

# Pesquisador critica MCTI e diz que testes começaram a ser feitos no exterior

*Gilberto Chierice e equipe afirmam que testes objetivaram desacreditar o composto criado para tratamento do câncer*



Criador da fosfoetanolamina sintética, popularmente chamada de “pílula do câncer”, o Químico Gilberto Orivaldo Chierice, pesquisador e professor aposentado do Instituto de Química da USP de São Carlos (IQSC-USP), fez críticas à repercussão dada aos primeiros relatórios com resultados das análises *in vitro* para caracterização e síntese da substância candidata a medicamento, feitas por laboratórios contratados pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI).

Durante audiência pública no Senado ocorrida em 5 de abril (confira mais detalhes no box), Chierice chegou a anunciar que, por desconfiar da lisura do processo conduzido no Brasil, já permitiu a realização de pesquisas em outros países, citando Coreia do Sul, México e Canadá “até para termos a confiança de que a fosfoamina não funciona; só que os testes lá fora já começaram e ela está funcionando”, adiantou.

Divulgados em março, os testes iniciais integraram a primeira fase das pesquisas que visam, por meio de um investimento de R\$ 10 milhões, atestar a

segurança e a eficácia do composto, a fim de que seja possível utilizá-la como um fármaco no tratamento de tumores.

Em entrevista ao *Informativo*, Chierice afirmou que há uma tendência de se buscar motivos para desacreditar o composto sintetizado por ele e sua equipe. Um dos pontos mais comentados a respeito das primeiras análises feitas pelo MCTI foi a proporção de fosfoetanolamina encontrada nas cápsulas (32,2%), muito distante dos 100% esperados. O pesquisador salientou nunca ter dito que o conteúdo das cápsulas seria esse, mas sim que o grau de pureza (99%) se referia ao monocrystal de fosfoetanolamina, gerado durante a síntese. Ele confirmou – conforme atestaram as análises do MCTI – que a proporção da substância no produto final sempre variou de 32% a 35%. O restante da fórmula é composto por sais de cálcio, magnésio e zinco para fins de neutralização do caráter ácido da fosfoetanolamina, o que impede reações adversas, como problemas estomacais, por exemplo.

Chierice explicou ainda que não há como obter resultados expressivos *in vitro*, pois a eficácia do composto depende de sua metabolização no fígado. “A substância em estado puro só existe na síntese. Quando ela é encapsulada, já passou por um processo de conversão para que o produto possa ser ab-

sorvido pelo organismo. E a cápsula é insolúvel, tendo que necessariamente passar pelo trato digestivo”, reforçou.

**TESTES** – Entre os centros de pesquisa que analisaram o composto a pedido do MCTI estão o Laboratório de Química Orgânica Sintética do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas (LQOS/Unicamp) e o Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Biológicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LASSBio/UFRJ). Além de fosfoetanolamina, os técnicos encontraram os seguintes componentes nas amostras que receberam: 18,2% de monoetanolamina protonada; 3,9% de fosfobisetanolamina; 34,9% de fosfatos de cálcio, magnésio, ferro, manganês, alumínio, zinco e bário; 3,6% de pirofosfatos de cálcio, magnésio, ferro, manganês, alumínio, zinco e bário; e 7,2% de água.

Sobre os componentes verificados nessas análises, Chierice avaliou que pode ter havido alguma contaminação ou modificação da substância decorrente do método utilizado. “Podem ter optado por algum outro processo de síntese previsto na literatura, como o de Cherbouliez, que utiliza carbonato de bário”, argumentou.

Outro fator comentado durante a audiência pública e que pode ter afetado o resultado das análises diz respeito ao modo como as cápsulas foram trans-



Pílula vinha sendo produzida no IQ-USP de S. Carlos

► portadas e armazenadas até chegarem aos laboratórios contratados pelo MCTI. Depois de produzidas no IQ de São Carlos, os lotes foram enviados à reitoria da USP em 9 de dezembro de 2015. Esta os remeteu ao MCTI, que os recebeu no dia 16 daquele mês. A entrega efetiva dos lotes aos laboratórios só ocorreu em 6 de janeiro. O meio utilizado para essas transferências foi o Sedex 10, serviço mantido pelos Correios. Não se sabe em quais condições os lotes ficaram armazenados durante esse período e nem como foram manipulados durante a logística.

