

capa

ESTUDOS COM SERES HUMANOS ABREM NOVAS PERSPECTIVAS PARA O ENFRENTAMENTO DO CÂNCER E SUGEREM NOVOS TRATAMENTOS

Pesquisa clínica em câncer

O desenvolvimento de protocolos de pesquisa com seres humanos é uma fase avançada da investigação científica, fundamental para a geração de conhecimento e para a proposição de novas abordagens terapêuticas. Em oncologia, essas pesquisas são responsáveis pela avaliação e definição de tratamentos inovadores e pelo acesso de muitos pacientes a técnicas ainda não disponíveis no Brasil em escala assistencial – o que muitas vezes é decisivo para garantir maior sobrevida e melhor qualidade de vida aos portadores da doença. Para serem éticos, responsáveis e favoráveis à saúde humana, esses estudos são acompanhados pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) das instituições onde são desenvolvidos e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde (Conep/CNS).

Para participar de um ensaio clínico, o paciente deve atender aos pré-requisitos do estudo, que podem incluir tipo de tumor, estágio de desenvolvimento da doença, gênero, idade e história epidemiológica, entre outros. Para confirmar a adequação de seu perfil ao protocolo de pesquisa, o paciente participa de consultas médicas e entrevistas e é submetido a alguns exames. Em caso positivo, o pesquisador é responsável por informar e esclarecer o paciente sobre todos os aspectos positivos e negativos que envolvem a iniciativa, incluindo seus riscos e benefícios.

O coordenador de pesquisa clínica do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o oncologista Carlos Gil Moreira Ferreira, esclarece que investir em pesquisa clínica é fundamental em todas as áreas da medicina. “Na oncologia, existe uma proximidade muito grande entre a pesquisa



e a prática clínica. Isso se deve à gravidade da doença: as elevadas taxas de incidência de câncer exigem novas estratégias de tratamento, cada vez mais eficazes”, afirma. “O oncologista deve respirar o ambiente de pesquisa clínica”, aponta Carlos Gil.

A busca por novas estratégias terapêuticas, menos tóxicas e invasivas, evidencia a interface entre a pesquisa e o atendimento clínico. Essa procura é uma tendência global da farmacogenética, que associa o desenvolvimento de esquemas terapêuticos ao perfil genético dos pacientes. Esse tipo de estudo é desenvolvido a partir da identificação de biomarcadores – características moleculares que sinalizam indivíduos com mais chances de responder a um determinado tratamento. Os resultados podem influenciar, por exemplo, a determinação de estratégias terapêuticas diferentes para pacientes com o mesmo tipo de tumor.

