

Sobre a alegada eficácia anticâncer da pílula de fosfoetanolamina, fragilidade da evidência científica e preocupações éticas

On the alleged anticancer efficacy of the phosphoethanolamine pill, weakness of scientific evidence and ethical concerns

RESUMO

Francisco José Roma
Paumgartten*

Tem sido informalmente relatado que pacientes com câncer melhoraram após tomar pílulas de fosfoetanolamina sintética (*sin*-FEA) produzidas e distribuídas por químicos de uma universidade brasileira. Embora os inventores da *sin*-FEA divulguem na imprensa leiga que o seu medicamento é eficaz contra diferentes tipos de tumores malignos, eles não apresentaram documentação clínica e relatos de caso que corroborem esta afirmação. Além disso, a *sin*-FEA não mostrou uma resposta anticarcinogênica consistente em ensaios *in vitro* com células neoplásicas humanas e murinas, e em testes *in vivo* em roedores com tumores transplantados. Apesar da falta de evidência não clínica e clínica de eficácia e segurança deste medicamento, uma lei autorizando a produção, prescrição e consumo da *sin*-FEA foi aprovada pelo Congresso e sancionada sem vetos pela presidente (Lei nº 13.269/2016) em 13 de abril de 2016. Surpreendentemente, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa aprovou (em 19 de abril de 2016) testes da *sin*-FEA em pacientes, apesar da ausência de indícios cientificamente válidos de provável eficácia e de adequada avaliação pré-clínica de segurança. É improvável que a *sin*-FEA seja útil no tratamento do câncer. Entretanto, a triste história da *sin*-FEA inevitavelmente maculou a reputação do país com respeito à regulação de medicamentos e padrões éticos de pesquisa clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Estudos Pré-clínicos; Ética em Pesquisa Clínica; Medicamentos Antineoplásicos; Medicamentos Oncológicos; Câncer

ABSTRACT

Anecdotal reports say that cancer patients improved after taking “synthetic phosphoethanolamine” (*syn*-PEA), anticancer pills produced and distributed by chemists from a Brazilian university. Notwithstanding the fact that *syn*-PEA pill inventors disseminated in the lay press the information that their drug is effective against different types of malignant tumors, they showed no clinical documentation or case reports to corroborate this statement. Moreover, *syn*-PEA failed to exhibit a consistent anticancer response in *in vitro* assays with human and murine cancer cell lines, and in *in vivo* xenograft tumor rodent assays. Despite the lack of nonclinical and clinical evidence of drug efficacy and safety, a bill authorizing production, prescription and consumption of *syn*-PEA pill passed the Congress and the president signed it into law (Law n. 13269/2016) on April 13, 2016. Astonishingly, the National Committee for Ethics in Research approved (April 19, 2016) *syn*-PEA trials in cancer patients in the absence of scientifically valid indications of a probable efficacy and without an adequate preclinical safety evaluation. It is unlikely that *syn*-PEA will eventually play a role in cancer therapy. Nonetheless, *syn*-PEA sad story unavoidably damaged country’s reputation as far as drug regulation and human research ethical standards are concerned.

Escola Nacional de Saúde Pública
Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo
Cruz (ENSP/Fiocruz), Rio de Janeiro,
RJ, Brasil

* E-mail: paum@ensp.fiocruz.br

Recebido: 19 jul 2016
Aprovado: 1 ago 2016

KEYWORDS: Preclinical Studies; Clinical Research Ethics; Anticancer Drug; Oncologic Drugs; Cancer



“Em relação às doenças, torne duas coisas um hábito – ajudar, ou pelo menos não causar danos.” Hipócrates 460-370 a.C. (*Epidemia; Livro I, Capítulo XI*)¹

INTRODUÇÃO

Apesar dos relatos informais de que pacientes com câncer melhoraram após tomar pílulas de fosfoetanolamina (FEA), permanece obscuro se a FEA tem de fato qualquer influência no processo de carcinogênese. Presente em praticamente todos os tecidos animais, a FEA, formada pela fosforilação da etanolamina (por uma reação catalisada pela enzima etanolamina-quinase), é molécula intermediária na biossíntese dos fosfoglicerídeos e da esfingomielina que são componentes das membranas celulares (Figura 1).

Já em 1936/37, Edgar Outhouse^{2,3} havia encontrado grandes quantidades de FEA em tumores bovinos e especulado se essa amina primária seria “específica” de tumores malignos. Cerca de quatro décadas depois, Kano-Sueoka et al.⁴ relataram que a FEA atuaria como um fator de crescimento de uma linhagem de células malignas da glândula mamária de ratos. Nos últimos dez anos, seis estudos testaram a FEA sintetizada por Gilberto Chierice e seus colaboradores (ou seja, fosfoetanolamina “sintética”, *sin*-FEA) em ensaios *in vitro* (efeitos citotóxicos sobre algumas linhagens de células cancerígenas) e ensaios *in vivo* (inibição do crescimento de tumores transplantados em roedores)^{5,6,7,8,9,10}. O raciocínio que embasaria esses experimentos é a especulação de que a maciça presença da FEA em alguns tumores malignos (mostrada por Outhouse^{2,3}) indicaria que a FEA é produzida em excesso para conter a proliferação de células neoplásicas. Em outras palavras, produzir FEA em excesso seria um tipo de mecanismo de defesa contra a proliferação celular descontrolada e crescimento tumoral. Um corolário desta hipótese seria a ideia de que a oferta adicional de FEA sintética (*sin*-FEA) poderia ajudar os pacientes a eliminar as células malignas ou pelo menos a controlar a proliferação delas. Entretanto, exceto pelos estudos citados, nenhum outro relato cientificamente embasado apoia - quer direta ou indiretamente - a noção de que a FEA desempenharia algum papel no processo de carcinogênese.

Efeitos anticâncer da fosfoetanolamina “sintética” descritos na literatura

Experimentos realizados por Gilberto Chierice e seus colaboradores evidenciaram que a *sin*-FEA em concentrações da ordem do mM (10^{-3}) era tóxica para algumas linhagens de células neoplásicas (Tabela 1). Na realidade, esses achados revelaram que a *sin*-FEA não é um composto particularmente citotóxico porque, em concentrações tão elevadas no meio de cultura, quase todas as substâncias são capazes de matar células *in vitro*. A maioria dos agentes antineoplásicos empregados na prática clínica (por exemplo, sunitinibe, cisplatina, doxorubicina e outros) são citotóxicos para uma variedade de linhagens de células tumorais em concentrações da ordem de μM (10^{-6}), ou mesmo de nM (10^{-9}),

ou seja, a *sin*-FEA foi pelo menos três ordens de grandeza menos potente que a maior parte dos medicamentos oncológicos citotóxicos (Tabela 1)^{10,11}. Os efeitos da *sin*-FEA sobre células malignas relatados pelos inventores da pílula do câncer, portanto, resultaram de efeitos citotóxicos não específicos e não de uma atividade anticarcinogênica específica.

