tumoral.¹³ Já o potencial do tratamento por nanopartículas consiste nas variações de dimensões das biomoléculas e de material de revestimento, capazes de permitir uma interação com células humanas para ultrapassar a barreira e, conseqüentemente, atuar como ligandos específicos para células tumorais como as do glioma.¹⁴ Outra perspectiva de tratamento é encontrada nas terapias moleculares específicas, que objetivam atingir as vias oncogênicas dos gliomas interagindo com seus receptores ou alvos alijantes.^{15,16}

Assim como foi observado no artigo acerca do uso de beta-bloqueadores e em tantos outros presentes na literatura, a baixa evidência clínica limita o uso de terapias alternativas que buscam gerar melhores prognósticos no tratamento de gliomas. Sendo assim, o aprofundamento de estudos, como o abordado no presente comentário, é fundamental para proporcionar o aumento da sobrevida dos pacientes afetados pelo glioma.

Contribuição dos autores: As autoras contribuíram de forma igual.

Luana Lira de Carvalho Plauto
<https://orcid.org/0000-0003-2285-0156>
Rafaela Magalhães de Resende
<https://orcid.org/0000-0003-0147-2387>

Referências

1. Joaquim A, Almeida JPC, Ghizoni E, Valadares MC and Tedeschi H. **Manejo dos Pacientes com Gliomas de Alto Grau.** *J Bras Neurocirurg* 2014;25(1):61-73 Doi:10.3747/co.23.3082
2. Santos AL. **Gliomas, tumores malignos que surgem no sistema nervoso.** *Ciências e Educação* 2021;7(2):12-12 Doi:10.51891/rease.v7i2.583
3. Rapalino O, Batchelor T and González RG. **Intra-axial brain tumors.** *Handb Clin Neurol* 2016;135:253-274 Doi:10.1016/b978-0-444-53485-9.00014-3
4. Alves PMG. **Abordagem Terapêutica de Gliomas Cerebrais de Alto Grau.** Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2014. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/4864/1/3359_6744.pdf
5. Kirby AJ and Finnerty GT. **New strategies for managing adult gliomas.** *J Neurol* 2021;268(10):3666-3674 Doi:10.1007/s00415-020-09884-3
6. Arnautovic A, Billups C, Broniscer A, Gajjar A, Boop F and Qaddoumi I. **Delayed diagnosis of childhood low-grade glioma: causes, consequences, and potential solutions.** *Childs Nerv Syst* 2015;31(7):1067-1077 Doi:10.1007/s00381-015-2670-1
7. Aggarwal A, Herz N, Campbell P, Arkush L, Short S and Rees J. **Diagnostic delay and survival in high-grade gliomas - evidence of the 'waiting time paradox'?** *Br J Neurosurg* 2015;29(4):520-523 Doi:10.3109/02688697.2015.1012050
8. Dai H, Marbach P, Lemaire M, Hayes M and Elmquist WF. **Distribution of STI-571 to the brain is limited by P-glycoprotein-mediated efflux.** *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304(3):1085-1092 Doi:10.1124/jpet.102.045260
9. Barron TI, Sharp L and Visvanathan K. **Beta-adrenergic blocking drugs in breast cancer: a perspective review.** *Ther Adv Med Oncol* 2012;4(3):113-125 Doi:10.1177/1758834012439738
10. Baek MH, Kim DY, Kim SO, Kim YJ and Park YH. **Impact of beta blockers on survival outcomes in ovarian cancer: a nationwide population-based cohort study.** *J Gynecol Oncol* 2018;29(6):e82 Doi:10.3802/jgo.2018.29.e82
11. Zahalka AH, Fram E, Lin W, Mohn L, Frenette PS, Agalliu I and Watts KL. **Use of beta-blocker types and risk of incident prostate cancer in a multiethnic population.** *Urol On-*

- col 2020;38(10):794.e711-794.e716 Doi:10.1016/j.urolonc.2020.03.024
12. Tewarie IA, Senders JT, Hulsbergen AFC, Kremer S and Broekman MLD. **Beta-blockers and glioma: a systematic review of preclinical studies and clinical results.** *Neurosurg Rev* 2021;44(2):669-677 Doi:10.1007/s10143-020-01277-4
 13. Bachmakov I, Werner U, Endress B, Auge D and Fromm MF. **Characterization of beta-adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein.** *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20(3):273-282 Doi:10.1111/j.1472-8206.2006.00408.x
 14. Carpentier A, Canney M, Vignot A, Reina V, Beccaria K, Horodyckid C, . . . Idbaih A. **Clinical trial of blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound.** *Sci Transl Med* 2016;8(343):343re342 Doi:10.1126/scitranslmed.aaf6086
 15. Lopes JC and Torres MLP. **Utilização de nanopartículas no tratamento do câncer: aspectos gerais, mecanismos de ação antineoplásicos e aplicabilidades tumorais.** *Rev Bras Cancerol* 2019;65(4):e-13400 Doi:0.32635/2176-9745.RBC.2019v65n4.400
 16. Kipper F. **Novas abordagens terapêuticas para glioblastoma baseadas no ensaio de resposta a terapias em culturas derivadas de pacientes.** Porto Alegre: UFRGS; 2017. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/170182>