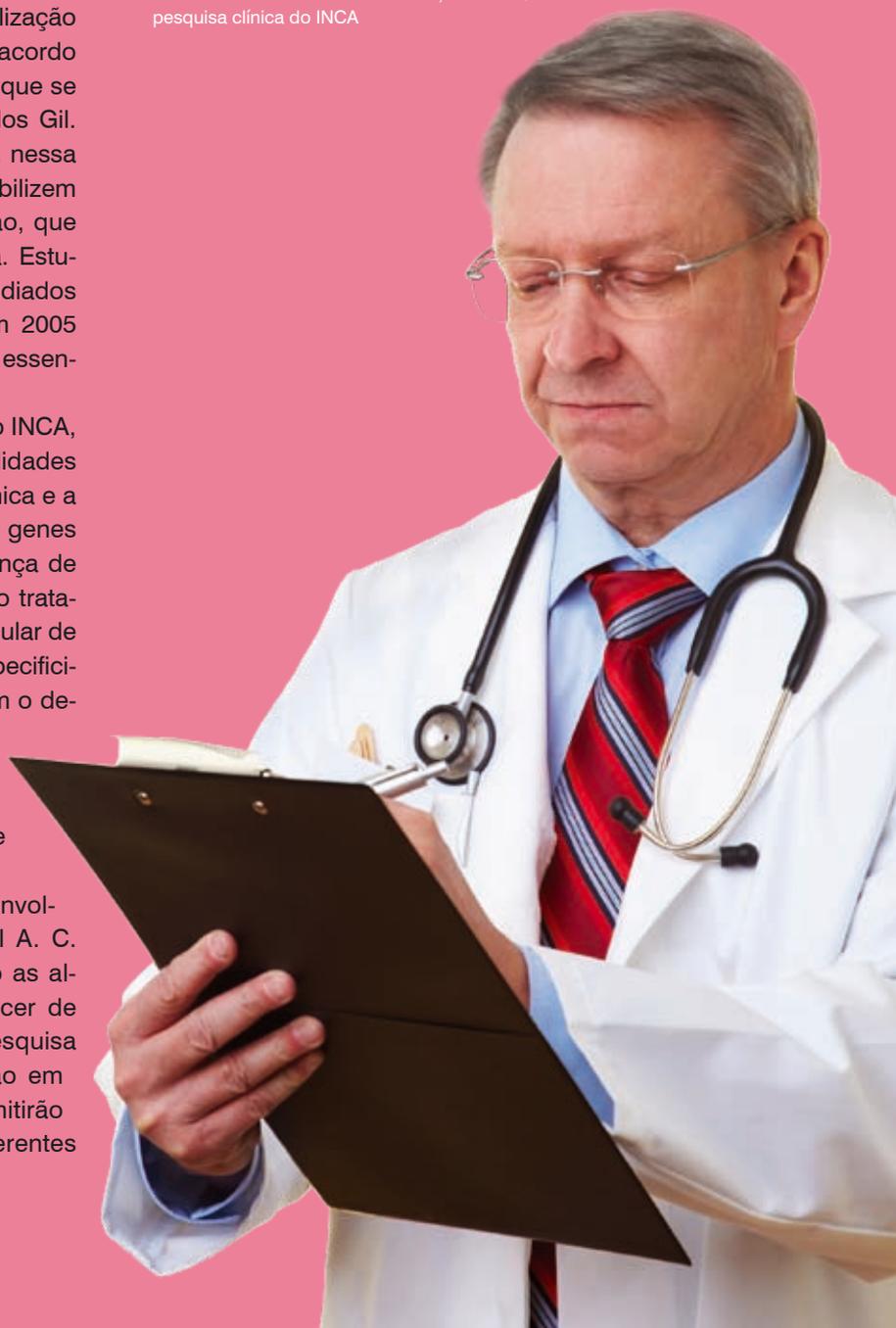
“Em âmbito internacional, a individualização do mecanismo de ação de novas drogas, de acordo com a alteração genética da célula de câncer que se pretende atingir, já é realidade”, informa Carlos Gil. “O Brasil ainda se posiciona de forma tímida nessa área, e é preciso desenvolver estudos que viabilizem a aplicação da estratégia em nossa população, que apresenta alta diversidade genética”, ressalta. Estudos brasileiros preliminares na área são subsidiados pelo Banco Nacional de Tumores, criado em 2005 pelo INCA, que reúne a diversidade genética essencial para esse tipo de estudo.

O coordenador-geral técnico-científico do INCA, Luiz Augusto Maltoni, acredita que as possibilidades abertas por novas tecnologias, como a genômica e a proteômica, que permitem a investigação dos genes e proteínas das células, sinalizam uma mudança de paradigma para o diagnóstico de tumores e o tratamento de pacientes. “A subclassificação molecular de tumores é fundamental para conhecer as especificidades de cada caso. Esses recursos permitem o desenvolvimento de abordagens cada vez mais individualizadas e a criação de drogas-alvo, a partir da identificação de alterações específicas no DNA de cada paciente”, descreve Maltoni.

Sob essa perspectiva, um estudo desenvolvido pelo INCA em parceria com o Hospital A. C. Camargo, de São Paulo, investiga quais são as alterações moleculares características do câncer de pulmão no Brasil. Em fase preliminar, a pesquisa considera a ocorrência de câncer de pulmão em fumantes e não fumantes. Os resultados permitirão comparar as características genéticas dos diferentes

“O cenário de pesquisa clínica em câncer no Brasil vai mudar, porque não basta ser um centro de inclusão de pacientes em estudos internacionais. É preciso desenvolver estudos alinhados aos interesses nacionais.”

CARLOS GIL MOREIRA FERREIRA, coordenador de pesquisa clínica do INCA



“oncologista deve respirar o ambiente de pesquisa clínica”

