

Fosfoetanolamina e o perigo de drogas não comprovadas

Noam Pondé, Evandro de Azambuja

Institut Jules Bordet, Bruxelas, Bélgica

Blvd the Waterloo 121 1000 - Bruxelas

Felipe Ades, Mestre, autor correspondente - felipeades@gmail.com

Centro de Oncologia e Hematologia, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil

Av Albert Einstein 627, 05652-000.

Resumo:

O uso de terapias não comprovadas no tratamento do câncer é muito comum. No Brasil, a distribuição de um agente experimental chamado Fosfoetanolamina (FOS) por pesquisadores a pacientes resultou em um escândalo científico amplamente divulgado. A FOS é precursora de componentes da membrana celular, e alguns estudos pré-clínicos publicados sugerem atividade citotóxica em células cancerosas. A vontade de tribunais e legisladores de garantir o acesso à FOS, apesar da inexistência de quaisquer dados clínicos e contrário às recomendações de organizações científicas e médicas, enfatiza os riscos que os agentes não comprovados representam para as autoridades reguladoras, sistemas de saúde e pacientes, além de assemelhar-se a outros casos, como a controvérsia em torno da aprovação de zidovudina pela agência FDA para o tratamento da AIDS.

Palavras-chave:

Fosfoetanolamina, Câncer, Ciência, Brasil, Ética,

Introdução

O Brasil é um país em desenvolvimento onde uma parcela significativa da população não tem acesso ao sistema de saúde [1]. Como outros países em desenvolvimento, o Brasil tem lutado desde a década de oitenta para criar o seu sistema público de saúde - o Sistema Único de Saúde (SUS) - e conseguiu desenvolver políticas eficazes em determinadas áreas da saúde pública, como o seu programa de prevenção de HIV/AIDS [2]. Apesar do progresso, muitos pacientes ainda não têm acesso a tratamentos e exames adequados na área de oncologia [3]. Em um país onde a prática clínica diária está abaixo do ideal, o desenvolvimento de pesquisas clínicas impõe um desafio ainda maior [4], com problemas que vão desde a falta de apoio e financiamento das autoridades de saúde [5] até regulamentos extremamente complexos de diversas autoridades reguladoras [6]. Estudos investigativos ainda são raros, embora a participação em ensaios farmacêuticos internacionais tenha aumentado nos últimos anos [5][7]. Neste cenário, o pleno desenvolvimento de uma droga anticancerígena brasileira - do laboratório para o uso clínico - seria uma história de sucesso muito inusitada.

Um escândalo envolvendo uma substância experimental demonstra como a falta de experiência com os princípios de pesquisas clínicas entre alguns médicos, entidades jurídicas, mídia e pacientes pode ser perigosa para o sistema de saúde de um país e expor os pacientes a riscos desconhecidos. Seu nome é Fosfoetanolamina, e essa situação tem grande semelhança com outras controvérsias internacionais relacionadas a pesquisas.

Fosfoetanolamina

Em agosto de 2015, a mídia brasileira começou a relatar a prisão de um ex-vendedor que estava fabricando e distribuindo Fosfoetanolamina (FOS) [8]. Ele obteve a substância com um

professor aposentado da Universidade de São Paulo e, posteriormente, aprendeu a produzi-la [8]. Segundo a lei brasileira, é crime distribuir substâncias com fins medicinais sem que a substância esteja registrada na ANVISA (Agência Brasileira de Vigilância, equivalente à FDA) [9]. O citado professor, segundo suas próprias palavras [10], realizou pesquisas sobre a FOS por mais de vinte anos. Ele alegou ter participado de ensaios clínicos em um centro respeitável de combate ao câncer, apesar de o centro ter negado tal afirmação [11]. Nenhum dado clínico sobre esta substância jamais foi publicado. Após o término dos ensaios alegados, ele decidiu continuar a distribuição de FOS aos pacientes. Boatos e histórias de recuperações "milagrosas" aumentaram cada vez mais o número de pacientes que procuravam a FOS [12]. O número crescente de pessoas que procuravam a universidade eventualmente atraiu a atenção das autoridades universitárias, levando-os a interromper esta distribuição ilegal em junho de 2014 [13].