Um problema adicional com esses experimentos, é o baixo grau de pureza da *sin*-FEA. Análise realizada por um laboratório independente constatou que a FEA correspondia a apenas 32,2% da *sin*-FEA contida nas pílulas anticâncer. Os constituintes restantes (impurezas) são fosfatos de Ca, Mg, Fe, Mn, Al, Zn e Ba (34,9%), monoetanolamina (18,2%), pirofosfatos (3,6%) e fosfobisetanolamina (3,9%)¹². Os resultados obtidos por Chierice e seus colaboradores, portanto, não podem ser atribuídos exclusivamente a FEA^{6,9,10}.

Como mostrado na Tabela 2, os efeitos da *sin*-FEA em modelos de tumores xeno-enxertados (*xenograft tumors*) em roedores foram modestos e inconsistentes entre experimentos. Além disso, a administração da *sin*-FEA por injeção intraperitoneal (via de administração improvável para uso clínico em humanos) e o implante de tumores em camundongos não imunodeficientes podem levar a interpretações equivocadas dos resultados do ensaio^{7,9,10}. Uma possível imunestimulação desencadeada pela *sin*-FEA injetada na cavidade peritoneal poderia ter impedido o crescimento do tumor xeno-enxertado resultando em falsa resposta anticâncer. Experimentos posteriores realizados pelos laboratórios contratados pelo Ministério da Ciência e Tecnologia (MCTI), envolvendo tumores xeno-enxertados em camundongos e ratos imunocompetentes e também com camundongos atímicos (*nude mice*) tratados por via oral com *sin*-FEA (ou FEA), produziram resultados predominantemente negativos (Tabela 2)^{5,6,7,13,14,15}.

Esse conjunto de resultados de testes pré-clínicos - *in vitro* e *in vivo* - claramente fracassou em identificar uma atividade anticarcinogênica da *sin*-FEA que fosse potencialmente útil para a terapia oncológica.

Paradigma atual para triagem de compostos anticarcinogênicos

É importante destacar que a abordagem hierarquizada para triagem de novos medicamentos anticâncer do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos da América (*National Cancer Institute* - NCI) tem início com uma pré-seleção baseada na estrutura química, em dados *in silico* e em outras informações relevantes^{16,17,18,19}. As etapas subsequentes da triagem do NCI incluem um painel de 60 linhagens celulares tumorais humanas (ou seja, o NCI-60 *Human Tumor Cell Lines Screen*) começando com um conjunto das mais sensíveis, e, nas etapas finais, os ensaios *in vivo* da fibra oca (*hollow fiber assay*)^{a,20,21,22} e de tumores xeno-enxertados em roedores^{16,17,18,19,23}. Dependendo dos resultados do nível hierárquico anterior, a substância progride para a etapa seguinte de testes ou não é mais testada (ver diagrama na Figura 2). Se a *sin*-FEA tivesse sido submetida ao

^a O ensaio da fibra oca (*hollow fiber assay*) foi desenvolvido para preencher a lacuna entre testes *in vitro* com linhagens celulares e ensaios *in vivo* em tumores xeno-enxertados em camundongos imunodeficientes. Fibras ocas inertes contendo linhagens tumorais humanas são transplantadas na cavidade peritoneal ou implantadas sob a pele do camundongo hospedeiro. Os poros da fibra oca são pequenos o suficiente para reter as células cancerosas em propagação e grandes a ponto de permitir a entrada de potenciais medicamentos antineoplásicos. Após o tratamento *in vivo* as fibras ocas são recuperadas para análise da massa de células viáveis^{20,21,22}.



paradigma de triagem hierarquizada do NCI, ela certamente teria fracassado em ultrapassar o primeiro nível.

Nos últimos anos, a clássica triagem empírica de compostos anticâncer baseada na citotoxicidade para linhagens de células neoplásicas, e em modelos tumorais não -caracterizados, tem sido cada vez mais substituída pela triagem orientada para alvos específicos, ou seja, a procura de novos medicamentos oncológicos

tem se voltado para a seleção de compostos com mecanismos de ação definidos. Inibidores de enzimas que desempenham papel-chave na manutenção da atividade proliferativa, tais como quinases dependentes de ciclina (*cyclin dependent kinases, CDK*), por exemplo, são potencialmente novos agentes antineoplásicos²⁴. A FEA e a *sin*-FEA, todavia, não foram submetidas a qualquer triagem orientada para alvos moleculares relevantes para identificação de novos compostos antineoplásicos.

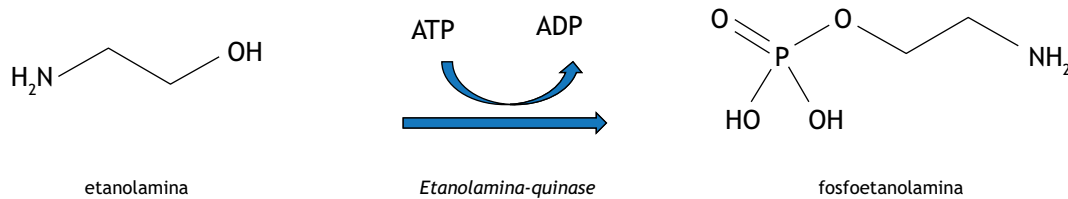


Figura 1. Fosfoetanolamina (FEA), também conhecida como fosforiletanolamina ou *O*-fosfoetanolamina (Número CAS 1071-23-4, $C_2H_7NO_2P$, Massa molecular = 141.063 g/mol), é um intermediário na síntese endógena de fosfolípidios, componentes das membranas celulares. FEA e ADP são produtos de uma reação enzimática catalisada por uma etanolamina quinase (EC 2.7.1.82) cujos substratos são ATP (doador do grupo fosfato) e etanolamina (grupo álcool aceptor).

Tabela 1. Citotoxicidade da fosfoetanolamina sintética (*sin*-FEA) para linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas.

