

Pérolas sobre a LAM: 10 coisas que eu gostaria que todas as portadoras de LAM soubessem

POR FRANK McCORMACK, MÉDICO, DIRETOR CIENTÍFICO DA LAM FOUNDATION; TEXTO ADAPTADO DE MINHA SESSÃO PARA PACIENTES NO LAMPOSIUM DE 2016

Tradução para o português feita por Maria Clara Castellões de Oliveira

1. A LAM é rica quando comparada a outras doenças raras

A LAM é abençoada por pistas abundantes por parte da natureza, que levaram a um rico entendimento de sua base molecular em um período de tempo recorde. A comunidade da LAM reuniu uma rede sólida de centros especializados, tanto no que diz respeito ao cuidado e à pesquisa translacional,ⁱ quanto aos cadastros, um banco de tecidos e um centro de dados. Os pesquisadores da LAM e os provedores de cuidados de saúde também formaram parcerias inestimáveis com a comunidade do Complexo de Esclerose Tuberosa e o Instituto Nacional do Coração, do Pulmão e do Sangue dos Estados Unidos e várias comunidades de doenças pulmonares raras. Mais importante ainda, temos uma comunidade de pacientes organizada e motivada. Durante a última década, a LAM Foundation levantou 21,2 milhões de dólares; 12,5 milhões dos quais foram comissionados à pesquisa e financiaram mais de 119 projetos e 77 investigadores individuais. Os dados gerados com fundos da LAM Foundation formaram a base para pesquisas clínicas que identificaram um tratamento eficaz e um marcador de diagnóstico útil. A pesquisa é a chave para mais progressos.

2. O futuro é brilhante para as portadoras de LAM

Existe um otimismo contagiante que percorre a comunidade científica e de portadoras da LAM de que esse problema é cientificamente tratável e potencialmente resolvível em nossa época. As portadoras de hoje têm todos os motivos para se sentirem otimistas, pois já obtivemos uma terapia efetiva de supressão com o sirolimo. Em função do fato de que a LAM é o mais simples e o mais decifrável neoplasma da criação, alguns dos melhores cientistas do mundo estão interessados nela como um modelo para estudarem tipos mais complexos de câncer. Além disso, a pesquisa sobre ela está contribuindo para o nosso conhecimento fundamental a respeito do metabolismo celular, do diabetes, da obesidade e do envelhecimento. Pesquisadores têm dezenas de ideias promissoras para pesquisas com drogas utilizadas para outras finalidades, muitas das quais já foram aprovadas pelo FDAⁱⁱ e estão prontas para serem testadas. O melhor de tudo é que portadoras de LAM e suas famílias estão focadas em encontrarem soluções e viverem vidas plenas e *o joie de vivre* e a coragem que irradia de vocês empoderam a todos nós que trabalhamos com a LAM.

3. A visibilidade da LAM nunca foi tão alta

A LAM é a ciência que mais rapidamente se movimenta na Pneumologia. Os avanços em torno da LAM foram enfatizados entre um grupo de mais de 7.000 doenças raras – em conferências de alto nível, tais como as realizadas pelo Dr. Chris Austin, Diretor do Centro Nacional de Serviços Translacionais (National Center for Advancing Translational Services –

NCATS) para o Corpo Consultivo do Instituto Nacional de Saúde (National Institute of Health – NIH) dos Estados Unidos, e pelo Dr. Francis Collins, Diretor do Instituto Nacional de Saúde no Dia das Doenças Raras nesse instituto, em 2016. Além disso, a recente publicação sobre a ciência que se desenvolve em torno da LAM nas revistas de maior prestígio, tais como a *Ciência (Science)*, a *Célula (Cell)* e os *Anais da Academia Nacional de Ciências (Proceedings of the National Academy of Sciences)*, atestam o rigor e o impacto do trabalho de nossos cientistas. A ciência que se desenvolve em torno da LAM está reescrevendo manuais de bioquímica e reformulando o nosso pensamento sobre abordagens do câncer. A aprovação do FDA do sirolimo para a LAM, fundamentada exclusivamente nas pesquisas do Experimento MILES,ⁱⁱⁱ resultou em aprovações em vários outros países.