A FOS é uma precursora da fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, ambas são componentes da membrana celular. Os resultados pré-clínicos sugerem que a FOS é capaz de suprimir o crescimento tumoral tanto *in vitro* quanto *in vivo* (modelos de ratos), embora o mecanismo exato de ação ainda não tenha sido elucidado [14][15]. Não há dados disponíveis sobre o potencial de mutagenicidade e carcinogenicidade, nem outros dados pré-clínicos necessários para realizar estudos *em humanos*, como toxicocinética e toxicidade de reprodução em primeira e segunda gerações [16]. Neste ponto, de acordo com os dados publicados, a FOS é comparável com centenas de outras substâncias que demonstraram atividade antitumoral pré-clínica. Infelizmente, apenas 5% das drogas contra o câncer que obtêm sucesso na fase pré-clínica chegam à fase clínica [17].

Após a interrupção da distribuição pela USP, muitos pacientes recorreram à justiça para exigir a continuação do fornecimento da FOS [18]. Este imbróglio judicial, com tribunais autorizando e proibindo a distribuição de forma alternada, conduziu a uma pressão crescente de pacientes para que o poder legislativo tomasse alguma medida. Em abril de 2016, ambas as casas do Congresso Nacional brasileiro aprovaram uma lei que autoriza o uso da FOS em uma avalanche de votos

[19,20]. Esta lei foi posteriormente anulada pelo Supremo Tribunal em maio de 2016 [21]. Em paralelo, os estudos da fase 1 foram iniciados em hospitais públicos e estão em andamento [22], apesar da falta de atividade em estudos pré-clínicos recentes (não publicados) desenvolvidos por um grupo de trabalho designado pelo Ministério da Ciência e Tecnologia [23]. A ANVISA, a Organização Mundial da Saúde, associações médicas brasileiras [24–26], pesquisadores clínicos de oncologia e famosos oncologistas [27] afirmaram a natureza experimental da FOS e a inadequação de seu uso clínico neste momento, bem como a ameaça imposta pela ação legislativa sobre esta matéria.

Questões éticas envolvidas

O uso de tratamentos não comprovados ou complementares não é uma novidade em oncologia. Os estudos estimam que até 70% dos pacientes usaram algum tipo de terapia alternativa, e quase todos eles ouviram falar sobre elas [28]. Uma vez que elas são percebidas pelos leigos como "naturais" ou "inofensivas", muitos pacientes as preferem em vez dos rigorosos tratamentos "ortodoxos" de combate ao câncer. Esta prática é arriscada, pois ela pode interferir e prejudicar os efeitos de tratamentos convencionais, como, por exemplo, erva de São João e chá verde [29]. Outras terapias podem ter efeitos colaterais importantes e aumentar os efeitos da quimioterapia, além de apresentarem problemas de contaminação e infecção. Um problema ainda mais grave é o abandono de tratamentos comprovados para seguir terapias com efeitos desconhecidos contra o câncer, se tiverem algum efeito, como em alguns dos casos relatados com a FOS [12] [30].

Nenhuma droga experimental deve ser usada na prática diária sem pesquisas clínicas devidamente realizadas. Os critérios para admitir uma droga no arsenal terapêutico de combate ao câncer são rigorosos e existem para proteger os pacientes. A pesquisa clínica é regulada por um conjunto de princípios éticos que têm suas origens nos julgamentos de Nuremberg de crimes nazistas contra a humanidade [31]. Estes princípios estão compilados na Declaração de Helsinque [32], que afirma que "é dever do médico promover e salvaguardar a saúde, o bem-estar e os direitos dos pacientes, incluindo daqueles que estão envolvidos na pesquisa médica [...]. A pesquisa médica

está sujeita a normas éticas que promovem e garantem o respeito por todos os seres humanos e protegem a sua saúde e direitos humanos." Todas as pesquisas clínicas devem ser revisadas e aprovadas pelos comitês de ética/conselhos de análise institucional (CE/CAI) [33] que existem para proteger os participantes da pesquisa. O consentimento informado [34] deve ser obtido a partir de todos os ensaios clínicos e são baseados em dados precisos sobre os possíveis benefícios de um agente experimental. Expor um paciente a um composto fora deste quadro é considerado uma grave violação ética contra a dignidade e o bem-estar do paciente. O resultado das pesquisas realizadas fora deste quadro são inadmissíveis como base para a tomada da decisão médica.