**DESCONHECIMENTO** – Coordenador do LQOS, o professor e pesquisador Luiz Carlos Dias ressalta que o objetivo dos testes não foi colocar a fosfoetanolamina em descrédito, mas sim esclarecer quais são os seus componentes e preparar cada um deles em sua forma pura para que os testes pré-clínicos pudessem ser realizados. “Procuramos elucidar o que havia dentro das cápsulas que recebemos. Constatamos que há problemas no procedimento experimental utilizado pelo grupo de pesquisadores de São Carlos. Eles desconhecem o verdadeiro conteúdo das cápsulas. Os detalhes estão em nosso relatório completo, publicado no site do MCTI”, explicou.

De acordo com Dias – vencedor da edição 2014 do Prêmio Walter Borzani, promovido pelo CRQ-IV –, as análises foram feitas por meio de ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1, carbono-13, fósforo-31 e emissão óptica com plasma indutivamente acoplado, que permitiram a identificação de componentes orgânicos e inorgânicos que, segundo ele, são as técnicas mais avançadas atualmente.

O pesquisador defende os testes realizados, já que seguem os protocolos estabelecidos. “Apesar do clamor popular pela liberação da substância e do projeto de lei aprovado pelo Congresso Nacional, é temerário pular etapas previstas pela Ciência para atestar se a

substância tem ou não potencial para se tornar um fármaco”, avaliou o coordenador do LQOS.

Dias também ressaltou que os dados gerados pelo relatório de caracterização e síntese dos componentes das cápsulas poderão servir como referência para a produção da fosfoetanolamina que será realizada pelo laboratório PDT Pharma, de Cravinhos. Já iniciado, esse trabalho está sendo acompanhado pelo Químico Salvador Claro Neto, integrante da equipe de Gilberto Chierice e que vinha, sozinho, produzindo as cápsulas do composto no IQ de São Carlos para atender a determinações judiciais. A substância será remetida para encapsulamento à Fundação para o Remédio Popular (Furp), pertencente ao governo de São Paulo, que também fará testes com o composto em seres humanos por meio do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp).



Dias: eles desconhecem o conteúdo das cápsulas

Outro ponto que chamou bastante atenção no relatório do LQOS se refere aos diferentes pesos encontrados nas cápsulas enviadas pelo IQSC-USP ao MCTI, que variaram de 233 mg a 368 mg, significativamente menores do que informavam os rótulos das embalagens do lote analisado (500 mg por cápsula). Para Gilberto Chierice, essa diferença pode ter sido causada pelo método de encapsulamento utilizado no IQSC-USP, feito através de uma máquina de operação manual. “Se fosse um equipamento automático, seria pos-

sível ter mais precisão”, comparou.

**ETAPAS** – Estudos pré-clínicos, realizados pelo Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará (NPDM/UFC), de Fortaleza (CE), e pelo Centro de Inovação de Ensaios Pré-Clínicos (CIEnP), de Florianópolis (SC), testaram a citotoxicidade da fosfoetanolamina.

O relatório elaborado pelo NPDM/UFC concluiu que a fosfoetanolamina não é citotóxica e que os estudos *in vitro* foram utilizados para triagem inicial de moléculas promissoras. Além disso, foi feita uma referência aos trabalhos publicados com a substância, “que atestaram potencial antitumoral *in vivo*, possivelmente por depender de rotas metabólicas para desencadear sua ação. Com isso, sugerimos que testes adicionais *in vivo* sejam realizados para verificação da atividade antineoplásica da fosfoetanolamina”, salientou o documento.

Contudo, o relatório do CIEnP informou que “somente a monoetanolamina apresentou atividade citotóxica e antiproliferativa sendo, contudo, várias ordens de magnitude menos potente que os antitumorais Cisplatina e Gemcitabina, utilizados como controle positivo. Já a fosfoetanolamina e a fosfobisetanolamina não apresentaram nenhuma atividade citotóxica nem antiproliferativa em nenhuma das três metodologias utilizadas”.

### Espaços para eventos

**O CRQ-IV possui salas e um amplo auditório para a realização de cursos e outros eventos técnicos.**

**Ligue 3061-6059 e peça um orçamento.**

[crq4.org.br/espacos](http://crq4.org.br/espacos)

## ► Proposto seminário para equacionar divergências

Marcada por divergências técnicas, questionamentos e acusações, a audiência realizada no dia 5 de abril no Senado para tratar dos resultados obtidos pelo grupo de trabalho (GT) formado pelo MCTI, integrado por representantes dos laboratórios contratados para os testes, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer (Inca), Fiocruz e Anvisa terminou com a aprovação de uma proposta visando a realização de um seminário destinado a ampliar o debate sobre o assunto.