Estudo	Linhagem celular	Ensaio	Intervalo de concentrações citotóxicas ou CI_{50}		Observações
			<i>sin</i> -FEA	Medicamento oncológico	
Ferreira et al., 2012 ⁶	B16-F10	MTT	12,5-100 mM	-	Melanoma murino
	MCF-7	MTT	1,82 mg/ml (16 mM)	-	Câncer de mama humano
	Skmel-28	MTT	1,2 mg/ml (8,5mM)	-	Melanoma humano
	Mewo	MTT	2,4 mg/ml (17,1 mM)	-	Melanoma humano
	H292	MTT	1,32 mg/ml (9,4mM)	-	Carcinoma mucoepidermóide do pulmão humano
Ferreira et al., 2012 ⁷	Huvec-CRL1730	MTT	> 5 mg/ml (> 35,7mM)	-	Células endoteliais da veia umbilical humana
	FN1	MTT	> 5 mg/ml (> 35,7mM)	-	Fibroblasto normal humano
	Linfócito	MTT	> 5 mg/ml (> 35,7mM)	-	Linfonodo murino
	EAT	MTT	2,3 mg/ml (16,4 mM)	-	Tumor ascítico de Erlich murino
	B16-F10	MTT	1,4 mg/ml (10mM)	-	Melanoma murino
	KG-1	MTT	9 mM	-	Leucemia mielóide humana
Ferreira et al., 2013 ⁸	KG562	MTT	6 mM	-	Leucemia eritromieloblastoide humana
	Jurkat	MTT	12 mM	-	Leucemia de células T humanas
	MCF-7	MTT	20 mM	-	Câncer de mama humano
Ferreira et al., 2013 ⁹	MCF-10A	MTT	100 mM	-	Células epiteliais mamárias humanas
	Renca	MTT	90 mM	5 μ M*	Carcinoma renal murino
	IRPTC	MTT	134 mM	0,05 μ M*	Células do túbulo proximal de ratos imortalizadas
Ferreira et al., 2013 ¹⁰	Huvec CRL1730	MTT	73 mM	9 μ M*	Células endoteliais da veia umbilical humana
	HCT-116	MTT	25,9 mM	0,15 μ M**	Carcinoma coloretal humano
	PC 3	MTT	19,7 mM	1,6 μ M**	Adenocarcinoma de próstata humano
LOE-UFC, MCTI- 2016 ¹¹	SF-295	MTT	43,4 mM	0,38 μ M**	Tumor glioblastoma humano
	L929	MTT	8,6 mM	1,6 μ M**	Fibroblasto murino
	CMSP	-	42,4 mM	1,8 μ M**	Células mononucleadas do sangue periférico humano - Cultura primária

*Sunitinibe.

** Doxorubicina.

Massa molar da FEA ($C_2H_8NO_2P$) é 141.063 g/mol. Se a pureza da FEA fosse > 95%, então 1mM = 0,14 mg/ml. Todavia, como a *sin*-FEA é de fato uma mistura contendo grande quantidade de impurezas, a real concentração molar da FEA na *sin*-FEA é possivelmente pelo menos 30 a 40% menor do que as estimativas (nominais) informadas acima. LOE-UFC: laboratório contratado pelo MCTI.



Tabela 2. Efeitos da fosfoetanolamina sintética (*sin*-FEA) em ensaios *in vivo* contra tumores xeno-enxertados em roedores (xenograft tumor assays). Os efeitos da *sin*-FEA foram modestos e inconsistentes nos diferentes estudos.

Estudo	Roedor que recebeu o tumor		Tumores transplantados	Tratamento	Desfecho
	Linhagem/espécie	Função imunológica			
Ferreira et al., 2012 ⁶	C57BL/6J Camundongo	Inalterada	Melanoma murino Células B16-F10	<i>sin</i> -FEA 50-100 mg/kg/ d, 15 d, ip	Redução do volume do tumor, aumento do tempo para duplicar o tamanho do tumor e da taxa de sobrevivência.
Ferreira et al., 2012 ⁷	BALB/c Camundongo	Inalterada	Tumor ascítico murino de Ehrlich	<i>sin</i> -FEA 35-70 mg/kg/d, 15d, ip	Redução do ganho de peso (crescimento do tumor), aumento da taxa de sobrevivência.
Ferreira et al., 2013 ⁸	NOD/SCID spf Camundongo	imunodeficiente (irradiação subletal - bomba de Co: 250 cGy)	Células leucêmicas de camundongos transgênicos hCG-PLM-RARα	<i>sin</i> -FEA* 40-80 mg/kg/ d, 15 d, ip Ácido all- <i>trans</i> -retinóico 1 mg/kg/d, 15 d, ip daunorubicina 10 mg/kg/ d, 15 d, ip	Redução da % de células brancas e imaturas no sangue, diminuição da expansão clonal de células CD34+ / CD117+, CD34+ e Gr-1+. Os efeitos do ácido all- <i>trans</i> retinóico e da <i>sin</i> -FEA foram mais acentuados do que os efeitos da daunorubicina.
CIEnP-MCT1, 2016 ¹⁵	Atímico (<i>nude mice</i>) (NU(NCr)-Foxn1 ^{nu}) Camundongo Imunodeficiente - camundongo atímico	Imunodeficiente - camundongo atímico	Linhagem celular de melanoma humano A-375	<i>sin</i> -FEA 200-500 mg/kg/d, 24d, oral FEA (pura) 500 mg/kg/d 24d, oral	A <i>sin</i> -FEA (500 mg/kg) reduziu o volume do tumor. Não houve efeito da dose mais baixa (200 mg/kg). A FEA (pura) não inibiu o crescimento do tumor.
				Cisplatina 2 mg/kg, ip, #	Cisplatina: redução do crescimento do tumor muito mais acentuada.
LOE-UFC-MCT1, 2016 ¹³	Rato	Inalterada	Carcinossarcoma Walker 256 de rato	<i>sin</i> -FEA 1.000 mg/kg/d, 10d, oral	A <i>sin</i> -FEA não inibiu crescimento do tumor e aumentou o número de metástases pulmonares.
				Ciclofosfamida 25 mg/kg/d, 10d, ip	A ciclofosfamida inibiu o crescimento do tumor.
LOE-UFC, MCT1, 2016 ¹⁴	Camundongo suíço	Inalterada	Células de sarcoma murino 180	<i>sin</i> -FEA 1000 mg/kg/d, 10d, oral	A <i>sin</i> -FEA não alterou o volume do tumor.
				Ciclofosfamida 25 mg/kg/d, 10d, ip	A ciclofosfamida inibiu o crescimento do tumor.

* De acordo com Ferreira et al., 2013, a pureza da *sin*-FEA foi > 99%. Um laboratório contratado pelo MCT, porém, relatou uma pureza de 40% ou inferior em amostra da *sin*-FEA sintetizada pelo mesmo laboratório (USP-São Carlos).

cisplatina foi injetada 3 vezes/semana do dia 12 ao 21 e uma vez por semana do dia 21 ao 36.

