

# entrevista

DENISE PIRES DE CARVALHO,

Professora titular do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (UFRJ)

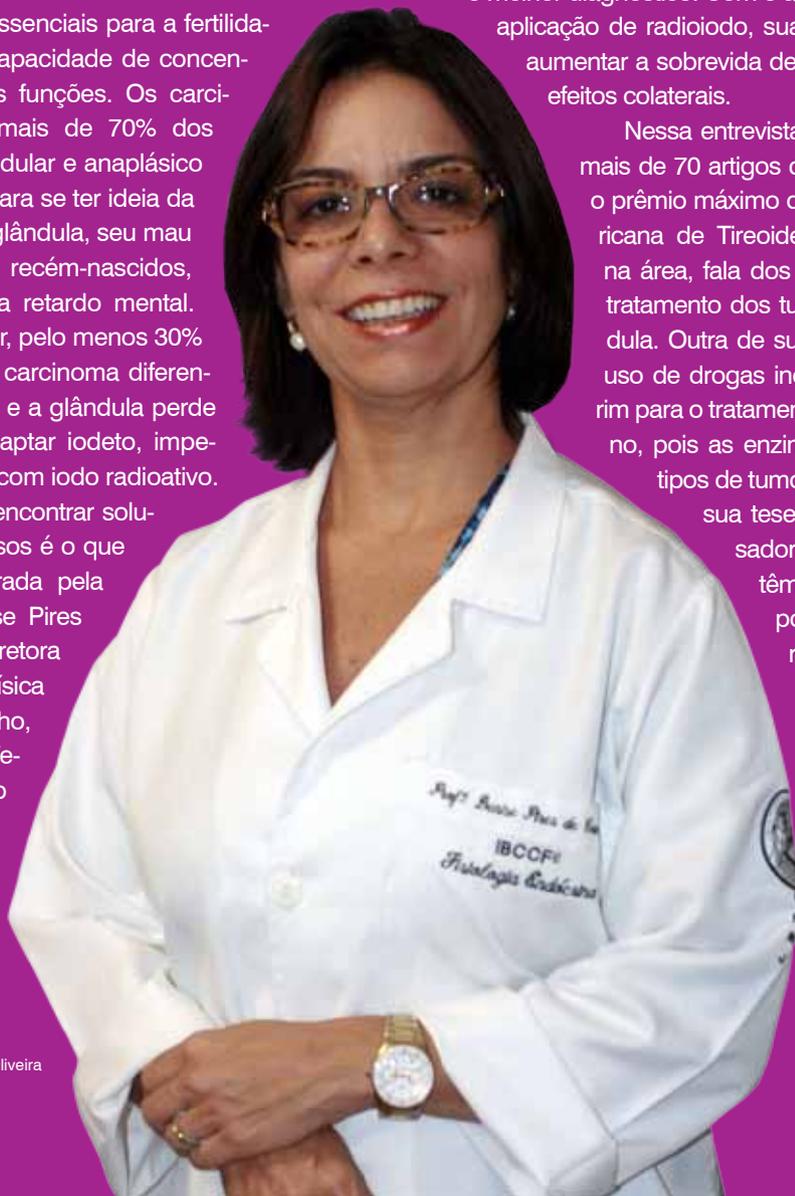
## Vitamina contra o câncer

O câncer de tireoide é responsável por 1% a 2% de todos os tumores malignos nos países ocidentais, sendo mais frequente no sexo feminino. Em boa parte dos casos, as neoplasias da glândula têm origem nas células foliculares, as mais abundantes, e que usam o iodo para fabricar os hormônios triiodotironina (t3) e tiroxina (t4), essenciais para a fertilidade, a memória, a capacidade de concentração, entre outras funções. Os carcinomas papilífero (mais de 70% dos casos), folicular, medular e anaplásico atacam a tireoide. Para se ter ideia da importância dessa glândula, seu mau funcionamento em recém-nascidos, por exemplo, causa retardo mental. E no caso de câncer, pelo menos 30% dos pacientes com carcinoma diferenciado evoluem mal; e a glândula perde a capacidade de captar iodeto, impedindo o tratamento com iodo radioativo.

O desafio de encontrar soluções para esses casos é o que leva a equipe liderada pela pesquisadora Denise Pires de Carvalho, ex-diretora do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, da Universidade Federal do Rio Janeiro (UFRJ), a realizar investigações nessa área. Um de seus estudos é a aplicação de ácido

retinoico (um tipo de vitamina A) em pacientes com câncer de tireoide, doença cuja incidência tem aumentado (passou de três casos para sete por 100 mil habitantes na virada do século). Os médicos ainda não sabem a causa exata do maior número de casos, mas tem relação com o melhor diagnóstico. Com o ácido retinoico, seguido de aplicação de radioiodo, sua equipe tem conseguido aumentar a sobrevivência de pacientes, e com menos efeitos colaterais.