O Químico Jailson Bittencourt de Andrade, secretário de Políticas e Programas de Pesquisa e Desenvolvimento do MCTI, afirmou que as cápsulas têm uma concentração de fosfoetanolamina menor do que era esperado e que somente um dos componentes – a monoetanolamina – mostrou capacidade de destruir tumores, mas numa escala inferior a de medicamentos em uso. Ressalvou, porém, que os resultados não são conclusivos, pois os testes ainda estão em andamento.

Originalmente, o GT também contava com um representante indicado pelo grupo de cientistas que desenvolveu a fosfoetanolamina, o biomédico Durvanei Augusto Maria, pesquisador do Instituto Butantan e um dos palestrantes da audiência. Ele contou ter pedido desligamento do GT logo no início dos trabalhos alegando não ter sido



Durvanei Maria pediu desligamento do GT



Almeida: seria impossível a reprodução da síntese consultado a respeito dos métodos que seriam empregados nos testes.

Em sua apresentação, Durvanei mostrou estudos com a substância que atestaram ausência de toxicidade e de efeitos colaterais, e apontou inconsistências nos testes do MCTI. “Todos os experimentos que foram realizados não chegaram à mesma curva de concentração que utilizei”, apontou. O pesquisador disse que, nas condições descritas nos relatórios do MCTI, não é possível avaliar a efetividade e a segurança de um produto tanto em testes *in vitro* quanto *in vivo*.

Por sua vez, o professor Gilberto Chierice reiterou suas críticas aos testes, afirmando que a síntese utilizada não foi a que ele e seu grupo desenvolveram na USP de São Carlos, no início da década de 1990.

A contestação foi reforçada pelo Bioquímico Marcos Vinicius de Almeida, um dos detentores da patente da fosfoetanolamina. Ele refutou a afirmação de que a síntese desenvolvida em São Carlos foi reproduzida nos testes do MCTI com base no relatório da patente. Isso, segundo ele, seria impossível, pois o documento não incluiu todos os detalhes do processo justamente para que a propriedade intelectual fosse preservada. “Qual foi a temperatura dos reagentes utilizados? Qual foi o fluxo de nitrogênio utilizado? Qual foi a quantidade de álcool utilizada no processo de cristali-

zação? Se isso nunca foi divulgado, como os laboratórios poderiam ter reproduzido a síntese?”, questionou.

Almeida condenou a liberação da pílula como suplemento alimentar, proposta defendida pelo ministro da Ciência e Tecnologia Celso Pansera. “Suplemento não tem avaliação terapêutica. A fosfoetanolamina vai cair em descrédito. Ela tem que ser estudada clinicamente para sabermos se cura, qual a porcentagem e quais os tipos de tumor. Particularmente, acho que ela não cura todos os tipos de tumores. Não é um composto milagroso”, admitiu.

Diante do acalorado debate técnico em torno dos métodos adotados pelo MCTI, a coordenadora de Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (Inca), Marisa Breitenbach, propôs a realização de um seminário científico para que o debate seja ampliado. “Precisamos trazer um conjunto maior de pesquisadores que militam na área de desenvolvimento de fármacos; o momento não é de cizânia, mas de agregar conhecimento e experiência”, defendeu Marisa.

Instado pelo senador Lasier Martins (PDT-RS), que presidiu os trabalhos da audiência pública, o secretário Jailson Bittencourt de Andrade assumiu o compromisso de, em até um mês e meio, em parceria com o Ministério da Saúde, organizar o seminário proposto pela representante do Inca. ►



Andrade concordou em promover seminário

## ► Denunciado por “curandeirismo”, Chierice adverte que País pode ser desmoralizado

*Senador relata que médico integrante da equipe pode ter registro cassado*

A Procuradoria da USP denunciou o pesquisador Gilberto Chierice por crime contra a saúde pública e “curandeirismo”, ou seja, prescrever, ministrar ou aplicar, visando a cura de uma doença, uma substância que não seja um fármaco legalizado. Ele prestou depoimento em 30 de março, em São Carlos. Os outros pesquisadores do grupo também deverão ser ouvidos. Os crimes podem resultar em uma pena somada de até quatro anos de prisão.