O lema científico da British Royal Society é *Nullius in verba*, ou seja, "sobre a palavra de ninguém". Ele enfatiza o princípio de que a ciência é baseada em dados, "verificar todas as declarações de um recurso de acordo com os fatos determinados experimentalmente" [35]. Um dos aspectos mais surpreendentes da história da FOS foi a magnitude que ela atingiu, bem como a rápida disseminação desta "cura para o câncer". Não é incomum ver pacientes que chegam para seus médicos com informações obtidas de fontes não científicas - outros pacientes, amigos, livros e, especialmente, a Internet. Neste caso, as redes sociais têm sido muito usadas não só pelos pacientes que procuram a substância, mas também pelos responsáveis por sua distribuição como uma ferramenta para divulgar informações imprecisas e organizar a ação política. A mistura de uma droga desenvolvida por pesquisadores brasileiros (nacionalismo), teorias questionáveis sobre o porque a comunidade científica rejeita o uso da FOS e a divulgação tanto na mídia normal e quanto em redes sociais de entrevistas com pacientes supostamente curados foram o combustível para que os leigos espalhassem a notícia rapidamente.

A FOS é um exemplo local de um problema muito mais amplo - nomeadamente a relação problemática entre agências reguladoras, empresas farmacêuticas, pesquisadores, pacientes (e seus grupos de suporte) e mídia. Um grande debate no final de 1989 envolveu a aprovação pela FDA da zidovudina (AZT) como o primeiro tratamento para AIDS baseado em um pequeno ensaio de fase II

com um breve acompanhamento [36]. A qualidade do ensaio conduzido, incluindo eventuais cegueiras devido à acentuada toxicidade do AZT, bem como outros problemas, levou a um questionamento de seus resultados. Ao mesmo tempo, o impacto social da pandemia da AIDS provocou protestos contra a aprovação do AZT e a distribuição do AZT a todos os pacientes gratuitamente [37,38]. O exemplo do AZT demonstra não apenas a importância das autoridades reguladoras em tomadas de decisão rigorosas, mas também como pode ser perigoso responder ao clamor público.

Judicialização

A judicialização é definida como a interferência do poder judiciário em assuntos do poder executivo ou legislativo [40]. No Brasil, como em outros países [41], a judicialização na saúde é controversa. O uso frequente do sistema judicial para forçar o pagamento de medicamentos e procedimentos não registrados pelas autoridades reguladoras de saúde é um problema crescente na saúde pública [41] e coloca em questão o próprio direito que o Estado tem de regular esta área. No Brasil, os tribunais podem conceder aos requerentes o acesso a tratamentos ou procedimentos não normalmente disponíveis em hospitais públicos, ou ainda não autorizados pela ANVISA, mas autorizados pela FDA ou por autoridades reguladoras equivalentes em outros países. Estas decisões normalmente são baseadas na cláusula de "direito à saúde" da Constituição Brasileira, [42] que define a saúde como um direito humano fundamental que deve ser garantido pelo Estado. O caso da FOS é particularmente alarmante, pois os tribunais aprovaram o uso de uma substância que nunca foi devidamente testada em seres humanos - e, assim, não é possível afirmar que ela promove ou preserva a saúde - um perigoso precedente para demandas judiciais de qualquer outra forma de tratamento não comprovado. A decisão pelo poder legislativo de aprovar a FOS também desafiou a autoridade da ANVISA e impôs um precedente preocupante.

Conclusão:

Em conclusão, a fabricação e a distribuição de drogas não comprovadas para pacientes fora do quadro de um ensaio clínico, com o devido estudo, aprovação pelo CE/CAI e consentimento informado, viola os princípios éticos da pesquisa clínica e coloca a saúde dos pacientes em risco. Além disso, a aprovação de drogas com base em provas precárias também pode resultar em riscos para os pacientes e para o próprio processo de regulamentação. Sendo assim, as agências reguladoras devem tomar decisões ignorando quaisquer pressões sociais existentes. A judicialização, no caso da FOS, questiona o papel da regulamentação governamental de substâncias medicinais e do que pode ou não ser definido como cuidados de saúde. As decisões em matéria de saúde devem ser feitas com base em provas científicas e não em crenças e opiniões. *Nullius in Verba*.

Lista de abreviações:

FOS - Fosfoetanolamina

FDA - *Food and Drug Administration* (Agência americana equivalente à ANVISA)

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AZT - Zidovudina

AIDS - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

Os autores gostariam de agradecer a Sebastian Guillaume e Isabelle Gingras por seus comentários na primeira versão deste manuscrito.

Todos os três autores são igualmente responsáveis pela concepção, redação, revisão e aprovação do documento final.

Nenhum dos autores tem conflitos de interesse no que se refere ao assunto deste documento.

