

Conscientização sobre os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin

Sexta-feira, 11h30. Sou avisada de que meu último paciente acaba de chegar para atendimento no Ambulatório de Linfomas do INCA. X. é meu paciente há 14 anos, quando descobriu ser portador de linfoma folicular (LF) de baixo grau. Aos 49 anos, servente em um prédio da Zona Sul do Rio, hoje chegou um pouco cabisbaixo. Perguntei o que havia acontecido, já que sempre o via sorrindo, feliz por mais uma consulta. Sua doença permanecia sob controle. Normalmente, eu me despedia dele com um “Até daqui a quatro meses, X.!” Mas dessa vez ele me disse: “Doutora, acho que meu linfoma voltou”.

O LF é o mais comum entre todos os linfomas não Hodgkin (LNHs) de baixo grau. O pico de incidência acontece entre a quinta e a sexta décadas de vida, mas o intervalo é bem amplo – a doença pode se manifestar até antes dos 30 anos. De maneira geral, os pacientes com LF se apresentam ao diagnóstico com doença avançada. Apesar de o tratamento inicial levá-los a remissões parciais ou completas com a terapia atual disponível – baseada, na grande maioria das vezes, na imunoterapia –, a resposta terapêutica e sua duração vão declinando com o passar do tempo e com os sucessivos tratamentos. O que

faz do LF uma condição ainda incurável. Em média, passados 10 anos, mais da metade dos pacientes já morreu em decorrência de complicações da doença ou do tratamento.

Aos 35 anos, recém-casado, X. chegou à primeira consulta relatando ter encontrado um caroço no pescoço ao se barbear. Observamos que não só no pescoço, mas em todas as cadeias linfonodais, X. apresentava aumento dos linfonodos. No exame físico inicial e pela história clínica, ainda foram documentados aumento do baço e perda de peso de mais de 10 kg em seis meses. Após biópsia de um linfonodo do pescoço e exames de estadiamento, que incluíram tomografias computadorizadas e biópsia de medula, X. teve seu diagnóstico estabelecido. Era portador de um LNH chamado de LF grau I, estadiamento IV A, com doença infiltrando a medula óssea.

Desde 2002, foi submetido a três linhas terapêuticas e participou de dois estudos clínicos no INCA, o que comprova o que dissemos acima: X. tem uma doença incurável. Mas se não fosse pela sua participação em estudos clínicos, tendo recebido algumas opções terapêuticas mais modernas, disponíveis no Brasil apenas em caráter experimental, é bem provável que a evolução de sua patologia tivesse um desfecho diferente. Ao examiná-lo na última consulta,

* Hematologista e oncologista clínica do INCA.

comprovei que o linfoma está retornando. X. estava sem evidências de doença na consulta de quatro meses antes. Fiquei surpresa quando ele me perguntou se não havia um novo estudo clínico aberto. Felizmente, sim. E já levou um termo de consentimento livre e esclarecido para ler e avaliar se participará de mais uma oportunidade terapêutica, para uma patologia que ainda não tem uma terapia curativa.

X. é a exceção, não a regra. A maioria dos pacientes que chega à nossa instituição com doença avançada não tem a mesma chance. Com frequência, são idosos e, por isso mesmo, portadores de comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes, insuficiência renal e problemas pulmonares, que agravam muitas vezes sua condição clínica oncológica. Não infrequente, observamos que a história clínica começou oito ou 10 meses antes do diagnóstico.

O que podemos fazer para mudar esse cenário? Como os pacientes podem ter seu diagnóstico feito mais precocemente e, com isso, serem encaminhados para tratamento com doença menos avançada, com maior possibilidade de controle?

INFORMAÇÃO: PEÇA-CHAVE PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE

Em 2004, um grupo pequeno de pacientes de mais de 40 países iniciou o que hoje conhecemos como Dia Mundial de Conscientização sobre Linfomas. Desde então, em todos os anos essa data é lembrada no dia 15 de setembro. A finalidade é mobilizar a população e esclarecer o que são os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, difundindo informações que facilitem o reconhecimento de sinais e sintomas da doença, esclareçam como buscar o diagnóstico precoce e indiquem os tratamentos disponíveis.

