

Uso Inadvertido da Fosfoetanolamina Sintética no Brasil: Por que se Preocupar?

Inadvertent Use of Synthetic Phosphoethanolamine in Brazil: Why Bother?

El Uso Inadvertido de Fosfoetanolamina Sintética en Brasil: ¿Por qué Preocuparse?

Jonathan Souza Sarraf¹; Thiago Farias Câmara¹; Taynah Cascaes Puty¹; Luis Eduardo Werneck de Carvalho²

INTRODUÇÃO

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram que a expectativa de vida dos brasileiros aumentou em quase 30 anos de 1940 para 2014¹. Devido a isso, além de outros fatores comportamentais, genéticos, sociais, bem como o incremento das novas técnicas de diagnóstico, rastreamento e captação, como, por exemplo, os registros de câncer de bases populacionais e hospitalares, mais pessoas são diagnosticadas com câncer diariamente². Somente para o ano de 2016, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima aproximadamente 596 mil novos casos de câncer². Além disso, estima-se, para 2030, cerca de 21,4 milhões novos casos de câncer e 13,2 milhões de morte por câncer³.

Contudo, apesar de cada vez mais comum, o câncer ainda é cheio de estigmas, incertezas e medos. No ano de 2015, abriram-se discussões acerca da fosfoetanolamina sintética (PEA-S), fármaco – aqui tratamos dessa forma (e não como medicamento) por ainda não ter havido a devida avaliação de sua eficácia⁴ – que os noticiários nacionais taxaram de “A cura do câncer ou a Pílula do câncer”. Grupos de defesa dos pacientes com câncer, familiares, juristas e governantes passaram a debater sobre o uso do fármaco que chegaria como a salvação para todos os pacientes com câncer. Mas como ocorreu a distribuição da PEA-S no país? Qual o processo correto de liberação de uma medicação no Brasil? E, por que a distribuição

indevida da PEA-S traz problemas para a população e as discussões acerca do tema mostram uma realidade difícil? Essas são as perguntas que este artigo de opinião busca responder em torno de sua discussão.

O QUE É A FOSFOETANOLAMINA?

A fosfoetanolamina (PEA) é um éster fosfórico⁵ precursor de dois dos quatro fosfolipídios presentes na membrana plasmática, a fosfatidiletanolamina e a fosfatidilcolina^{6,7}. Foi isolada primeiramente em tumores bovinos⁶⁻¹⁰ e está relacionada com a síntese de acetilcolina e hormonal, além de outras etapas do metabolismo celular, como a apoptose^{7,10}.

A PEA-S é uma substância produzida pelo processo de latência, produção de uma pró-droga que, no organismo, se transformará em droga ativa^{6,8-10}. Essa substância teve ação antineoplásica sobre células de melanoma humano, carcinoma renal murino e carcinoma de pulmão não pequenas células⁶. Além disso, a PEA-S apresentou resposta melhor do que medicamentos como o paclitaxel no tratamento de melanoma, *in vitro*⁹.

O PROCESSO DE LIBERAÇÃO DE UMA MEDICAÇÃO NO BRASIL. COMO OCORREU COM A PEA-S?

No Brasil, para que um novo medicamento seja registrado, é necessário o cumprimento de algumas etapas de pesquisa, como a pesquisa básica, os ensaios pré-clínicos – que envolvem a pesquisa em meios celulares e animais

Instituição: Oncológica Brasil - Ensino e Pesquisa. Belém (PA), Brasil. E-mail: ensino.pesquisa@oncologica.com.br.

Suporte: Todo o suporte de material e recursos necessários para a produção deste trabalho foram disponibilizados pela Oncológica Brasil - Ensino e Pesquisa.

¹ Graduando em Medicina.

² Mestre em Ciência da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC.

Endereço para correspondência: Jonathan Souza Sarraf. Av. Visconde de Souza Franco, 570 - Belém (PA), Brasil. CEP: 66053-000. E-mail: Jonathan.sarraf@oncologica.com.br.

experimentais – e os ensaios clínicos em seres humanos¹¹, para a obtenção de um arcabouço de evidências bem sustentadas que serão encaminhadas e reconhecidas pelas agências reguladoras; no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹², órgão do Ministério da Saúde que regulamenta a disponibilização de medicamentos para a população. Essas informações devem ser principalmente advindas de ensaios clínicos controlados¹³.