Processo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos

A pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos é um processo longo, caro e complexo que compreende múltiplas etapas^{25,26,27,28}. O ponto de partida (descoberta do fármaco) é efetuar a triagem de um grande número de compostos naturais ou sintéticos para selecionar aqueles que mostram alguma atividade farmacológica potencialmente útil na terapêutica. A etapa seguinte é a investigação pré-clínica de segurança (que inclui um conjunto de ensaios *in vitro* e testes *in vivo* em animais) conduzida para verificar se o composto é razoavelmente seguro para que se possa administrá-lo pela primeira vez ao ser humano (*first-in-man test* ou teste de fase 0) e/ou realizar um teste clínico de fase 1^b. Se os investigadores e autoridades reguladoras concordarem que o composto não irá expor voluntários saudáveis e/ou pacientes a riscos inaceitáveis de danos à saúde, tem início a sequência de ensaios clínicos de fases 1,

2 e 3 (a etapa final ou P&D clínico). Os estudos de fase 3 fornecem a evidência decisiva de que o medicamento em teste é eficaz e seguro para a indicação terapêutica proposta. A P&D de medicamentos exige grandes investimentos de capital (de centenas de milhões a bilhões de dólares) e demanda um longo período de tempo (7-12 anos). As taxas de insucesso ao longo do processo de P&D de novos fármacos também são extremamente altas (Figura 3)^{27,28,29}. Estima-se que de 5-10.000 compostos, inicialmente submetidos à triagem farmacológica para potencial atividade terapêutica, apenas 250 são considerados suficientemente promissores para serem submetidos a avaliação pré-clínica de segurança e, destes compostos avaliados por testes não clínicos de toxicidade, apenas dez são eventualmente testados em humanos. Além disso, apenas 9,6% de todos os candidatos a medicamento que iniciam o teste de fase 1 alcançam a fase 3 (final) de estudos clínicos e são aprovados para comercialização (dados de 2006-15)²⁹. Considerando esta taxa de insucesso

^b Estudo clínico de fase 0 ou o primeiro ensaio no homem (*first-in-man trial*) é o teste de um composto previamente avaliado por ensaios *in vitro*, em animais e/ou em modelos *in silico* em sujeitos humanos pela primeira vez. Este teste envolve um grupo muito reduzido de sujeitos e doses muito pequenas do candidato a fármaco. O propósito dos ensaios de fase 0 é verificar se o medicamento se comporta da forma esperada pelos pesquisadores em virtude dos testes anteriores no laboratório. A fase 1 também envolve um pequeno grupo de voluntários saudáveis ou pacientes e testa doses mais elevadas. O objetivo dos ensaios de fase 1 é investigar pela primeira vez a segurança do fármaco em seres humanos e procurar identificar doses e efeitos colaterais. Na P&D de medicamentos, o teste de fase 1 é realizado frequentemente sem a condução prévia de um teste de fase 0.

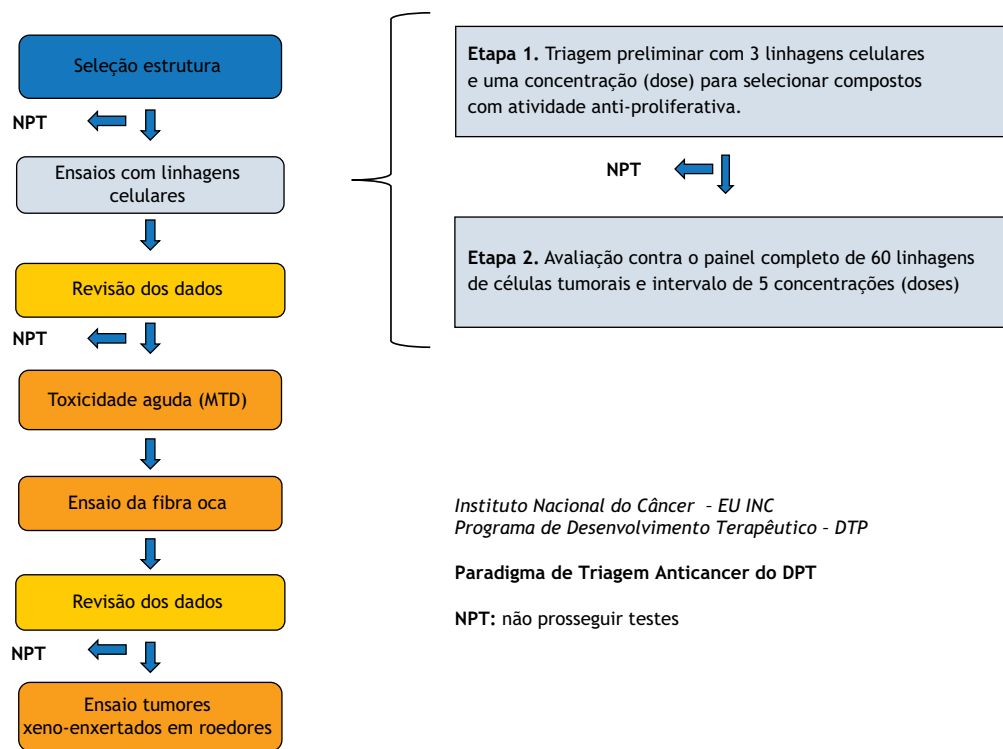


Figura 2. Paradigma de triagem de medicamentos do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (*US National Cancer Institute*). O paradigma de triagem anticâncer do Programa de Desenvolvimento Terapêutico (*Developmental Therapeutics Program - DTP*) é uma abordagem hierarquizada com múltiplas etapas. Os compostos são pré-selecionados com base nas suas estruturas químicas e outras informações relevantes para uma potencial nova atividade anticarcinogênica. Em um segundo nível hierárquico, os compostos pré-selecionados são submetidos a uma triagem envolvendo ensaios celulares (60 linhagens celulares tumorais humanas diferentes) em duas etapas. A primeira etapa de ensaio celular é uma pré-triagem com três linhagens celulares e uma concentração (dose) para selecionar compostos com atividade antiproliferativa a ser em seguida testada contra o painel completo de 60 linhagens tumorais e cinco concentrações (doses). Após uma revisão preliminar dos dados, compostos novos que exibiram atividade inibidora do crescimento ou foram letais para as linhagens celulares tumorais são submetidos ao teste de toxicidade aguda (para determinar as doses máximas toleradas - MTD) e ao ensaio da fibra oca em roedores. Com base na revisão de todos os dados disponíveis, os investigadores decidem então se o composto deve ser em seguida submetido ao ensaio com tumores xeno-enxertados em roedores. Como mostrado no diagrama (adaptado do fluxograma do DTP e a partir da informação disponível em https://dtp.cancer.gov/discovery_development/default.htm), os compostos não são mais testados (“Não Prosseguir Testes” - NPT) se eles falham em passar o nível precedente de testes.

extremamente elevada (ou seja, aproximadamente 5-10.000:1) e o pífio desempenho da *sin*-FEA nos testes iniciais da triagem farmacológica, podemos concluir que o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) apostou alto em substância fadada a fracassar em processo de P&D de medicamento oncológico conduzido de forma adequada^{30,31,32}.