É uma doença que, de fato, vem apresentando aumento de incidência, principalmente nas últimas duas décadas, e, por vezes, pode ser fatal. Conscientizar a população a reconhecer com mais rapidez os principais sinais e sintomas é tarefa primordial, pois leva potencialmente a um diagnóstico mais precoce e, em consequência, a melhores resultados com a abordagem terapêutica inicial disponível.

Embora muita gente já tenha ouvido falar de linfoma – até porque, bem recentemente, pessoas públicas como o governador do Estado do Rio de Janeiro, Luiz Fernando Pezão, e o ator Edson Celulari foram diagnosticadas com a doença (e alguns anos atrás também a ex-presidente da República Dilma Rousseff e o ator Reinaldo Gianecchini) –, a grande maioria das pessoas sabe muito pouco ou quase nada sobre o assunto.

“Conscientizar a população a reconhecer com mais rapidez os principais sinais e sintomas é tarefa primordial, pois leva potencialmente a um diagnóstico mais precoce e, em consequência, a melhores resultados com a abordagem terapêutica inicial disponível”

Os primeiros indícios podem não despertar a suspeita; por isso, é importante ampliar esse debate para a população. O LNF pode se apresentar com diferentes sinais e sintomas, dependendo da localização no corpo, como o aumento dos gânglios do pescoço, das axilas ou da virilha; inchaço no abdômen; sensação de empanzimento após a refeição; pressão ou dor no peito; falta de ar; febre; perda de peso; sudorese noturna e fadiga. É uma doença que pode se desenvolver lenta ou agressivamente, com crescimento rápido, dependendo do caso.

Esse tipo de linfoma teve índice de crescimento de 100% no País nos últimos 25 anos, especialmente entre pessoas com mais de 60 anos, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). A estimativa de novos casos para 2016 é de 5.200 em homens e 5 mil em mulheres.

O LNF é um tumor linfático maligno, que surge em decorrência da modificação e multiplicação desordenada dos linfócitos (células que têm a função de combate às infecções no sistema linfático). Acomete desde crianças até idosos, sendo responsável por cerca de 90% dos casos de linfoma diagnosticados.

Exemplos bem-sucedidos de pessoas públicas que venceram ou estão enfrentando o linfoma não Hodgkin funcionam como poderosas armas, pois popularizam a doença, tendo a mídia como aliada.

Dessa forma, uma ação como a proposta anualmente no Dia Mundial de Conscientização sobre Linfomas pode capacitar os cidadãos, quer sejam eles doentes, familiares ou amigos de alguém com suspeita de uma neoplasia maligna como o linfoma, a procurar um especialista mais adequado para o tratamento dessa patologia. ■

ciência

TERAPIA FOTODINÂMICA DESENVOLVIDA NO BRASIL TRATA COM SUCESSO LESÕES PRÉ-MALIGNAS DO COLO DO ÚTERO

Tratamento iluminado

Uma nova proposta para o tratamento de lesões pré-malignas no colo do útero causadas pelo papilomavírus humano (HPV) recebeu, em junho, o Prêmio Mercosul de Ciência e Tecnologia 2015 (categoria “Integração”), promovido pelo Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. A técnica, uma modalidade de terapia fotodinâmica, consiste na aplicação, na área afetada, de um creme que reage quimicamente após determinado tempo e quando exposto à luz de LED (diodo emissor de luz, na sigla em inglês), destruindo as células da lesão. Todas as 70 pacientes tratadas com o método, entre 2012 e 2014, foram curadas. As mulheres tinham entre 14 e 58 anos e diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical grau 1 (NIC 1), estágio da lesão no colo do útero que pode tanto regredir naturalmente (o que acontece, em média, em 57% dos casos) como evoluir para as lesões de alto grau (NICs 2 e 3), até o câncer.