4. Os próximos passos mais imediatos em torno da LAM estão claros

Uma das mais altas prioridades da pesquisa sobre a LAM é determinar exatamente como usar os inibidores de mTOR,^{iv} tais como o sirolimo e o everolimo. Diretrizes para o uso do sirolimo foram recentemente publicadas, baseadas em dados que colhidos dos estudos MILES e de outros estudos, mas ainda há mais a ser feito. Precisamos conhecer a melhor dosagem, quem tratar, quando começar e quando, se necessário, podemos parar (tal como depois da menopausa?). Dois estudos-chave que objetivam lidar com essas questões são o Cadastro MIDAS (Multicenter International Durability of Sirolimus Study – Estudo Internacional Multicêntrico sobre a Durabilidade do Sirolimo) para examinar a durabilidade da efetividade do sirolimo e os efeitos secundários ao longo do tempo, e o Experimento MILED (Multicenter Interventional LAM Early Disease Trial – Experimento Multicêntrico sobre a Intervenção na LAM em seus Estágios Iniciais), financiado pelo Instituto Nacional de Saúde. O MILED tem por objetivo determinar se o tratamento precoce e em baixa dosagem com o sirolimo é eficiente para evitar a progressão da LAM.

5. Profissionais da saúde estão desenvolvendo métodos para prever como a LAM provavelmente se comportará em cada paciente, individualmente.

Para toda portadora de LAM, o melhor indicador para se prever como a LAM se comportará no futuro é o estudo da forma de como a doença se comportou para ela no passado. Sabemos agora que o status da menopausa tem um grande efeito, resultando na diminuição considerável da progressão da LAM. O teste da VEGF-D (Vascular Endothelial Growth Factor D – Fator D de Crescimento Endotelial Vascular) também parece ter valor para se prever se a LAM progredirá e responderá à terapia, e muitos outros biomarcadores estão sendo testados. Utilizando dados do Intercâmbio Nacional de Pesquisa de Doenças (National Disease Research Interchange – NDRI), do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (Center for Disease Control and Prevention – CDC), e da Rede Unida de Compartilhamento de Órgãos (United Network for Organ Sharing – UNOS), pesquisadores estão trabalhando para desenvolverem um Escore para Cálculo do Risco de LAM que seja útil para se prever o curso da doença e se tomar decisões sobre o início ou não de tratamento.

6. Toda portadora de LAM deve conhecer a trajetória de seu VEF1^v

As medidas da função pulmonar, imperfeitas como o são, ainda são os nossos melhores biomarcadores para a LAM. Em minha opinião, toda portadora deveria conhecer o predito

de porcentagem de seu VEF1 e deveria fazer um diagrama de seu VEF1 (em milímetros ou litros) ao longo do tempo. Sempre que possível, os valores do VEF1 pós-broncodilatador deveriam ser usados. Períodos do uso do sirolimo deveriam ser diagramados no mesmo gráfico a fim de determinar se a droga está tendo o efeito desejado de diminuição do declínio da função pulmonar. O gráfico deveria ser revisto a cada visita a clínica. A LAM Foundation espera lançar um aparelho que torne essa tarefa mais fácil. Portadoras de LAM que são confrontadas com decisões de tratamento ou estão tendo sua resposta ao tratamento monitorada deveriam fazer espirometria frequentemente, como de três em três meses. Esperamos, um dia, termos capacidade de monitorarmos a função pulmonar com espirometria doméstica, com frequência diária, com *uploads* diretos da rede para a base de dados armazenada na LAM360.