Apoio do governo Brasileiro para desenvolvimento da pílula de *sin*-FEA para tratamento do câncer

Não obstante a fragilidade da evidência científica sobre a atividade anticarcinogênica da *sin*-FEA, o MCTI investiu vultosa soma de dinheiro do contribuinte para apoiar o desenvolvimento de medicamento oncológico à base de *sin*-FEA^{30,31,32}. Incrivelmente, os estudos não clínicos de segurança da *sin*-FEA patrocinados pelo MCTI já estavam em curso e a realização de um teste de fase 1 em humanos havia sido planejado, enquanto estudos básicos ainda procuravam por alguma evidência pré-clínica de atividade anticarcinogênica^{30,31,32}. Aparentemente, havia uma decisão *a priori* de prosseguir os estudos de P&D da *sin*-FEA até a fase clínica, independentemente dos resultados da investigação não clínica de eficácia e segurança que, em outras condições, deveria anteceder-la.

Em outras palavras, o projeto patrocinado pelo MCTI de desenvolver medicamento oncológico à base de *sin*-FEA é uma versão desordenada da convencional abordagem hierarquizada de P&D de medicamentos, segundo a qual a decisão de prosseguir para a próxima etapa de testes apoia-se no resultado dos estudos da etapa anterior (a lógica desta ordenação de decisões na P&D de medicamentos é economizar dinheiro, tempo e outros recursos).

A lei da pílula anticâncer contendo *sin*-FEA

Uma lei que autoriza a produção, prescrição e consumo da *sin*-FEA como medicamento oncológico foi aprovada pelo Congresso e sancionada sem vetos pela presidente do Brasil (Lei Federal n° 13.269/2016) em 13 de abril de 2016³³. A constitucionalidade da lei da *sin*-FEA foi contestada por uma ação (Ação Direta de Inconstitucionalidade - ADIN) impetrada pela Associação Médica Brasileira (AMB) e o Plenário do Supremo Tribunal Federal (STF) - por 6 votos a 4 - suspendeu temporariamente a sua eficácia até a decisão final da corte. Os seis ministros do STF que votaram por uma suspensão provisória da Lei n° 13.269/2016 citaram a falta de estudos clínicos da *sin*-FEA nas suas declarações de voto³⁴.

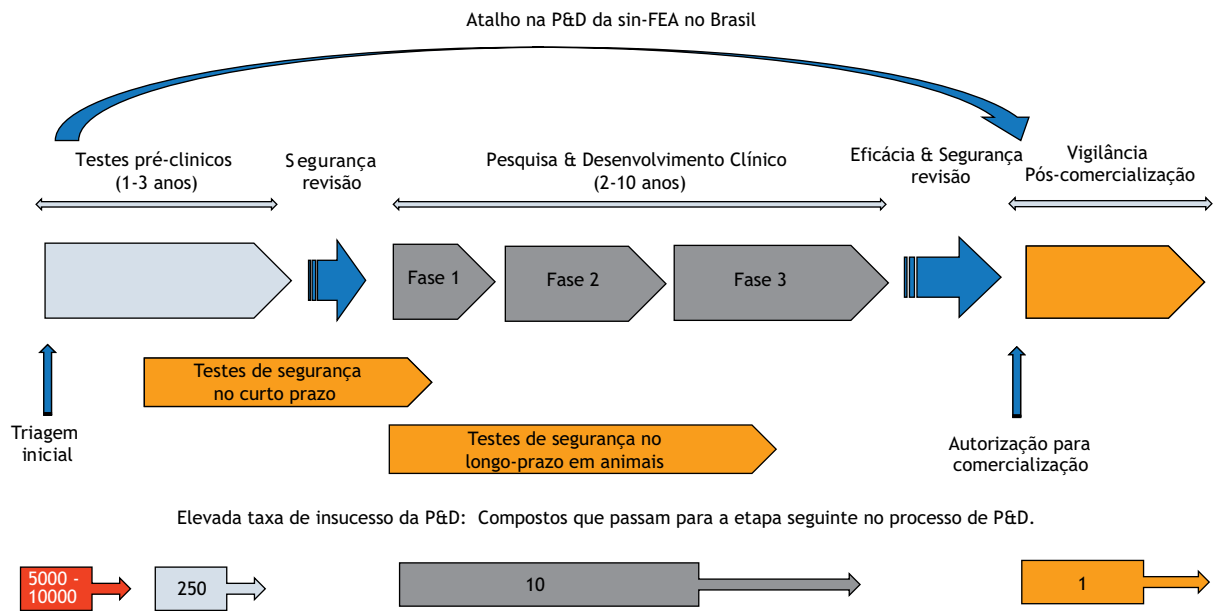


Figura 3. Processo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (P&D). O P&D começa com uma triagem para identificar um efeito farmacológico de interesse terapêutico (os compostos são geralmente obtidos a partir da prospecção de produtos naturais ou síntese química) e uma avaliação pré-clínica de toxicidade através de ensaios *in silico*, *in vitro*, e/ou testes de curto prazo *in vivo*. Uma avaliação dos dados sobre o potencial genotóxico, farmacocinética, farmacologia voltada para a segurança e estudos de toxicidade de doses repetidas em pelo menos duas espécies (um não roedor) e toda a informação relevante disponível (e protocolos dos estudos clínicos) precede o início da fase de pesquisa e desenvolvimento clínico. A fase de P&D clínico é um processo de investigação de três etapas envolvendo uma sequência de ensaios de fase 1 (com pequeno número de voluntários saudáveis ou pacientes e foco na segurança), fase 2 (ensaio controlado envolvendo maior número de pacientes diagnosticados com a condição médica para qual o composto é indicado para tratar, foco na segurança e eficácia, é um ensaio piloto para escolha de intervalo de doses), e o estudo final de fase 3. O estudo de fase 3 é a etapa da pesquisa decisiva para demonstrar a eficácia e segurança do fármaco para tratar a doença de interesse. O ensaio clínico deve ser controlado, duplo-cego, aleatorizado, robusto estatisticamente (número de sujeitos selecionados adequado), e avaliar desfechos de eficácia clínica válidos. Estudos não clínicos de segurança em longo prazo (toxicidade reprodutiva, potencial carcinogênico, e toxicidade de doses repetidas em longo prazo) são conduzidos em paralelo com a fase clínica. A revisão abrangente de todos os dados da P&D com ênfase nos resultados dos estudos de fase 3 precede a autorização para comercialização. A vigilância pós-comercialização é necessária para revelar problemas de efetividade do medicamento sob as condições reais (comercialização) de uso e eventos adversos raros que escapam à detecção nos testes de fase 3. A taxa de insucesso da P&D é extremamente elevada e de 5-10.000 compostos que são testados para identificar alguma atividade farmacológica de interesse terapêutico apenas um eventualmente têm êxito em receber uma aprovação para comercialização. No Brasil, a lei da *sin*-FEA (Lei nº 13.269/2016) que autorizou a fabricação, prescrição e dispensação desta pílula com suposta atividade antineoplásica foi um atalho formidável neste tipicamente longo, caro e altamente seletivo caminho para aprovar um novo medicamento para comercialização.