Os ensaios clínicos randomizados cegos são considerados o padrão-ouro para essas avaliações. O processo para a regulamentação de uma droga por meio de ensaios clínicos é estadiado em quatro fases^{14,15}. As fases do processo objetivam: i) Fase I - investigar a segurança do novo medicamento por meio do teste em pequenos grupos de indivíduos sadios¹⁵; ii) Fase II - avaliar a segurança a curto prazo e a eficácia de determinado medicamento em grupos de centenas de voluntários com determinada condição patológica; iii) Fase III – avaliar a nova medicação comparativamente com o tratamento atual ou com o uso de placebos, buscando uma maior quantidade de informações sobre a segurança, eficácia e interação da droga, em milhares de indivíduos acometidos por determinada doença em múltiplos centros. A partir dos dados obtidos nesta fase, as autoridades sanitárias avaliarão o registro do novo medicamento; iv) Fase IV ou fármaco vigilância – acompanhar os efeitos da medicação sobre o público geral, além de levantar efeitos em longo prazo e efeitos colaterais previamente desconhecidos.

Após o medicamento ter passado por todas as avaliações científicas listadas, pós-fase III, deve-se entrar com o seu registro junto ao órgão responsável. Esse registro é regulamentado pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 136, de 29 de maio de 2003; intitulada “Regulamento Técnico para Medicamentos Novos com Princípios Ativos Sintéticos ou Semissintéticos”¹⁶. O processo tem início com o protocolo de registro junto à Anvisa, o qual será avaliado em três frentes: farmacotécnica, eficácia e segurança^{11,17}. A análise farmacotécnica avalia os dados referentes à qualidade do produto^{11,16,17}. As análises de eficácia e segurança são realizadas por dois consultores externos - *ad hoc* - com experiência, conhecimento na área e sem conflitos de interesses sobre os produtos - geralmente professores universitários, médicos conceituados em suas especialidades ou ainda por consultas às Sociedades Médicas^{11,17}. Após as emissões de pareceres, estes seguem a Diretoria da Agência que emitirá a decisão sobre o registro da medicação¹¹.

Com a PEA-S, esses processos não ocorreram. Após a positividade dos estudos *in vitro*, o fármaco começou a ser distribuído pelo Departamento de Química da

Universidade de São Paulo (USP) para o tratamento do câncer, sem a autorização da Anvisa. Os pacientes que começaram a utilizar a PEA-S, principalmente aqueles casos mais avançados que já passaram por várias linhas de tratamento, já em seguimento de cuidados paliativos e sem possibilidade de cura, passaram a associar o fármaco ao protocolo padrão de tratamento ou simplesmente passaram a tomá-lo de maneira inadvertida¹⁸. Após a descoberta da distribuição indevida, a Anvisa determinou a proibição da disponibilização da PEA-S para a população. Com isso, vários indivíduos passaram a entrar com recursos jurídicos pedindo o direito ao tratamento com o fármaco. Após debates nacionais e discussões diversas, o Ministério da Saúde declarou que serão feitos ensaios clínicos para analisar a eficácia e efeitos colaterais da PEA-S na população, respeitando todos os processos e trâmites necessários para a aprovação de um novo medicamento no país^{18,19}.

POR QUE A DISTRIBUIÇÃO INDEVIDA DA PEA-S TRAZ PROBLEMAS PARA A POPULAÇÃO E AS DISCUSSÕES ACERCA DO TEMA MOSTRAM UMA REALIDADE DIFÍCIL?

A distribuição da PEA-S de forma indevida e sem os critérios técnicos corretos traz consigo vários problemas, além de mostrar algumas realidades nas entrelinhas. Entre os problemas, podemos citar a falta de conhecimento sobre os efeitos adversos a curto, médio e longo prazos, taxas de resposta e aumento real de sobrevida nos pacientes que fazem uso da PEA-S, além do uso concomitante com outros medicamentos já em uso, sem saber a real interação medicamentosa entre eles, podendo gerar uma série de indivíduos com efeitos adversos ainda desconhecidos, bem como piores desfechos clínicos. Além disso, verificamos a disseminação da informação de maneira pouco esclarecedora pelos meios de comunicação como, por exemplo, a constante ênfase sobre a cura do câncer e melhora dos pacientes que utilizaram a PEA-S, abordando assim discussões que deveriam ser tratadas em termos de comunicação em saúde e disseminação de conhecimento científico na procura de minimizar falsas crenças em relação aos pacientes com câncer e à evolução dessa doença. É possível acreditar que os efeitos relatados, de melhora súbita e iminente, após a ingestão da PEA-S, foram advindos do efeito placebo, ocasionado pela crença na atividade da medicação e não necessariamente à evolução da doença. Mas resta a dúvida quanto às implicações do uso da PEA-S no prognóstico dos pacientes.