Bibliografia

1. Ocké-Reis CO, Marmor TR. The Brazilian national health system: an unfulfilled promise? *Int. J. Health Plann. Manage.* 25(4), 318–329 (2010).
2. Parker RG. Civil society, political mobilization, and the impact of HIV scale-up on health systems in Brazil. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999. 52 Suppl 1, S49–51 (2009).
3. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol.* 13(3), e95–e102 (2012).
4. Metzger-Filho O, de Azambuja E, Bradbury I, *et al.* Analysis of regional timelines to set up a global phase III clinical trial in breast cancer: the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization experience. *The Oncologist.* 18(2), 134–140 (2013).
5. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, *et al.* Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol.* 14(5), 391–436 (2013).
6. Mueller LL, Taketsuma Costa SM. Should ANVISA be permitted to reject pharmaceutical patent applications in Brazil? *Expert Opin. Ther. Pat.* 24(1), 1–4 (2014).
7. Silva RE da, Novaes MRC, Pastor EM, Barragan E, Amato AA. Trends in research involving human beings in Brazil. *Rev. Panam. Salud Pública Pan Am. J. Public Health.* 37(2), 118–124 (2015).
8. G1 - “Consciência em paz”, afirma homem preso por doar cápsula contra câncer - notícias em São Carlos e Região [Internet]. Disponível em: <http://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/2015/08/consciencia-em-paz-afirma-homem-presos-por-doar-capsula-contracancer.html>.
9. Brazilian Health Surveillance Agency - www.anvisa.gov.br [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa-ingles>.
10. G1 - Pesquisador acredita que substância desenvolvida na USP cura o câncer - notícias em São Carlos e Região [Internet]. Disponível em: <http://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/2015/08/pesquisador-acredita-que-substancia-desenvolvida-na-usp-cura-o-cancer.html>.
11. Pesquisador diz que pílula anticâncer foi testada em pessoas; hospital nega - Notícias - Saúde [Internet]. Disponível em: <http://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2015/10/29/pesquisador-diz-que-pilula-anticancer-foi-testada-em-pessoas-hospital-nega.htm>.
12. Fosfoetanolamina sintética: a oferta de um milagre contra o câncer - ÉPOCA | Vida [Internet]. Disponível em: <http://epoca.globo.com/vida/noticia/2015/10/fosfoetanolamina-sintetica-oferta-de-um-milagre-contrao-cancer.html>.

13. Portaria-distribuicao-de-medicamentos.pdf [Internet]. Disponível em: <http://www5.iqsc.usp.br/files/2015/09/Portaria-distribuicao-de-medicamentos.pdf>.
14. Ferreira AK, Meneguelo R, Pereira A, Filho OMR, Chierice GO, Maria DA. Synthetic phosphoethanolamine induces cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells through the mitochondrial pathway. *Biomed. Pharmacother. Bioméd. Pharmacothérapie*. 67(6), 481–487 (2013).
15. Ferreira AK, Meneguelo R, Marques FLN, *et al.* Synthetic phosphoethanolamine a precursor of membrane phospholipids reduce tumor growth in mice bearing melanoma B16-F10 and in vitro induce apoptosis and arrest in G2/M phase. *Biomed. Pharmacother. Bioméd. Pharmacothérapie*. 66(7), 541–548 (2012).
16. Parasuraman S. Toxicological screening. *J. Pharmacol. Pharmacother*. 2(2), 74 (2011).
17. Hutchinson L, Kirk R. High drug attrition rates--where are we going wrong? *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 8(4), 189–190 (2011).
18. G1 - Pacientes pedem na Justiça que USP forneça cápsula de combate ao câncer - notícias em São Carlos e Região [Internet]. Disponível em: <http://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/2015/08/pacientes-pedem-na-justica-que-usp-fornece-capsula-de-combate-ao-cancer.html>.
19. Projeto que autoriza produção e uso de “pílula do câncer” avança no Congresso - 08/03/2016 - Equilíbrio e Saúde - Folha de S.Paulo [Internet]. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2016/03/1747840-projeto-que-autoriza-producao-e-uso-de-pilula-do-cancer-avanca-no-congresso.shtml>.
20. Senado aprova projeto que libera uso e comercialização da chamada pílula do câncer — Rádio Senado [Internet]. Disponível em: <http://www12.senado.gov.br/radio/1/noticia/senado-aprova-projeto-que-libera-uso-e-comercializacao-da-chamada-pilula-do-cancer>.
21. Em liminar, STF suspende lei que autoriza pílula do câncer - 19/05/2016 - Equilíbrio e Saúde - Folha de S.Paulo [Internet]. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2016/05/1772971-em-liminar-stf-suspende-lei-que-autoriza-pilula-do-cancer.shtml>.
22. Governo federal vai dar R\$ 10 milhões para pesquisa sobre “pílula do câncer” - Notícias - Saúde [Internet]. Disponível em: <http://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/estado/2015/11/13/governo-vai-dar-r-10-milhoes-para-pesquisa-sobre-pilula-do-cancer.htm>.
23. Ministerio da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações [Internet]. Disponível em: http://www.mcti.gov.br/visualizar?p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_groupId=0&_3_keywords=instituto+brasileiro+de+informa%C3%A7%C3%A3o+em+ci%C3%A2ncia+e+tecnologia&_3_format=&_3_cur=1&_3_delta=20&_3_advancedSearch=false&_3_andOperator=true&_3_resetCur=false&_3_assetTagNames=fosfoetanolamina.
24. SBOC se posiciona sobre a substância fosfoetanolamina [Internet]. Disponível em: <http://www.s boc.org.br/s boc-se-posiciona-sobre-a-substancia-fosfoetanolamina/>.