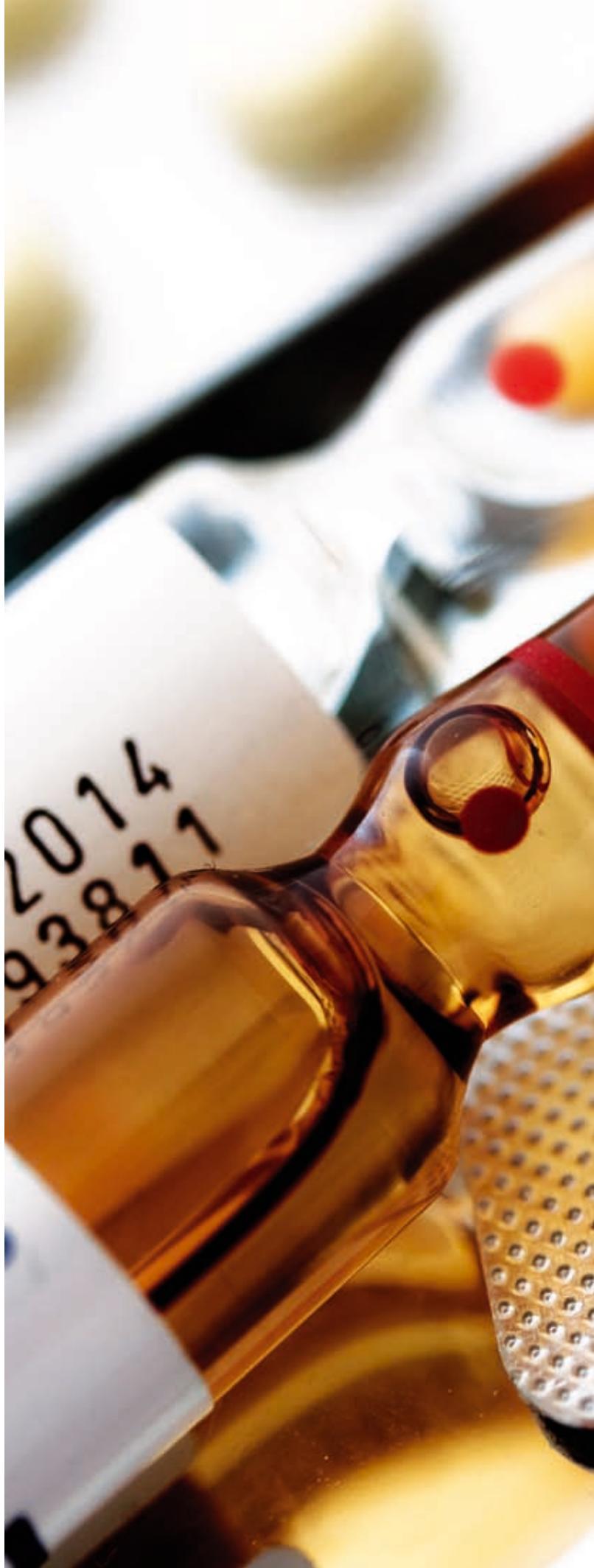
CARLOS GIL MOREIRA FERREIRA, coordenador de pesquisa clínica do INCA

perfis de pacientes com câncer de pulmão. Em outra fase do estudo, as informações obtidas em São Paulo serão comparadas a outros dados. “Um dos objetivos é entender se as alterações moleculares que provocam câncer de pulmão no Brasil são as mesmas em outros países”, resume Carlos Gil.

A abordagem molecular também é utilizada na investigação de linfomas, para o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e medicamentos. “Em âmbito internacional, os quimioterápicos vêm sendo desenvolvidos com base nas alterações moleculares que desencadeiam os linfomas. No Brasil, dados sobre esse tipo de câncer são escassos e é essencial conhecer suas especificidades na população brasileira, para que possamos nos posicionar em relação ao uso ou não desses medicamentos”, pondera.

O INCA ocupa papel de destaque no cenário nacional de pesquisa clínica em câncer – é o mais avançado centro de pesquisa brasileiro na área, o único capaz de desenvolver simultaneamente estudos de fases I, II e III em humanos. Na fase I, a abordagem estudada em animais passa a ser avaliada em humanos, em testes de segurança que têm o objetivo de determinar a dose máxima da substância em questão. A fase II constitui o teste de eficácia, para avaliar se a iniciativa traz resultados positivos ao tratamento do paciente, como a melhora de sintomas ou a redução de tumores. E a fase III representa a comparação da nova estratégia terapêutica com os modelos de tratamento já utilizados. “A pesquisa clínica não resulta apenas em medicamentos, mas em estratégias terapêuticas que contribuam para o controle de uma doença. Em câncer, isso pode significar quimioterapia, radioterapia, cirurgia ou outras modalidades que a pesquisa proponha”, explica ainda Carlos Gil.

A posição de destaque do INCA no cenário nacional foi conquistada por meio de importantes parcerias com a indústria farmacêutica internacional – a chamada *big farm*. Esse modelo, consolidado nos últimos 10 anos, aponta o Brasil como um campo fértil para a pesquisa na área de câncer, que abriga investigadores competentes, centros de pesquisa or-





ganizados e grande número de pacientes. Ao mesmo tempo, para atender demandas específicas do Sistema Único de Saúde, o INCA desenvolve protocolos de pesquisa próprios, que não são encomendados pela *big farm*. “Os projetos de pesquisa e aportes financeiros oriundos da indústria farmacêutica são importantes para a pesquisa clínica, mas não podem ser os fatores determinantes para a atuação de uma instituição pública, que deve atender prioritariamente às necessidades da população brasileira e do SUS”, afirma Maltoni.