Nas entrelinhas da discussão, podemos perceber uma triste realidade para os acometidos pelo câncer. Apesar de, nas últimas décadas, essa doença vir se transformando e seu tratamento cada dia ser mais eficaz²⁰, ainda se pesa um grande estigma sobre os indivíduos que têm câncer, a

morte. Todos os indivíduos com essa doença, ao receberem o diagnóstico, carregam uma carga emocional, não somente sua, mas também que se estende para a toda sua família²¹ que levam a quadros de depressão e ansiedade²², além de uma constante aflição principalmente pelo receio da recidiva da doença²³. Logo, fármacos como a PEA-S nascem como uma alternativa quase que milagrosa para suas aflições e angústias, tendo como vislumbre a cura do câncer.

Porém grandes estudos que hoje nos servem de modelo para o entendimento da patogênese do câncer já demonstram que seu desenvolvimento, bem como sua proliferação, depende de várias vias e de uma pluralidade de fatores intrínsecos e extrínsecos²⁴. Dessa forma, apesar de hoje entendermos muito mais do câncer que há décadas, ainda estamos longe de achar a cura do câncer, como ressaltado no editorial publicado pela conceituada revista *Nature* no final de 2015²⁵.

O imaginário da cura do câncer, que vem junto ao uso da PEA-S, não somente para os pacientes que utilizam o fármaco, mas também para o restante do país, com a disseminação da discussão acerca do tema, retrocede o entendimento da população acerca da patogênese do câncer e mostra a imaturidade em termos de conhecimento científico que existem em nosso país. Esses pontos levam a população a acreditar que, em determinado momento, iremos conseguir achar um único medicamento que conseguirá livrar os indivíduos dessa doença, além de acreditar que substâncias podem ser compartilhadas e colocadas em uso sem antes passarem por estudos que atestem corretamente sua eficácia e segurança, mostrando que, em nosso meio ainda, pairam debates muito mais voltados na crença que no debate científico.

Ressaltamos que, em nenhum ponto deste trabalho, nossa intenção é subjugar ou contradizer a ação antiproliferativa e pró-apoptótica da PEA-S, esta já atestada em artigo publicado em revista internacional⁵, além de vários trabalhos de mestrado e doutorado da USP que mostram sua ação para fins biológicos⁷, bem como em modelos experimentais para o tratamento de melanoma^{9,10} e em outros cânceres⁶, a despeito dos últimos testes realizados sobre sua ação biológica.

Enfocamos aqui que, apesar das pesquisas positivas sobre o uso da PEA-S em animais e a pressão exercida sobre os órgãos governamentais como o Ministério da Saúde e o INCA, gerando a aplicação de verbas imediatas para ensaios clínicos conduzidos no Brasil com a PEA-S e recentemente o aceite por parte da câmara dos deputados e senado do projeto que regulamenta o uso compassivo da PEA-S, mesmo sem estudos que validem sua eficácia, dificilmente chegaremos a grandes respostas sobre o tratamento em definitivo do câncer, ou quiçá a cura, podendo ser a PEA-S, se avaliada corretamente, um tratamento complementar aos

já utilizados. Aqui, destacamos outro aspecto relacionado aos ensaios, pois talvez tenhamos outros problemas relacionados à dificuldade brasileira de realizar ensaios clínicos de grande porte e com alta qualidade como os de outros países, dificuldade advinda, muitas vezes, pela falta de estrutura e suporte técnico qualificado dentro do país, a despeito dos incentivos governamentais à pesquisa. Muitas outras discussões acerca da qualidade dos estudos, com certeza, ainda serão um ponto-chave para o entendimento da PEA-S.

