

NOVAS PERSPECTIVAS SOBRE A TERAPIA DO CÂNCER: O USO INDISCRIMINADO DA FOSFOETANOLAMINA SEM ENSAIOS CLÍNICOS PRÉVIOS

Valmir da Rocha¹, Bruna Luiza Bento¹, Luciene de Cassia Viana¹,
Renata Silva Diniz²

Resumo: *O desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento do câncer é de particular importância devido o crescimento exagerado de casos. No presente trabalho, foi relatada a importância de testes necessários para comprovação de segurança e eficácia de uma molécula candidata a medicamento, escolhendo-se como exemplo a fosfoetanolamina. A fosfoetanolamina está presente na membrana plasmática de células animais, e participa de várias etapas do metabolismo celular, sua fórmula sintética está sendo utilizada para tratamento do câncer, mas, está sendo alvo de polêmicas, por se tratar de uma substância em fase ainda muito preliminar de desenvolvimento. Para que, de fato uma substância seja classificada como medicamento, ela deverá passar por testes de ensaios pré clínicos e clínicos, portanto do ponto de vista farmacêutico a fosfoetanolamina deveria estar ainda muito distante de poder ser recomendada para uso em humanos, devido a falta destes testes clínicos que comprovem sua eficácia, e possíveis complicações quanto a seu uso.*

Palavras-chave: *Apoptose, câncer, molécula inovadora, sintética, testes clínicos*

Abstract: *The developments of new therapeutic strategies for treating cancer have a particular importance because of the overgrowth cases. In the present work we*

¹ Graduando em Farmácia – FACISA/UNIVIÇOSA. e-mail: valmir.rocha9@gmail.com

¹ Graduanda em Farmácia – FACISA/UNIVIÇOSA. e-mail: brunnaluzab@hotmail.com

¹ Graduanda em Farmácia – FACISA/UNIVIÇOSA. e-mail: lucieneviana2012@gmail.com

² Professora do curso de Farmácia – FACISA/UNIVIÇOSA. e-mail: redinizreis@gmail.com

reported the importance of required tests to prove safety and effectiveness of a new molecule, phosphoetanolamine. The drug is being synthesized with finality for treating cancer, but is being subject of controversy because of the initial phase research. : The developments of new therapeutic strategies for treating cancer have a particular importance because of the overgrowth cases. In the present work we reported the importance of required tests to prove safety and effectiveness of a new molecule, phosphoetanolamine. The drug is being synthesized with finality for treating cancer, but is being subject of controversy because of the initial phase research. Therefore the pharmaceutical use is far away to be recommended as medication for human.

Keywords: *apoptosis, cancer, Innovative molecule, synthetic, clinical assays*

Introdução

A fosfoetanolamina (2-aminoetanol dihidrogenofosfato) apresenta massa molar de 41,1g·mol⁻¹, e é uma substância naturalmente presente no corpo humano com possíveis ações anti-inflamatórias e apoptóticas (BERGAMASCHI, 2015).

Fisiologicamente, a fosfoetanolamina está presente na membrana plasmática de células animais, e participa de várias etapas do metabolismo celular. Já a forma sintética, tem a principal função de reconhecer no organismo células metaplásicas e induzir o próprio organismo a criar anticorpos específicos para combatê-las, exercendo assim função apoptótica (BERGAMASCHI, 2015).

Para o desenvolvimento de qualquer medicamento de uso humano são necessários ensaios pré-clínicos e clínicos que garantem sua eficácia, segurança e estabilidade. A fosfoetanolamina sintética, conhecida popularmente como pílula do câncer, vem sendo utilizada há mais de duas décadas como uma tentativa de tratar o câncer, sem comprovação científica, ou seja, sem passar pelos testes exigidos pelas autoridades sanitárias (PIVETA, 2016). Diante desse

contexto, esse trabalho objetiva analisar o histórico e informações atuais sobre a fosfoetanolamina e os procedimentos futuros necessários para comprovação da sua atividade farmacológica e consequente comercialização.

Material e Métodos

Este estudo realizou uma pesquisa qualitativa de caráter descritivo, fundamentada em meios de comunicação de circulação nacional de publicações recentes. Por se tratar de um assunto, cujas dimensões ganharam foco recentemente, e por ser um medicamento ainda não registrado, verificou-se dificuldade em se encontrar artigos científicos publicados em periódicos sobre a fosfoetanolamina sintética.

Desenvolvimento

A fosfoetanolamina orgânica e a etanolamina estão presentes no cérebro em grandes quantidades e sua concentração também é aumentada em vários tipos de tumores. Essas aminas estão envolvidas no metabolismo dos fosfolipídeos e são precursoras da fosfatidiletanolamina e da fosfatidilcolina, que são fosfolipídeos que compõem a membrana celular. A etanolamina se converte em fosfoetanolamina no sistema nervoso sob a ação da etanolamina quinase (MENEGUELO, 2007).

A fosfoetanolamina foi primeiramente isolada em 1936 pelo pesquisador canadense Edgard Laurence Outhouse através de amostras de tumores de bovinos. Em outros países essa substância também foi analisada. Na Europa e EUA, é amplamente usada como suplemento de cálcio, pois o sal da fosfoetanolamina é encontrada conjugada a esse elemento químico. Na Alemanha, principalmente, onde ela foi patenteada, percebeu-se, em meados dos anos 60, que ao utilizar a fosfoetanolamina, os pacientes apresentavam melhora de artrites, esclerose múltipla e neuropatias, o que a tornou bastante consagrada para essas finalidades (MENEGUELO, 2007).

No Brasil, a partir da década de 90, Gilberto Orivaldo Chierice e colaboradores, que integravam o Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo (USP), iniciaram estudos utilizando a fosfoetanolamina sintética. Este grupo verificou que a fosfoetanolamina foi capaz de inibir a progressão e disseminação de células tumorais *in vitro* e *in vivo* em camundongos com melanomas (MENEGUELO, 2007). Também observaram a capacidade apoptótica da fosfoetanolamina sintética sobre células de linhagem leucêmica (FERREIRA *et al.*, 2013a). Em outro estudo, demonstraram a capacidade citotóxica e apoptótica em células tumorais do câncer de mama (FERREIRA *et al.*, 2013b). A fosfoetanolamina, sintetizada por Chierice, apresenta a capacidade de sinalizar quais células são cancerígenas deixando-as mais visíveis para que o sistema imunológico possa combatê-las.

Com base nesses resultados, Gilberto Chierice e equipe começaram a distribuir cápsulas de fosfoetanolamina sintética, sem lote e sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a pacientes com câncer (PIVETA, 2016). No início de 2015, a USP decidiu não mais distribuir as cápsulas da fosfoetanolamina sintética, alegando que essa substância não é medicamento, já que foi testada como um produto químico, e que não há provas científicas de que tenha ação contra os diversos tipos de câncer. Além disso, alegou que até então não tinham sido desenvolvidos estudos clínicos controlados em humanos e que não há registro e autorização de uso dessa substância pela Anvisa. Porém, os pacientes, esperançosos de que a pílula do câncer os curasse, entraram com ação na justiça para que a USP voltasse a distribuí-la.

Para que um medicamento seja aprovado para utilização em humanos são necessários diversos estudos que garantem a segurança e eficácia da nova molécula. Esses estudos são divididos em ensaios pré-clínicos e ensaios clínicos. Em ensaios pré-clínicos, há administração da molécula em animais, após verificados efeitos *in vitro*. Já os ensaios clínicos, são divididos em 4 fases. Na fase I, são avaliadas diferentes vias de administração e diferentes doses, geralmente em pessoas saudáveis, realizando-se testes iniciais de segurança

e de interação com outras substâncias. Na fase II, participam cerca de 100 a 300 pacientes com a doença, o objetivo é obter mais dados de segurança e começar a avaliar a eficácia do novo medicamento. A fase III é realizada com no mínimo 800 pacientes durante um período de tempo maior, avalia-se a dose, vias de administração, indicações, contraindicações, efeitos colaterais, farmacocinética, entre outras. A análise dos dados obtidos na fase III pode levar ao registro e aprovação para uso comercial do novo medicamento ou procedimento, pelas autoridades sanitárias. A fase IV abrange estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento (ANVISA).

Em abril deste ano, a lei federal Nº 13.269, encaminhada pelo Senado, foi sancionada pela Presidente da República, e permite que pacientes diagnosticados com neoplasias malignas utilizem a fosfoetanolamina sintética desde que apresentem laudo médico que comprove a doença e que assinem um termo de responsabilidade. Essa lei, além de não especificar onde será fabricada a fosfoetanolamina, permite sua utilização, apesar de não ter sido publicado nenhum trabalho científico sobre a segurança e eficácia dessa substância, passando por cima das prerrogativas da ANVISA (PIVETA, 2016). Dessa maneira, nota-se a existência do sério risco de substâncias falsificadas e/ou contaminadas serem comercializadas a pacientes que, muitas vezes, se apegam a esses tipos de tratamento na esperança de se curarem.