Nessa entrevista, Denise Pires, autora de mais de 70 artigos científicos e laureada com o prêmio máximo da Sociedade Latino-Americana de Tireoide por suas contribuições na área, fala dos avanços na pesquisa do tratamento dos tumores malignos da glândula. Outra de suas investigações trata do uso de drogas indicadas contra câncer de rim para o tratamento do carcinoma tireoidiano, pois as enzimas ativadas nesses dois tipos de tumores são semelhantes. Em sua tese de doutorado, a pesquisadora descreveu famílias que têm defeito em uma enzima e por isso apresentam hipotireoidismo. E em 2007, seu grupo comprovou, pela primeira vez, que uma enzima não existente no miocárdio (músculo cardíaco) e que aparece durante o infarto está relacionada à metabolização de hormônios da tireoide.



Fotos: Hannaly Oliveira

*REDE CÂNCER - Estima-se que 10% da população sofrem de hipotireoidismo. E pesquisa realizada por médicos da UFRJ e da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), em parceria com outras universidades brasileiras, mostrou que 46% dos pacientes que sofrem de hipotireoidismo estão recebendo tratamento inadequado (28% são insuficientemente tratados; e 18,6% recebem medicamento em excesso). As alterações da glândula deveriam receber maior atenção?*

As doenças da tireoide são muito prevalentes, principalmente o hipotireoidismo, a presença de nódulos, além do hipertireoidismo, em diferentes faixas etárias. Sendo assim, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, por intermédio do Departamento de Tireoide, tem feito campanhas de esclarecimento junto à população e organizado cursos de atualização sobre o assunto para os médicos.

*RC - Seu grupo recebeu um prêmio pela descrição de famílias que têm defeitos em uma determinada enzima e, por isso, sofrem de hipotireoidismo. Quais são essas mutações?*

O prêmio da Sociedade Latino-Americana de Tireoide foi concedido pelos estudos relacionados aos mecanismos moleculares envolvidos nas doenças da tireoide. Num desses estudos, descrevemos uma família que tem defeito numa das enzimas responsáveis pela biossíntese dos hormônios da tireoide: a oxidase dual. 2. Naquela época, o gene para a enzima não havia sido clonado e sua sequência não era conhecida. Fomos responsáveis pela caracterização bioquímica da enzima, e, quando as primeiras mutações foram publicadas na revista *New England Journal of Medicine*, nossa pesquisa foi citada como a primeira a descrever o defeito na atividade da enzima. Recentemente, um grupo belga publicou estudo no qual diferenciaram células-tronco em células tireoidianas em laboratório. As células são viáveis e foram capazes de normalizar a função da tireoide de camundongos hipotireoídicos. Esse estudo abre a possibilidade de regeneração da tireoide de pacientes no futuro. A medicina regenerativa será uma área muito importante neste século.

*RC - Por que a doença da tireoide ataca mais as mulheres?*

Essa é uma grande questão ainda não respondida. Nosso grupo acabou de publicar estudo demonstrando que a tireoide de ratas adultas está mais submetida a estresse oxidativo. Nessa pesquisa, pioneira, comprovamos que após a puberdade há maior geração de espécies reativas de oxigênio na tireoide, o que pode causar maior grau de



lesão nas células, em fêmeas. Sem dúvida, esse trabalho conclui que pelo menos uma das possíveis causas dessa diferença de incidência de doenças da tireoide entre os sexos está relacionada ao estradiol, hormônio que predomina no organismo das mulheres.

*RC - O câncer de tireoide é responsável por 1% a 2% de todos os tumores malignos nos países ocidentais. Entre as mulheres brasileiras, são esperados 10.590 casos novos este ano. Por que 30% dos pacientes com carcinoma de tireoide evoluem mal?*

Ainda não sabemos o motivo. Essa questão está na pauta dos melhores pesquisadores do mundo. Talvez parte desses casos esteja relacionada ao tratamento inicial, que deveria ter sido mais extenso, e o acompanhamento, mais intenso. No entanto, mesmo em pacientes muito bem controlados encontramos a recorrência do tumor e a perda da capacidade de captação de iodeto, por mecanismos que ainda desconhecemos.