Aprovação ética de ensaios clínicos da *sin*-FEA no Brasil

Surpreendentemente, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) autorizou (em 19 de abril de 2016) um estudo da eficácia e segurança da *sin*-FEA em pacientes com câncer patrocinado pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo³⁵. Como mencionado anteriormente, as afirmações de Chierice e seus colaboradores sobre a eficácia da *sin*-PEA, na terapia oncológica, não têm apoio em evidência experimental robusta. Em que pese o fato dos inventores da *sin*-FEA repetirem e divulgarem na imprensa leiga que pacientes com câncer melhoraram - ou até mesmo foram curados - após tomar a pílula anticâncer, eles não apresentaram qualquer documentação (prontuário de pacientes) ou relato de caso publicado que corroborasse suas alegações. Além disso, a Conep permitiu o início de ensaios clínicos sem que existisse uma abrangente (ou mesmo mínima) avaliação pré-clínica da segurança da *sin*-FEA. É importante destacar que a Conep desconsiderou a

possibilidade de um dano aos pacientes com câncer. Um estudo publicado por Kano-Sueoka et al.⁴ sugeriu que a FEA poderia ser um fator de crescimento de tumores e um dos laboratórios contratados pelo MCTI relatou um aparente aumento de tumores metastáticos induzido pela *sin*-FEA em um ensaio com tumores xeno-enxertados em ratos^{6,31}.

A aprovação de estudos clínicos de compostos para os quais os patrocinadores não forneceram evidência cientificamente válida e convincente de uma potencial utilidade terapêutica contraria uma regra fundamental da ética da investigação clínica. A diretriz ética do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences* - Cioms) e da Organização Mundial de Saúde (OMS) para pesquisa envolvendo sujeitos humanos afirma explicitamente que “[...] a pesquisa que é cientificamente inválida não é ética [...]” e que patrocinadores e investigadores devem garantir que “[...] estudos envolvendo

⁶ Instituto Nacional de Câncer - Brasil (INCA) e MCTI. Seminário sobre fosfoetanolamina realizado em 17 de maio de 2016.³¹ A reunião de um único dia no INCA foi registrada em vídeos que podem ser assistidos pela rede em: www.youtube.com/watch?v=q6Es2vn3IAw (manhã) e www.youtube.com/watch?v=fIP_cesJnY (tarde).



sujeitos humanos [...] estão apoiados em conhecimento adequado da literatura científica pertinente”^{d,36}. Além disso, riscos e benefícios para o sujeito individual (ou seja, paciente com câncer) devem ser ponderados de forma razoável e os riscos minimizados (Cioms - diretriz 8)³⁶. De acordo com as orientações éticas do Cioms-OMS (comentários à diretriz 8) e com a Declaração de Helsínki (parágrafo 11), “o teste clínico deve ser precedido por experimentação animal adequada para demonstrar uma razoável probabilidade de êxito sem risco indevido”³⁶. Com relação à aprovação dos ensaios clínicos da *sin*-FEA, uma questão crucial permanece sem resposta: com base nos dados científicos pré-clínicos disponíveis, quais as expectativas de benefícios para o sujeito individual (paciente com câncer)? Desnecessário comentar mais uma vez que a *sin*-FEA (e a FEA) não foi submetida à triagem adequada para seleção de compostos com atividade anticarcinogênica, e os testes iniciais realizados (citotoxicidade e ensaios com tumores xeno-enxertados em roedores) produziram resultados decepcionantes que, de acordo com o paradigma de triagem do NCI dos Estados Unidos da América, não apoiariam qualquer decisão de prosseguir com os testes (Tabelas 1 e 2, Figura 2).

Os riscos potenciais da *sin*-FEA para os sujeitos da pesquisa clínica também não foram adequadamente investigados. Como estabelece as diretrizes da *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (por exemplo, Diretrizes da ICH para estudos não clínicos de segurança para a condução de ensaios clínicos)³⁷: “os estudos não clínicos de segurança [...] devem ser adequados para caracterizar potenciais efeitos adversos que poderiam ocorrer nas condições do ensaio clínico a ser apoiado”. Ademais, a avaliação não clínica de segurança deve incluir estudos de doses repetidas em duas espécies (um não roedor) cuja duração deve ser pelo menos equivalente a duração do estudo clínico a ser apoiado (por exemplo, para apoiar um estudo clínico de seis meses de duração, os ensaios não clínicos devem durar seis meses ou mais)³⁷. Digno de nota é o fato da Conep ter aprovado o início dos estudos clínicos da *sin*-FEA patrocinados pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo antes dos resultados dos estudos pré-clínicos contratados pelo MCTI (ou seja, ensaios de citotoxicidade, toxicidade aguda e estudo de toxicidade de doses repetidas de 30 dias) estarem disponíveis. De qualquer modo, o reduzido conjunto de estudos pré-clínicos contratados pelo MCTI está longe de ser suficiente para apoiar o estudo clínico da *sin*-FEA em pacientes com câncer^e.