Diante dessa polêmica, a fosfoetanolamina começou a ser testada em humanos. Primeiramente, o estudo está sendo realizado no Instituto do Câncer do estado de São Paulo, onde foi ministrada por dois meses a um grupo de 10 pacientes com câncer para verificação de toxicidade. Se não for verificado nenhum problema de segurança, a fosfoetanolamina será administrada a 210 pacientes, divididos em grupos de 21 doentes, que têm os 10 tipos mais comuns de câncer: cabeça e pescoço, mama, próstata, colo do útero, cólon e reto, estômago, fígado, pulmão, pâncreas e melanoma (PIVETA, 2016). Caso nenhum dos 210 pacientes apresentar qualquer melhora ou sintoma, os estudos

será encerrado em até seis meses. Mas se pelo menos três pacientes de cada grupo de câncer apresentar melhora devido à pílula ai será liberado mais uma fase com mais 80 pessoas, podendo participar ate mil pessoas. Toda pesquisa deverá encerrar em dois anos. (PIVETA, 2016).

Considerações Finais

Do ponto de vista farmacêutico, a fosfoetanolamina não poderia ser comercializada, tampouco ser distribuída gratuitamente. Para que isso ocorra, a substância deve ter sua eficácia comprovada alem de estabelecer critérios como, qual é a melhor via de administração, fórmula farmacêutica que exerce maior efeito farmacológico, detectar efeitos colaterais, interações medicamentosas e também sua janela terapêutica. Entretanto, existe um número considerável de pessoas, que mesmo tendo ciência de que a fosfoetanolamina não tem eficácia comprovada em humanos, optam pelo uso da substância, pois se trata de uma doença fatal que minimiza a probabilidade de vida dos pacientes.

Os grandes centros de pesquisa farmacoterapêutico brasileiro poderiam investir nesta substancia, considerando a grande promessa de cura a alguns tipos de câncer, saindo à frente de vários países que pesquisam a mesma cura para a doença.

Convergindo para o lado social, esses estudos deveriam ser mais concisos, eficientes e rápidos, visto que pessoas diagnosticadas com este tipo de doença não dispõem do tempo que atualmente lei exige. A cada ano, milhares de pessoas morrem devido a diversos tipos de câncer. Existem, em grande quantidade, pacientes que poderiam colaborar com testes clínicos. Entretanto, nota-se a falta de atitudes verdadeiramente objetivas para comprovação de que a fosfoetanolamina, incontestavelmente, é um medicamento e realmente a cura para a o câncer.

Referências Bibliográficas

ANVISA. Pesquisa clínica. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>> Acessado em: 29/08/2016.

BERGAMASCHI, B. Repercussão sobre fosfoetanolamina. Disponível em: <<http://portaldosfarmaceuticos.blogspot.com.br/2015/10/repercussao-sobre-fosfoetanolamina.html>> Acessado em 10/08/ 2016.

FERREIRA, A. K.; SANTANA-LEMO, B. A. A.; REGO, E. M.; FILHO, O. M. R.; CHIERICE, G. O.; MARIA, D. A. Synthetic phosphoetanolamine has in vitro and in vivo anti-leukemia effects. *British Journal of Cancer*, v. 109, p. 2819-2828. 2013a.

FERREIRA, A. K.; MENEGUELO, R.; PERERIRA, A.; FILHO, O. M. R.; CHIERICE, G. O.; MARIA, D. A. Synthetic phosphoetanolamine induces cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells through the mitochondrial pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 67, p. 481-487. 2013b.

MENEGUELO, R. Efeitos antiproliferativos e apoptóticos da fosfoetanolamina sintética no melanoma. 2007.134f Dissertação (mestrado em Bioengenharia) – Escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo. São Carlos, 2007.

PIVETA, M. A prova final da fosfoetanolamina. *Pesquisa Fapesp*, n. 243, 16-23. 2016. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/2016/05/17/a-prova-final-da-fosfoetanolamina/>> Acessado em 25/08/2016