25. G1 - Anvisa vai recomendar que Dilma vete lei para liberação da fosfoetanolamina - notícias em São Carlos e Região [Internet]. Disponível em: <http://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/2016/03/anvisa-vai-recomendar-que-dilma-vete-lei-para-liberacao-da-fosfoetanolamina.html>.
26. OMS diz que não há provas de eficácia da “pílula do câncer” - Notícias - Saúde [Internet]. Disponível em: <http://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/estado/2016/03/23/oms-diz-que-nao-ha-provas-de-eficacia-da-pilula-do-cancer.htm>.
27. O futuro da “droga milagrosa” da USP - Brasileiros [Internet]. Disponível em: <http://brasileiros.com.br/2015/10/httpbrasileiros-com-br201510o-futuro-da-droga-milagrosa-da-usp-e-de-seus-usuarios/>.
28. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18(13), 2505–2514 (2000).
29. Cancer and Complementary Health Approaches | NCCIH [Internet]. Disponível em: <https://nccih.nih.gov/health/cancer/camcancer.htm>.
30. Dr. Meneguelo Mostra provas Reais da Eficácia da FOS, final emocionante. - YouTube [Internet]. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=wnZmveXXESo>.
31. Markman JR, Markman M. Running an ethical trial 60 years after the Nuremberg Code. *Lancet Oncol.* 8(12), 1139–1146 (2007).
32. Nicholson RH. Helsinki Declaration [Internet]. In: *Encyclopedia of Life Sciences*. John Wiley & Sons, Ltd (Ed.). . John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK (2006) [cited 2015 Nov 13]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1038/npg.els.0005178>.
33. Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants [Internet]. World Health Organization, Geneva. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310666/>.
34. Longo DL, Grady C. Enduring and Emerging Challenges of Informed Consent. *N. Engl. J. Med.* 372(9), 855–862 (2015).
35. History | Royal Society [Internet]. Disponível em: <https://royalsociety.org/about-us/history/>.
36. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, *et al.* The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 317(4), 185–191 (1987).
37. Wave of Protests Developing On Profits From AIDS Drug - NYTimes.com [Internet]. Disponível em: <http://www.nytimes.com/1989/09/16/us/wave-of-protests-developing-on-profits-from-aids-drug.html>.
38. AIDS And The AZT Scandal: SPIN’s 1989 Feature, “Sins Of Omission” | SPIN [Internet]. Disponível em: <http://www.spin.com/featured/aids-and-the-azt-scandal-spin-1989-feature-sins-of-omission/>.
39. Ernst E, Schmidt K. Ukrain - a new cancer cure? A systematic review of randomised clinical trials. *BMC Cancer.* 5, 69 (2005).

40. Chieffi AL, Barata RB. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 25(8) (2009). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009000800020&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.
41. Vargas-Peláez CM, Rover MRM, Leite SN, Rossi Buenaventura F, Farias MR. Right to health, essential medicines, and lawsuits for access to medicines--a scoping study. *Soc. Sci. Med.* 1982. 121, 48–55 (2014).
42. Diniz D, Machado TR de C, Penalva J. A judicialização da saúde no Distrito Federal, Brasil. *Ciênc. Saúde Coletiva.* 19(2), 591–598 (2014).