O creme e o aparelho que emite a iluminação foram desenvolvidos por empresas parceiras do Grupo de Óptica do Instituto de Física de São Carlos (IFSC/USP), formado por físicos, farmacêuticos, médicos e engenheiros. A pesquisa, conduzida pela equipe sob coordenação do professor e físico Vanderlei Salvador Bagnato, teve início em 2011 e recebeu apoio da Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Inicialmente, em 2008, a pesquisa abrangeu as lesões do tipo condiloma (verrugas benignas

em áreas externas), manifestações de subtipos de HPV que não causam câncer, mas que, se não forem removidas, podem alcançar grandes extensões, provocando alterações anatômicas na região afetada, dor e incômodo. Nessa fase, participaram 60 pacientes de duas unidades públicas municipais do interior paulista: o ambulatório da Unidade de Ginecologia e Obstetria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP/USP), sob responsabilidade da ginecologista Silvana Quintana, e o Ambulatório

Saúde da Mulher, de Araraquara, com o também ginecologista Wellington Lombardi. A técnica proposta teve êxito em todos os casos e se mostrou uma boa alternativa para prevenir a evolução da lesão.

“Os condilomas podem ser facilmente tratados se identificados em estágio inicial. Mas muitas mulheres, principalmente as que têm menos acesso aos tratamentos, já chegam para o atendimento médico em estágio avançado, e a cirurgia se faz necessária. Nossas pacientes apresentavam condilomas extensos, e fazer a excisão [remoção cirúrgica] por laser ou bisturi causaria severas alterações anatômicas e muita dor. Com a terapia fotodinâmica, evitamos esse transtorno”, explica a farmacêutica Natalia Mayumi Inada, responsável pelo estudo.

As mulheres que participaram da investigação tiveram acompanhamento clínico durante 36 meses, quando pôde ser confirmada a eficácia do tratamento. A equipe de pesquisadores constatou que as lesões não só regrediram, como também não retornaram.

METADE DO CUSTO DA CIRURGIA

O custo do novo procedimento também se mostrou um ponto favorável para o avanço da pesquisa. A economia estimada seria de aproximadamente 50% em relação à cirurgia invasiva, facilitando sua aplicação no sistema público de saúde.

Os pesquisadores passaram, então, a aplicar a técnica em lesões de baixo grau do colo do útero, a NIC 1. Foi desenvolvido um novo protótipo do

“Nossas pacientes apresentavam condilomas extensos, e fazer a excisão [remoção cirúrgica] por laser ou bisturi causaria severas alterações anatômicas e muita dor. Com a terapia fotodinâmica, evitamos esse transtorno”

NATALIA MAYUMI INADA, farmacêutica responsável pelo estudo

equipamento, além de um protocolo clínico para o tratamento de 70 pacientes de Araraquara. Essa fase do estudo aconteceu entre 2012 e 2014, novamente com sucesso na totalidade dos casos.

“Nosso objetivo foi o desenvolvimento de equipamento e protocolo seguros, atuando, inicialmente, na prevenção, para que a NIC 1 não se transformasse em lesões de graus 2 ou 3, que têm grandes chances de virar câncer”, ressalta Natalia.

Hoje, a recomendação do Ministério da Saúde é fazer o acompanhamento e monitorar se haverá regressão espontânea ou evolução para NICs de alto grau (2 ou 3). Após 24 meses de acompanhamento, sem regressão ou evolução para formas mais graves, a conduta tanto pode ser continuar seguindo quanto optar pelo procedimento cirúrgico, a depender da conversa entre médico e paciente. No caso de evolução para NICs 2 ou 3, a cirurgia tradicional (conização) é indicada, mas, em muitos casos, ela também é realizada para NIC 1. “Isso nos preocupa, pois é uma conduta que vai de encontro às recomendações do Ministério da Saúde”, observa Natalia.