Para responder a essa demanda, o INCA protagoniza a criação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer (RNPC-Câncer), com lançamento previsto para 2011. A instância funcionará como sub-rede da Rede Nacional de Pesquisa Clínica, lançada em 2005 pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde, em parceria com a Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), para investimento em hospitais de ensino do Brasil que promovam pesquisas clínicas de interesse do SUS. O INCA será responsável por selecionar e treinar os demais centros de pesquisa da rede. “A RNPC-Câncer vai equilibrar os interesses da *big farm* e as demandas do SUS. No Brasil, grande parte da pesquisa clínica oncológica ainda é financiada pela indústria farmacêutica”, afirma Carlos Gil. A partir da criação da rede, o financiamento passará a ser feito pelo Ministério da Saúde, por meio de editais, o que identificará as demandas de saúde da população brasileira. O coordenador de pesquisa clínica do INCA delimita o papel dos estudos financiados pela indústria farmacêutica internacional. “São estudos de vanguarda, que permitem aos pacientes brasileiros ter acesso a medicamentos de ponta, mas essas demandas serão equilibradas com as nossas”, explica.

No entanto, Carlos Gil ressalta que participar de um protocolo de pesquisa não significa um passaporte para a cura do câncer. “Muitos estudos colaboram para o enfrentamento da doença e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, mas a efetividade dos ensaios clínicos não é uma regra”, pondera o pesquisador. Uma das atribuições da RNPC-Câncer será induzir a pesquisa clínica oncológica a partir das prioridades da saúde pública brasileira, definidas pelo Ministério da Saúde, pela Política Nacional de Atenção Oncológica e por programas como o Mais Saúde. “As prioridades devem ser definidas de acordo com a frequência e prevalência de tumores na população brasileira e a história natural da doença”, avalia Maltoni.

Nessa linha, duas pesquisas clínicas essencialmente nacionais têm previsão de início para dezembro de 2010, no INCA. Os estudos buscam encontrar métodos mais eficazes para o tratamento de câncer uterino e de endométrio e serão desenvolvidas em fases I e II, respectivamente. A primeira avaliará a ação de uma droga que poderá gerar um medicamento capaz de inibir a molécula mTOR, responsável pela proliferação de células cancerosas do útero. “O efeito inibidor de mTOR da substância estudada já foi registrado *in vitro*. Agora, queremos determinar a dose máxima da medicação em esquemas terapêuticos de quimioterapia e radioterapia”, observa a pesquisadora responsável pelo estudo, a oncologista Andréia Melo.

A iniciativa traz abordagem inédita para o país. “Esse é o primeiro estudo oncológico a realizar toda a etapa de farmacocinética no Brasil, com infraestrutura e recursos humanos nacionais. É um avanço importante que confirma a excelência brasileira na área”, comemora Andréia. A farmacocinética é o estudo da atuação do medicamento no organismo humano, incluindo os processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção. O outro estudo, dedicado ao câncer de endométrio, desenvolve estratégia semelhante ao avaliar substâncias inibidoras de duas moléculas responsáveis pela proliferação de células cancerosas: a mTOR e a AKT.

O objetivo é confirmar se o efeito terapêutico positivo registrado *in vitro* ocorre também *in vivo*. Para isso, a pesquisa recrutará mulheres com tumores de endométrio em fase avançada, que serão divididas em dois grupos de investigação. Cada um receberá o esquema quimioterápico tradicional, combinado com o inibidor de mTOR ou de AKT. “Vamos acompanhar a evolução das taxas de resposta, para inferir o desempenho das duas combinações na redução do tumor”, adianta Andréia. Se o efeito inibidor das substâncias for confirmado e o esquema terapêutico experimental não apresentar riscos para as pacientes, o estudo seguirá para a fase III, quando será comparado ao tratamento convencional.

PESQUISA EPIDEMIOLÓGICA

A pesquisa clínica não envolve somente investigações moleculares e bioquímicas. Abordagens epidemiológicas também são frequentes em estudos com seres humanos. Por isso, os conceitos da bioética e as recomendações dos CEPs e da Conep devem ser aplicados em todos os protocolos envol-

vendo pacientes. Um exemplo é um estudo do Hospital A.C. Camargo, que avaliou a opção por esquemas terapêuticos tradicionais e alternativos em pacientes idosos com câncer de cabeça e pescoço, atendidos na unidade de saúde entre 1993 e 2003.