A aprovação do estudo clínico da *sin*-FEA pelo Conep sem adequada evidência pré-clínica de segurança e eficácia contra o câncer pode sugerir que o sistema brasileiro de revisão ética permite que pacientes gravemente enfermos (um grupo particularmente vulnerável de pessoas) sejam voluntários para serem “cobaias” de testes com fármacos pouco ou até mesmo não investigados. Esta foi certamente a mais inquietante consequência da triste história da *sin*-FEA: ela criou um precedente para futura aprovação de pesquisas clínicas de candidatos a fármacos insuficientemente testados em estudos pré-clínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É altamente improvável que a *sin*-FEA e medicamentos baseados em FEA eventualmente desempenhem algum papel no tratamento do câncer. A história da pílula anticâncer de *sin*-FEA, entretanto, é original em vários aspectos. A fabricação, prescrição, dispensação e consumo da *sin*-FEA foram autorizados por Lei Federal (cuja eficácia foi suspensa por uma decisão liminar do STF). O Congresso Nacional em esmagadora maioria aprovou a lei da *sin*-FEA, e a presidente sancionou-a sem vetos apesar das veementes recomendações em contrário da Anvisa, da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC) e da AMB³⁸. O MCTI também destinou vultosos recursos públicos para apoiar a P&D de um improvável medicamento contra o câncer. Além de tudo, a Conep de mais alto nível e mais influente no Brasil autorizou o começo dos ensaios da *sin*-FEA em pacientes com câncer apesar da ausência de evidência experimental convincente de atividade antitumoral e da inexistência de um conjunto adequado e abrangente de dados pré-clínicos de segurança. No cenário internacional, os danos à reputação do país com relação à política de regulação de medicamentos e aos padrões éticos de pesquisa em seres humanos são inevitáveis. A história da pílula anticâncer, entretanto, nos ensinou uma importante lição: a força da crença popular em alegações infundadas, sempre que políticos sem ética as apreendem e endossam, não deve ser subestimada. As ambições de políticos em exercício de cargos, dependendo de um *lobby* bem orquestrado e de outras circunstâncias, eventualmente se sobrepõem ao interesse público geral, aos princípios éticos e ao embasamento científico da regulação de medicamentos, desvirtuando decisões que dizem respeito ao apoio do Estado à pesquisa científica e à proteção ao sujeito da pesquisa clínica.

^d As diretrizes éticas do Cioms e OMS afirmam que (Diretriz 1) “a pesquisa que é cientificamente inválida não é ética porque ela expõe os sujeitos da pesquisa a riscos sem possível benefício, investigadores e patrocinadores devem garantir que os estudos envolvendo seres humanos propostos estão em conformidade com princípios científicos geralmente aceitos e são baseados em conhecimento adequado da literatura científica pertinente”³⁶.

^e O registro de ensaios clínicos no Brasil (“Plataforma Brasil”, <http://aplicação.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf>) informou que dois protocolos de pesquisa com um título comum (“Avaliação da segurança e eficácia da fosfoetanolamina sintética em pacientes com tumores sólidos avançados”) foram aprovados pela Conep em 16 de março de 2016 (FM-USP) e 04 de abril de 2016 (Fundação Doutor Amaral Carvalho, Jaú, SP). Tumores malignos de diferentes localizações e tecidos foram listados (11 códigos da Classificação Internacional de Doenças - códigos CID) mas não foram fornecidos outros detalhes sobre o desenho do estudo (por exemplo, são estes estudos ensaios controlados e aleatorizados? Quais são os desfechos de eficácia e os critérios de inclusão e exclusão?). Também não é claro se apenas “pacientes sem possibilidades terapêuticas” serão recrutados para o estudo da *sin*-FEA.



REFERÊNCIAS

1. Smith CM. Origin and uses of primum non nocere: above all, do no harm! *J Clin Pharmacol.* 2005;45(4):371-7. doi:10.1177/0091270004273680
2. Outhouse EL. Amino-ethyl phosphoric ester from tumours. *Biochem J.* 1936;30(2):197-201. doi:10.1042/bj0300197
3. Outhouse EL. Further studies of amino-ethyl phosphoric ester-a compound apparently specific to malignant tumours. *Biochem J.* 1937;31(9):1459-63. doi:10.1042/bj0311459
4. Kano-Sueoka T, Cohen DM, Yamaizumi Z, Nishimura S, Mori M, Fujiki H. Phosphoethanolamine as a growth factor of a mammary carcinoma cell line of rat. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979;76(11):5741-4. doi:10.1073/pnas.76.11.5741
5. Arruda MSP, Correa MA, Venturini J, Félix MC, De Rosís AMB, Galhiane MS et al. The effect of phosphoethanolamine intake on mortality and macrophage activity in mice with solid Ehrlich tumors. *Braz Arch Biol Technol.* 2011;54(6):1203-10. doi:10.1590/S1516-89132011000600016
6. Ferreira AK, Meneguelo R, Marques FL, Radin A, Mendonça Filho O, Claro Neto S 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.* 2012;66(7):541-8. doi:10.1016/j.biopha.2012.04.008
7. Ferreira AK, Meneguelo R, Pereira A, Mendonça Filho O, Chierice GO, Maria DA. Anticancer effects of synthetic phosphoethanolamine on Ehrlich ascites tumor: an experimental study. *Anticancer Res.* 2012;32(1):95-104.
8. Ferreira AK, Santana-Lemos BA, Rego EM, Mendonça Filho O, Chierice GO, Maria DA. Synthetic phosphoethanolamine has in vitro and in vivo anti-leukemia effects. *Br J Cancer.* 2013;109(11):2819-28. doi:10.1038/bjc.2013.510
9. Ferreira AK, Meneguelo R, Pereira A, Mendonça Filho O, 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. doi:10.1016/j.biopha.2013.01.012
10. Ferreira AK, Freitas VM, Levy D, Ruiz JL, Bydlowski SP, Rici RE et al. Anti-angiogenic and anti-metastatic activity of synthetic phosphoethanolamine. *PLoS One.* 2013;8(3):e57937. doi:10.1371/journal.pone.0057937
11. Universidade Federal do Ceará (UFC), Laboratório de Oncologia Experimental, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos. Avaliação do potencial citotóxico in vitro da fosfoetanolamina sintética (FS) e da fosfoetanolamina sintética nanoencapsulada (FSNE). Fortaleza: Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos; [2016][acesso 12 jul 2016]. Disponível em: http://www.mcti.gov.br/documents/10179/1274125/Relat%C3%B3rio+CI50_Fosfoetanolamina.pdf/c42404cc-3980-4c63-8200-3263a19cd5db
12. Dias LC, Desso MA, Barreiro EJ. Caracterização do conteúdo das cápsulas de fosfoetanolamina (FOS) para o MCTI. 2016[acesso 12 jul 2016]. Disponível em: <http://www.mcti.gov.br/documents/10179/1274125/Relat%C3%B3rio+de+S%C3%ADntese+e+Caracteriza%C3%A7%C3%A3o/4973d883-9782-4832-873a-b5069d702b24>
13. Universidade Federal do Ceará - UFC, Faculdade de Medicina, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos - NPDM. Laudo técnico do estudo da fosfoetanolamina sintética: avaliação da possível atividade anticâncer da fosfoetanolamina sintética (FS) no carcinossarcoma 256 de Walker. Fortaleza: Laboratório de Oncologia Experimental; 2016[acesso 12 jul 2016]. Disponível em: <http://www.mcti.gov.br/documents/10179/1274125/Relatorio+2+Fosfoetanolamina+Carcinossarcoma+de+Walker+v01+de+15-05-2016/6e3083ce-2a1a-44f0-ba72-f80700e4aa86>
14. Universidade Federal do Ceará - UFC, Faculdade de Medicina, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos - NPDM. Laudo técnico do estudo da fosfoetanolamina sintética: avaliação da possível atividade anticâncer da fosfoetanolamina sintética (FS) no sarcoma 18. Fortaleza: Laboratório de Oncologia Experimental; 2016[acesso 12 jul 2016]. Disponível em: <http://www.mcti.gov.br/documents/10179/1274125/Relatorio+3+Fosfoetanolamina+no+SARCOMA+180+v01+de+15-05-2016/8df7f867-048d-482e-b3f2-0c3749da106b>
15. Centro de Inovação e Ensaios Pré-clínicos - CIEnP. Avaliação da atividade antitumoral da fosfoetanolamina sintética (USP- São Carlos) em modelo de tumor xenográfico de melanoma humano em camundongos: relatório final. Brasília, DF: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação; 2016[acesso 12 jul 2016]. Disponível em: <http://www.mcti.gov.br/documents/10179/1274125/Relatorio+Tumor+Xenografico/415ff3fa-59b3-4e63-8d42-d258f3265235>
16. Boyd MR. The NCI in vitro anticancer drug discovery screen: concept, implementation, and operation, 1985-1995. In: Teicher B. (Ed.). *Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical trials, and approval.* Totowa, NJ: Humana; 1997. p. 23-42.
17. Monga M, Sausville EA. Developmental therapeutics program at the NCI: molecular target and drug discovery process. *Leukemia.* 2002;16(4):520-6. doi:10.1038/sj.leu.2402464
18. Suggitt M, Bibby MC. 50 years of preclinical anticancer drug screening: empirical to target-driven approaches. *Clin Cancer Res.* 2005;11(3):971-81.
19. National Institutes of Health - NIH, National Cancer Institute. Developmental Therapeutics Program. Anti-cancer screening paradigm. Bethesda: National Cancer Institute; 2015[acesso 15 jul 2016]. Disponível em: <https://dtp.cancer.gov/organization/dscb/compoundSubmission/decision.htm>
20. Suggitt M, Cooper PA, Shnyder SD, Bibby MC. The hollow fibre model: facilitating anti-cancer pre-clinical pharmacodynamics and improving animal welfare. *Int J Oncol.* 2006;29(6):1493-9. doi:10.3892/ijo.29.6.1493