ESTUDO ESTENDIDO PARA NIC 2

A terapia fotodinâmica é um procedimento simples, realizado no consultório ginecológico. Não causa dor e evita que parte do útero seja removida, o que poderia prejudicar mulheres que desejam engravidar. “A cirurgia remove, em média, 1,5 cm do colo do útero, o equivalente a um terço do órgão. No caso de uma gravidez após a excisão, é necessário

realizar um acompanhamento mais cuidadoso”, esclarece Natalia.

Para essa fase do estudo, o critério de seleção das pacientes foi o diagnóstico de NIC 1 pelo exame Papanicolaou. Foram excluídas as grávidas e HIV-positivas. Todas as mulheres selecionadas aderiram ao novo tratamento e não houve relatos de desconforto durante a terapia, a não ser, em alguns casos, uma leve cólica, típica de qualquer manipulação realizada no colo do útero e que também acontece em exames simples, como o preventivo.

No momento, o estudo está sendo ampliado para o tratamento de NIC 2. Os testes foram iniciados em 2014 pela farmacêutica Fernanda Carbinatto, pós-doutoranda do Grupo de Óptica, sob responsabilidade da ginecologista Renata Belotto, do hospital paulistano Pérola Byington, e de Welington Lombardi, em Araraquara. Até o fechamento desta edição, 21 pacientes haviam sido submetidas ao

tratamento e, em 70% dos casos, houve regressão das lesões.

Dois protocolos clínicos estão sendo testados. Um preconiza que a paciente aplique o creme que contém a substância precursora do fotossensibilizador em casa, antes de dormir, e realize a terapia fotodinâmica durante 20 minutos, pela manhã, logo ao chegar ao ambulatório. No outro, o creme é aplicado no ambulatório, três horas antes da terapia, e o procedimento é repetido uma semana depois. Nesse caso, o tempo de exposição ao LED é de 25 minutos, proporcionando maior dose de luz. Para efeito de comparação, um terceiro grupo está sendo submetido à cirurgia.

“Só teremos uma análise mais precisa dos testes com NIC 2 em dezembro, seis meses após a realização do tratamento utilizando a terapia fotodinâmica. Até agora os resultados têm sido promissores”, diz Fernanda, acrescentando que as pacientes serão acompanhadas por um período de dois anos.

Outro aspecto ainda em fase de desenvolvimento é a adaptação do equipamento, para que possa tratar tanto condilomas como NICs, já que hoje existem aparelhos com desenhos anatômicos diferentes para cada caso. ■



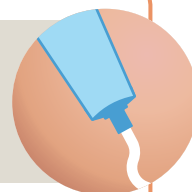
COMO FUNCIONA A TERAPIA FOTODINÂMICA

O tratamento das lesões de condiloma e NIC 1 acontece em ambulatório, não exige anestesia e não gera dor. A técnica já é estabelecida nos Estados Unidos e em alguns países da Europa.

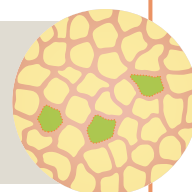
O equipamento, chamado CerCa 150 System, o protocolo clínico e o creme utilizados neste estudo foram desenvolvidos integralmente no Brasil.

O CerCa 150 System já possui certificação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e foi patenteado internacionalmente. O creme encontra-se em fase de aprovação para tratamento do câncer de pele do tipo não melanoma. Até o momento, a licença para uso ginecológico foi concedida apenas para pesquisas clínicas.

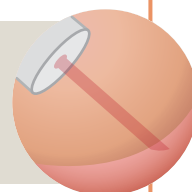
1 Na região afetada pela lesão, é aplicado um creme que contém a substância aminolevulinato de metila (MAL-PDTPharma).



2 Ao entrar em contato com as células do organismo, ela é convertida em outra substância fotossensibilizadora, a protoporfirina IX.



3 Antes de iniciar o tratamento com LED, o profissional verifica se o creme foi aplicado com precisão no local lesionado. Para isso, é utilizada uma ponteira de laser, que faz parte do equipamento.



4 Após a confirmação de que a aplicação do creme foi adequada, o local é iluminado com a ponteira de LED, que induz a geração de espécies reativas de oxigênio, responsáveis por destruir as células lesionadas.