CONCLUSÃO

Tendo em vista os aspectos ressaltados (efeitos adversos a curto, médio e longo prazos; taxas de resposta; o estigma do câncer; e os ensaios futuros), consideramos preocupante o atual quadro de incertezas para a utilização da PEA-S, o que reitera a necessidade de apoio e vigilância por parte da comunidade científica e da cancerologia no país quanto a essas questões.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram no processo de levantamento de literatura, escrita e revisão deste trabalho, de forma igualitária e completa. O primeiro autor, idealizador do trabalho, coordenou as atividades da produção e revisão sob a orientação e supervisões do último autor.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2014: breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2015.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2014.
4. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Pode Executivo, Brasília, DF, 10 nov. 1998. Seção 1, p. 18.
5. Luna ACL, D'Agostino LGD, Saraiva GKV, et al. The new potential pharmacological of liposomal formulation in tumors. In: Méndez_Vilas A, editor. *Microscopy: advances in scientific research and education*. Badajoz: Formatex Research Center; 2014. p. 557-63.

6. Ferreira AK, Meneguelo R, Pereira A, R Filho OM, 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.* 2013;67(6):481-7.
7. Al-Asfour SV. Estudo de equilíbrios químicos com 2-aminooctanol-dihidrogenofosfato para fins biológicos [tese]. São Carlos: Universidade de São Paulo; 2008.
8. Almeida MV. Aplicação pré-clínica da fosfoetanolamina sintética sobre modelos experimentais de epilepsias [dissertação]. São Carlos: Universidade de São Paulo; 2007.
9. Meneguelo R. Efeitos antiproliferativos e apoptóticos da fosfoetanolamina sintética no melanoma B16F10 [dissertação]. São Carlos: Universidade de São Paulo; 2007.
10. Veronez LC. Atividade da fosfoetanolamina sintética em melanoma murino experimental [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2012.
11. Gava CM. Registro sanitário de medicamentos novos: as normas legais e uma análise do mercado brasileiro [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2005.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Esclarecimentos sobre a fosfoetanolamina [Internet]. Rio de Janeiro: Anvisa; 2015 [acesso em 2016 Abr 22]. Nota técnica nº 56/2015. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/087adf004a38e24a8c7fcc4ef144ba1/NT_56_2015+SUMED+++fosfoetanolamina.pdf?MOD=AJPERES.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Esclarecimento sobre a posição da Anvisa quanto ao registro de medicamentos antineoplásicos novos Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Anvisa; [acesso em 2016 Fev 1]. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/Ju>.
14. Escosteguy CC. Tópicos metodológicos e estatísticos em ensaios clínicos controlados randomizados. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(2):139-43.
15. Lima JS, La Reza D, Teixeira S, Costa C. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. *Rev Socerj.* 2003;16(4):225-33.
16. Brasil. Resolução - RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. *Diário Oficial da União, Brasília, D.F., 2 jun. 2003.*
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Como a Anvisa avalia o registro de medicamentos novos no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Anvisa; [acesso em 2016 Fev 1]. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/dCWL>.
18. Banholzer M. No Recife, paciente conta sua experiência com a pilula do cancer [Internet]. Ne 10. 2015 Out 30 [acesso em 2016 Abr 16]. Disponível em: <http://noticias.ne10.uol.com.br/saude/noticia/2015/10/30/no-recife-paciente-counta-sua-experiencia-com-a-pilula-do-cancer-578029.php>.
19. Severo L. Ministério da saúde assume estudos clínicos da fosfoetanolamina [Internet]. *Jornal de Hoje.* 2015 Nov 6 [acesso em 2016 Mar 16]. Disponível em: <http://www.opovo.com.br/app/opovo/cotidiano/2015/11/06/noticiasjornalcotidiano,3529778/ministerio-da-saude-assume-estudos-clinicos-da-fosfoetanolamina.shtml>.
20. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, et al., editors. *Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE study.* IARC Scientific Publications No. 132. Lyon: IARC; 1995.
21. Edwards B, Clarke V. The psychological impact of a cancer diagnosis on families: the influence of family functioning and patients' illness characteristics on depression and anxiety. *Psychooncology.* 2004;13(8):562-76.
22. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *Jama.* 1983;249(6):751-7.
23. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer.* 2004;91(3):504-11.
24. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
25. Drugs on demand Controversy in Brazil over access to a purported cancer cure could set a harmful precedent. *Nature.* 2015;527:410.