Na audiência pública ocorrida dia 5 de abril no Senado, o pesquisador classificou como “má-fé” os resultados das primeiras análises da fosfoetanolamina feitas por laboratórios contratados pelo governo federal, colocou em dúvida os motivos que levaram o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) a divulgar esses resultados – todos apontando para a ineficácia do composto – um dia antes de o plenário do Senado aprovar o projeto de lei que autorizou o uso da substância em caráter experimental e advertiu que se os responsáveis por esses estudos não mudarem a linha de pesquisa utilizada até agora o País corre o risco de ser desmoralizado internacionalmente, “como já ocorreu outras vezes”.

No mesmo dia, o presidente do Supremo Tribunal Federal, Ricardo Lewandowski, decidiu que a USP poderia interromper o fornecimento da fosfoetanolamina sintética. Ele acolheu a denúncia feita pela instituição de interferência na atividade de pesquisa dos docentes devido ao total comprometimento de um laboratório didático com a produção das cápsulas.

Antecipando-se à decisão de Lewandowski, no dia 1 de abril, o reitor da USP, Marco Antonio Zago, mandou fechar o laboratório onde a fosfoetanolamina

estava sendo produzida para atender a demandas judiciais.

**CASSAÇÃO** – Durante a audiência pública no Senado, foi relatado pelo senador Ivo Cassol (PP-RO) um contato do médico Renato Meneguelo, um dos pesquisadores da fosfoetanolamina, que informou o parlamentar sobre a abertura de um processo ético contra ele pelo Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Cremesp), que pode culminar com a cassação de seu diploma. Consultado pelo *Informativo*,

até o fechamento desta edição, o Conselho não havia confirmado se abriu ou não um processo contra Meneguelo.

Em nota publicada em março, o Cremesp fez um “alerta sobre prescrição de medicamento não reconhecido pela comunidade científica”, reiterando aos médicos que a utilização da fosfoetanolamina sintética em pacientes portadores de câncer “configura infração ética e fere o artigo 14 do Código de Ética Médica [praticar ou indicar atos médicos desnecessários ou proibidos pela legislação vigente]”. ■

## Dilma sanciona lei que autoriza uso da “pílula do câncer”

Numa decisão de caráter político e que objetivou evitar mais desgastes na reta final da votação de seu impeachment, a presidente Dilma Rousseff sancionou, no dia 14 de abril, lei autorizando o tratamento com a fosfoetanolamina sintética por doentes de câncer, antes mesmo de a droga obter registro sanitário. O composto poderá ser usado desde que seja apresentado laudo médico comprovando o diagnóstico. O interessado também precisará assinar um termo de responsabilidade.

Recomendada pela Casa Civil, a sanção ignorou pareceres técnicos feitos pelos ministérios do Desenvolvimento, Indústria e Comércio, Saúde, Ciência e Tecnologia, além da Anvisa. Entidades médicas também haviam se posicionado contra e até ameaçaram punir os profissionais que receitassem a fosfoetanolamina.

A lei permite a produção, manufatura, importação, distribuição, prescrição, posse ou o uso da substância em caráter excepcional e enquanto estiverem em curso os estudos que objetivam apurar sua segurança e eficácia.

Quem quiser usar a droga terá dificuldades para encontrá-la de imediato. Desde que a USP fechou o laboratório do IQ de São Carlos - medida depois ratificada por sentença do Supremo Tribunal Federal -, onde era fabricada artesanalmente, a substância passou a ser sintetizada apenas na empresa PDT Pharma, integrante do convênio firmado pelo governo de São Paulo e que inclui o Instituto do Câncer para a realização de testes em humanos. Sérgio Perussi Filho, diretor da empresa, disse ao *Informativo* que a PDT precisa fazer alguns ajustes, mas reúne condições de suprir, com folga, toda a demanda pelo produto que a nova lei deverá proporcionar.

O Químico Gilberto Chierice, criador do composto, acredita que a sanção deverá ampliar o acesso à fosfoetanolamina e reforçar a divulgação de seu potencial contra o câncer. “Considero como algo positivo, embora não tenha me envolvido com essa iniciativa [do Projeto de Lei]. No entanto, ainda não é possível prever o quanto essa decisão irá influir”, disse ele. ■

# CRÉDITOS:

