



MANIFESTAÇÃO DA ACADEMIA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS SOBRE O USO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PARA O TRATAMENTO DE DE CÂNCER

Nas últimas semanas, muito se tem discutido, tanto nos jornais, nas televisões e principalmente via internet, sobre o uso da fosfoetanolamina sintética para o tratamento de vários tipos de câncer. Aqui, cabem alguns esclarecimentos importantes e de grande interesse para a população em geral:

1. A primeira agência criada para regular a qualidade dos alimentos e medicamentos foi a *Food and Drug Administration* (FDA), criada em 1906. Entretanto, naquela época, a FDA se preocupava apenas com aspectos limitados dos medicamentos, como as suas características físico-químicas e a pureza. Ceiling e Cannon (1938), com base em uma intoxicação grave ocorrida nos EUA com o uso de um solvente tóxico (dietilenoglicol a 73%) utilizado para dissolver a sulfa, propuseram os princípios básicos de conduta para a realização de estudos clínicos, os quais foram, nos anos seguintes, aprovados e incorporados ao código de Nuremberg. Esses princípios regem até os dias atuais os estudos científicos para o desenvolvimento de novos medicamentos. Ficou estabelecido que, antes de ser administrada ao ser humano, qualquer nova substância deverá apresentar as seguintes características: i) Composição química, método de preparação e o grau de pureza bem estabelecidos; ii) Testes de toxicidade aguda e prolongada avaliada por doses repetidas (segurança) em pelo menos duas espécies animais; iii) Realização de análise histopatológica completa em diversos órgãos animais, especialmente nos rins e fígado; iv) Conhecimento acerca da sua absorção, excreção, concentração nos tecidos, etc; v) Possível interação com outras substâncias e alimentos.

2. O Brasil segue rigorosamente as normas aceitas internacionalmente para o registro e o comércio de medicamentos para uso em seres humanos. Em nosso país, a agência responsável para a aprovação e controle do uso de medicamentos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

3. Para o desenvolvimento de qualquer medicamento para futuro uso humano, em geral as empresas sintetizam centenas de milhares de moléculas que são testadas contra alvos biológicos definidos que podem representar a doença que se pretende tratar. Para isso, são necessários vários anos de pesquisa, elevados custos financeiros, sendo uma pesquisa

de elevado risco. Em média, de cada 30.000 novas moléculas sintetizadas, uma ou duas podem chegar a clínica. Para comprovação científica de sua segurança e da eficácia de uma molécula candidata a medicamento, são realizados estudos *in vitro* utilizando células animais e humanas, além de estudos em animais (teste *in vivo*), os chamados estudos pré-clínicos ou, simplesmente, estudos não clínicos. Esses estudos, que duram cerca de três a cinco anos e consomem cerca de 25% de todos os recursos necessários ao desenvolvimento de um novo medicamento, são destinados a avaliar a segurança (toxicologia), estudar a absorção, metabolismo, eliminação e também a farmacologia de segurança de uma nova substância candidata a medicamento. Ainda nos estudos pré-clínicos (não clínicos) são realizados experimentos muito precisos para certificar a eficácia da molécula candidata a medicamento, o que é conhecido como prova de princípio.

4. Concluído a maioria dos estudos pré-clínicos (não clínicos), no caso da FDA, os pesquisadores da agência se reúnem com os pesquisadores e/ou indústria responsável pelo projeto de desenvolvimento do medicamento, para avaliar a documentação existente e decidir se a substância candidata a medicamento pode ou não ser testada em seres humanos. Tendo a aprovação do FDA, a comissão de ética em pesquisa onde serão realizados os estudos clínicos irá aprovar os protocolos de estudos clínicos: fase I- normalmente destinada a avaliar a segurança da substância em voluntários sadios; fase II- destinada a testar a eficácia clínica da substância em um grupo ainda pequeno de pacientes portadores da doença que se pretende tratar; e, finalmente, a fase III - destinada a avaliar a eficácia clínica da substância em milhares de pacientes, geralmente através de estudos conjuntos realizados em vários países. Se os estudos de fase III comprovarem a eficácia clínica da substância e confirmarem também que a substância é segura, o dossiê completo compreendendo todos os estudos não clínicos e os estudos clínicos (fase I, II e III) será encaminhado para avaliação pela agência reguladora que autorizará, ou não, seu uso do novo medicamento na clínica. Todo o processo de desenvolvimento e de registro de um novo medicamento pode demandar até 12 anos.

5. Na realidade, não existe um tipo único de câncer, mas uma enorme gama de doenças médicas caracterizadas pelo crescimento exagerado e descoordenado de células cancerosas (câncer). Assim, em cada caso particular de câncer, há a necessidade da demonstração da eficácia clínica do medicamento e de compará-lo com outras terapias já existentes. Como discutido acima, busca-se sempre garantia de segurança e demonstração clínica de eficácia em comparação a terapias já existentes.

No caso da fosfoetanolamina, a maioria das etapas descritas e indispensáveis necessárias para que a molécula se torne um medicamento com provas científicas de eficácia e segurança não foram conduzidas. Após uma busca em bancos de dados de conteúdo científico internacionalmente aceitos, conclui-se que: i) Não há garantia da segurança da produção e estabilidade química entre os vários lotes; ii) Não há evidências disponíveis que demonstrem a segurança (toxicologia) e a eficácia da molécula em estudos pré-clínicos; iii) Não existem estudos clínicos demonstrando detalhes da farmacocinética da substância (que define a frequência que a mesma deverá ser utilizada em seres humanos).

Tais estudos clínicos só podem ser realizados após a conclusão dos estudos não clínicos; iv) Não existem estudos clínicos demonstrando a segurança toxicológica do uso da molécula em seres humanos; v) Não existem estudos clínicos demonstrando a eficácia da molécula e, em especial, a eficácia comparativa da molécula em relação a outros tratamentos já existentes; vi) Finalmente, não há o desenvolvimento da molécula para uma doença específica para a qual não existe tratamento; não há justificativa para o desenvolvimento acelerado da mesma, em especial tendo em vista a ausência de estudos de segurança pré-clínica e clínica. Conclui-se portanto, tratar de uma molécula em fase ainda muito preliminar de desenvolvimento e que ainda está muito distante de poder ser recomendada para uso como medicamento em seres humanos. Recomenda-se portanto, que a fosfoetanolamina sintética não seja utilizada em seres humanos até que estudos científicos pré-clínicos e clínicos sejam conduzidos para avaliar sua segurança e eficácia, como é exigido por todas as agências reguladoras internacionais, incluindo a ANVISA.

João Batista Calixto, diretor da ABC e diretor-presidente do Centro de Inovação e Ensaio Pré-Clínicos (CIEnP)

Mauro Martins Teixeira, diretor da ABC e professor no Departamento de Bioquímica e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)