A iniciativa analisou registros clínicos de 312 pacientes com mais de 70 anos, considerando fatores

“Os projetos de pesquisa e aportes financeiros oriundos da indústria farmacêutica são importantes para a pesquisa clínica, mas não podem ser os fatores determinantes para a atuação de uma instituição pública.”

LUÍZ AUGUSTO MALTONI, coordenador-geral técnico-científico do INCA

como idade, comorbidades, localização do tumor e estágio clínico da doença. O objetivo foi identificar os fatores que levaram à administração de tratamentos não padronizados para avaliar o impacto dessa opção sobre o prognóstico dos pacientes. “Fatores como a idade e a presença de comorbidades podem influenciar a prescrição de tratamento em pacientes com diversos tipos de tumor, como os ginecológicos, urológicos e pulmonares”, avalia o diretor do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital A. C. Camargo, o oncologista Luiz Paulo Kowalski. “No entanto, o impacto desses aspectos sobre a seleção de terapias para câncer de cabeça e pescoço ainda não havia sido profundamente estudado”, afirma.

Kowalski explica que a definição do primeiro esquema terapêutico é um importante fator para um prognóstico positivo, e a escolha de um tratamento não padronizado pode significar a perda de qualidade de vida para os idosos e o prolongamento de custos com a saúde. “Como os fatores de comorbidade, idade, estágio clínico e localização do tumor são relevantes para a definição da terapia a ser adotada no tratamento de outros tipos de tumor, identificar o

impacto desses fatores sobre o câncer de cabeça e pescoço também é fundamental”, justifica.

O estudo considerou padronizados os tratamentos com intenção curativa administrados como primeira opção terapêutica: cirurgia ou radioterapia, dependendo da localização do tumor e do estágio clínico do paciente. Entre os pacientes incluídos no estudo, 18,7% receberam tratamento não padronizado, em razão da presença de comorbidades (6,9%), escolha pessoal ou familiar (4,6%), efeitos adversos (1,6%) e razões não especificadas (5,6%). Os resultados mostram que, considerando óbitos ocasionados por outras comorbidades e especificamente pelo câncer, pacientes submetidos ao tratamento padronizado obtiveram maior sobrevida.

“O estudo contribui para o aprimoramento da atenção a pacientes idosos com câncer de cabeça e pescoço ao apontar que a seleção de tratamentos não padronizados é razoável em casos de comorbidades graves e estágios clínicos avançados, mas que a escolha desse tipo de tratamento a partir de fatores como idade ou localização do tumor piora o prognóstico do paciente”, conclui Kowalski.

ESTUDOS FUTUROS

Como campos de conhecimento científico que compõem o horizonte da pesquisa clínica em oncologia no Brasil, Luiz Augusto Maltoni destaca a medicina nuclear e a área de imagem molecular. “A medicina nuclear ainda é incipiente no Brasil e estudos impor-

tantes estão sendo desenvolvidos no INCA, com o objetivo de alavancar a abordagem em parceria com outros centros de pesquisa. No entanto, os protocolos ainda não incluem o desenvolvimento de novos radiofármacos”, exemplifica.

O Laboratório de Imagem Molecular do INCA é um projeto para o *campus* integrado do instituto, que começará a ser construído em 2011, com previsão de conclusão para 2014. “A linha de pesquisa que envolve a área de imagem molecular é estratégica para a oncologia. Os novos laboratórios incluem biotérios e estarão preparados para desenvolver pesquisas para identificar biomarcadores. Essa identificação é fundamental para aperfeiçoar a detecção precoce de tumores e promover o acompanhamento de pacientes com maior especificidade”, declara Maltoni.

O novo espaço integrará todas as unidades de assistência e pesquisa do INCA em um só endereço para consolidar a sua função estratégica como de centro de excelência em pesquisa clínica oncológica, que ofereça tratamento integral a pacientes e promova ações de prevenção e controle do câncer. O coordenador de pesquisa clínica do INCA, Carlos Gil Moreira Ferreira, ressalta que, no novo contexto, a instituição assumirá um papel ainda mais estratégico: de executor de pesquisa clínica oncológica, o INCA se tornará formulador de políticas públicas na área. “O INCA de hoje é uma instituição basicamente assistencial, que faz pesquisa clínica de qualidade. O desejo por trás do novo *campus* é tornar o INCA uma instituição de pesquisa clínica, que tem um hospital de ponta como suporte”, conclui. ■