21. Temmink OH, Prins HJ, Gelderop E, Peters GJ. The hollow fibre assay as a model for in vivo pharmacodynamics of fluoropyrimidines in colon cancer cells. *Br J Cancer*. 2007;96(1):61-6. doi:10.1038/sj.bjc.6603507
22. Mi Q, Pezzuto JM, Farnsworth NR, Wani MC, Kinghorn AD, Swanson SM. Use of the in vivo hollow fiber assay in natural products anticancer drug discovery. *J Nat Prod*. 2009;72(3):573-80. doi:10.1021/np800767a
23. National Institutes of Health - NIH, National Cancer Institute. Developmental Therapeutics Program. DTP anti-cancer screening paradigm: flow chart. Bethesda: National Cancer Institute; 2015[acesso 15 jul 2016]. Disponível em: https://dtp.cancer.gov/organization/dscb/compoundSubmission/ACSP_FlowChart.pdf
24. Sánchez-Martínez C, Gelbert LM, Lallena MJ, Dios A. Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015;25(17):3420-35. doi:10.1016/j.bmcl.2015.05.100
25. Williams CT. Food and drug administration drug approval process: a history and overview. *Nurs Clin North Am*. 2016;51(1):1-11. doi:10.1016/j.cnur.2015.10.007
26. Ciociola AA, Cohen LB, Kulkarni P, Kefalas C, Buchman A, Burke C. How drugs are developed and approved by the FDA: current process and future directions. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):620-3. doi:10.1038/ajg.2013.407
27. Dickson M, Gagnon JP. Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(5):417-29. doi:10.1038/nrd1382
28. Roses AD. Pharmacogenetics in drug discovery and development: a translational perspective. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(10):807-17. doi:10.1038/nrd2593
29. Thomas DW, Burns J, Audette J, Carrol A, Dow-Hygelund C, Hay M. Clinical development success rates 2006-2015. San Diego: Biomedtracker/Washington, DC: BIO/Bend: Amplion; 2016.
30. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Relatório de atividades do grupo de trabalho sobre a fosfoetanolamina. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2015[acesso 15 jul 2016]. Disponível em: <http://www.mcti.gov.br/documents/10179/1274125/22-12-2015+-+Relat%C3%B3rio+de+Atividades+do+Grupo+de+Trabalho+sobre+a+Fosfoetanolamina/d73d9f0f-16e8-4983-bce9-b5e57dfa2164>
31. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA. Relatório do seminário sobre estudos preliminares da fosfoetanolamina sintética (FOS). Brasília, DF: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2016[acesso 17 maio 2016]. Disponível em: <http://www.mcti.gov.br/documents/10179/1274125/Relat%C3%B3rio+do+Semin%C3%A1rio+sobre+estudos+preliminares+da+Fosfoetanolamina+Sint%C3%A9tica+%28FOS%29/2ca3e868-e3be-491f-9301-ff7bb3ccb99d>
32. Escobar H. Governo vai investir R\$ 10 milhões em estudo da fosfoetanolamina. *Estadão*, 12 nov 2015[acesso 4 abr 2016]; *Ciência*: 1. Disponível em: <http://ciencia.estadao.com.br/blogs/herton-escobar/governo-vai-investir-r-10-milhoes-em-estudo-da-fosfoetanolamina/hml>
33. Brasil. Lei nº 13.269, de 13 de abril de 2016. Autoriza o uso da fosfoetanolamina sintética por pacientes diagnosticados com neoplasia maligna. *Diário Oficial União*. 14 abr 2016.
34. Supremo Tribunal Federal - STF. STF suspende eficácia da lei que autoriza uso da fosfoetanolamina. *Notícias STF*, 19 maio 2016[acesso 27 jun 2016]. Disponível em: <http://stf.jus.br/portal/geral/verImpressao.asp>
35. Conselho Nacional de Saúde - CNS. Conselho aprova estudos sobre a fosfoetanolamina. 8 mar 2016[acesso 12 jul 2016]. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2016/03mar08_conselho_aprova_estudos_sobre_fosfoetanolamina.html
36. Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva: Council for International Organizations of Medical Science; 2002.
37. European Medicines Agency, Science Medicines Health. M3 (R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. London: European Medicines Agency; 2013. (EMA/CPMP/ICH/ 286/1995).
38. Escobar H. Brazil bill would legalize renegade cancer pill. *Science*. 2016;352(6281):18. doi:10.1126/science.352.6281.18

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.