7. Experimentos (e outros estudos) são a chave para tratamentos mais eficazes

O progresso que alcançamos até o momento foi possível em função das portadoras de LAM que se inscreveram em experimentos clínicos e outros estudos de pesquisa. A participação na pesquisa pode se dar de várias formas. Isso pode incluir a inscrição em experimentos intervencionais (tais como MILED, SLAM^{vi} ou SOS^{vii}), experimentos observacionais (tal como MIDAS), doação de amostras, fornecimento de informação médica para pesquisas, participação em pesquisas da Fundação, participação em encontros regionais e em LAMposiums ou registro no Cadastro de Contato de Doenças Pulmonares Raras (Rare Lung Diseases Contact Registry).

8. Quem se beneficia do uso do sirolimo e como o administramos com segurança

O sirolimo é usado para tratar portadoras de LAM com função pulmonar anormal, assim também como portadoras de LAM assintomáticas, que estão rapidamente perdendo a função pulmonar e se aproximando do nível da anormalidade. Em estudos pequenos, o sirolimo tem sido bastante eficaz para efusões problemáticas e linfangioleiomiomas. Em função do fato de o sirolimo poder ter efeitos colaterais e ser utilizado por longos períodos os médicos estão lutando para determinarem a dose eficaz mais baixa. As diretrizes da Revista da Sociedade de Pneumologia da Sociedade Torácica Americana (ATS/JRS) para a LAM que acabaram de ser publicadas fornecem um roteiro para o uso do sirolimo que será útil aos clínicos. A LAM Foundation produziu um relatório oficial para monitorar a terapia do sirolimo, que agora está disponível em seu *website*.

9. As principais prioridades da comunidade científica da LAM Foundation

A primeira prioridade da LAM Foundation é descobrir tratamentos seguros e eficazes e, em última análise, uma cura para LAM através do:

- . Desenvolvimento de mecanismos para pesquisas rápidas dentro da Rede de Clínicas da LAM Foundation.
- . Refinamento da abordagem à terapia supressiva com inibidores de mTOR.
- . Desenvolvimento de biomarcadores clinicamente impactantes e terapias indutoras de remissão.

10. O quanto agradecido sou por ter um trabalho tão significativo

Trabalhar para portadoras de LAM e suas famílias tem sido uma fonte de grande alegria para mim. Gostaria de agradecer a Sue Byrnes por ter me içado a bordo há mais ou menos 22 anos.

NOTAS DA TRADUTORA

ⁱ Pesquisa translacional: “Conceitua-se pesquisa translacional como sendo toda a pesquisa que tem seu início na ciência básica e sua conclusão na aplicação prática do conhecimento apreendido. [...] Na pesquisa tradicional correntemente se divide a tarefa em dois grupos estanques: Um de pesquisa básica (ou laboratorial) e outro de pesquisa clínica, onde, na maioria dos casos não se permeia nenhuma articulação entre os dois, existindo um hiato permanente entre esses dois tipos de pesquisa. [...] Com o advento da pesquisa translacional se observa uma continuidade do trabalho do pesquisador com a articulação entre o laboratório (onde se desenvolve as descobertas da ciência base) e a clínica (onde se realizam as aplicações práticas)”. Fonte: <http://hypescience.com/pesquisa-translacional-o-que-e/>

ⁱⁱ FDA (Food and Drug Administration), órgão nos Estados Unidos que libera para consumo público alimentos e medicamentos. No Brasil, é a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) que cuida dessas questões.

ⁱⁱⁱ MILES (Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus Trial – Experimento Internacional Multicêntrico sobre a Eficácia do Sirolimo no Tratamento da LAM).

^{iv} mTOR (mammalian target of rapamycin) é a proteína alvo da rapamicina em mamíferos.

^v VEF1 = Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo.

^{vi} SLAM (Safety and Efficacy of Saracatinib in Subjects with Lymphangiomyomatosis – Segurança e Eficácia do Saracatinib em Indivíduos com Linfangioleiomiomatose).

^{vii} SOS (Safety Study of Simvastatin – Estudo sobre a Segurança da Sinvastatina).