*RC - Qual é o maior desafio?*

O grande desafio no momento é definirmos quais seriam esses pacientes de alto risco. Neles temos que lançar mão, desde o início, de tratamentos agressivos para evitar que evoluam mal. Ainda hoje tentamos o uso de ácido retinoico nesses pacientes, pois é uma droga muito segura, com poucos efeitos colaterais e que beneficia parte dos pacientes; embora não todos. Um estudo orientado pela doutora Rossana Corbo, do INCA e da UFRJ, e pelo professor Mario Vaisman, da UFRJ, demonstrou, recentemente, que não devemos prolongar o tratamento com ácido retinoico, pois os pacientes que respondem a esse fármaco o fazem logo nas primeiras cinco semanas. Os indivíduos que respondem ao ácido retinoico têm sobrevida aumentada.



*RC - Quantos pacientes com câncer de tireoide estão sendo tratados com ácido retinoico?*

O estudo começou em 2002. Até o momento já incluímos cerca de 30 pacientes, a maior parte mulheres. Os critérios de inclusão foram carcinoma diferenciado avançado da tireoide, com presença de recorrência local ou à distância que não capta mais iodo radioativo.

*RC - São todos do Rio de Janeiro?*

Nossos pacientes são todos do Rio, do HUCFF/UFRJ (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho) ou do INCA. Ainda recebemos pacientes em ambos os hospitais, mas, neste momento, novos protocolos estão sendo testados, sob a coordenação da médica Fernanda Vaisman. Há pacientes sendo acompanhados em outros hospitais do Brasil.

*RC - De que forma o ácido retinoico é administrado?*

A administração é oral, diária, durante cinco semanas na dose de 1,0 mg/kg a 1,5 mg/kg.

*RC - Em quanto tempo já foi possível comprovar o aumento da sobrevida?*

Temos o seguimento de 16 pacientes por até 72 meses, e a sobrevida livre de progressão da doença foi, em média, de 26,5 meses em cerca de 40% dos casos.

*RC - Há outras possibilidades de tratamento em testes?*

Sim, outras drogas estão sendo testadas, mas ainda não foram liberadas no Brasil para uso contra o carcinoma de tireoide, como o everolimus e o sora-fenib, fármacos que estão sendo experimentados em outros cânceres agressivos.

*RC - O uso de ácido retinoico pode ter aplicações em outros tipos de câncer?*

O ácido retinoico tem sido usado há muito tempo para alguns casos de leucemia, mas nesses pacientes as doses empregadas são muito mais altas do que nas situações de carcinoma avançado da tireoide.

*RC - O que poderá mudar no tratamento do câncer da tireoide? Sua equipe também está pesquisando novas soluções para os demais 70% dos pacientes?*

Estamos estudando novos possíveis alvos moleculares para a ação de drogas capazes de controlar o carcinoma de tireoide. No momento, interessa-nos a proteína AMP kinase, que é alvo de uma droga usada no tratamento do diabetes, a metformina. Mas ainda não temos dados conclusivos sobre a participação dessa proteína nos casos de carcinoma avançado da tireoide. Essa parte da investigação científica está sendo feita em colaboração com o Institut Gustave Roussy, de Paris.

*RC - Um dos problemas na pesquisa clínica, além da escassez de verbas, são entraves burocráticos para comprar insumos e equipamentos. Os pesquisadores brasileiros ainda enfrentam muitos obstáculos?*

Na realidade, poderíamos produzir muito mais e realmente competir internacionalmente. Será muito difícil o Prêmio Nobel ser concedido a um pesquisador brasileiro que demora de 30 a 90 dias para receber um anticorpo ou outros insumos básicos para a pesquisa. No exterior, algumas vezes os reagentes chegam no mesmo dia, ou demoram no máximo 15 dias nos países menos desenvolvidos. Por que no Brasil pagamos muito caro, três a quatro vezes mais, e temos de esperar mais tempo? Infelizmente, na maior parte das vezes, nossos estudos apenas corroboram os resultados já descritos na literatura. É difícil permanecer na vanguarda, principalmente em áreas de pesquisa de ponta, como câncer e obesidade. Essa questão deveria ser prioritária para o Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovação.

*RC - O que pode ser feito para um maior avanço da pesquisa clínica na área de oncologia no Brasil e que tenha um resultado prático?*

Além do aumento na verba destinada à pesquisa translacional, que vai desde a ciência básica à aplicação prática daquele conhecimento, devemos ter menos burocracia para importar insumos e equipamentos, além de mecanismos que permitam o teste de novas drogas com menos entraves burocráticos. Temos que partir para estudos multicêntricos e destinados a resolver problemas de interesse da população, desde que existam grupos de excelência na área. |