

ASPECTOS JURÍDICOS ACERCA DO USO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA COMO POSSÍVEL MEDICAMENTO PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER NO BRASIL

Rogério Grimaldi Sampaio¹
Rubem de Oliveira Valente Neto²
Peter Batista Barros³

RESUMO

A fosfoetanolamina sintética é uma substância que começou a ser pesquisada nos anos 1980 pelo cientista da USP, Gilberto Chierice. Esse composto tem sido estudado no Brasil com a finalidade de tratamento de neoplasias em humanos. É fato que essa droga não possui autorização da Anvisa, responsável pela liberação de medicamentos no país. Produzida no Instituto de Química da USP, foi distribuída gratuitamente para pacientes com câncer, com objetivo de cura. No entanto, em 2014 a instituição proibiu a produção em suas dependências, por meio da portaria 1389/2014 que obrigou o cumprimento da legislação determinando o registro de substâncias experimentais antes da liberação à população. O apelo popular e os protestos dos pacientes fizeram com que a matéria atingisse destaque nas mídias, levando a lados opostos os políticos e a comunidade científica. Em 2015, o STF liberou o seu uso sem que a Anvisa atestasse a eficácia e segurança da droga. No ano seguinte, a Câmara e o Senado aprovaram o Projeto de Lei 3/2016, que previa a autorização do composto sem registro da Anvisa, que logo em seguida foi sancionada pela então presidente Dilma Rousseff. Em maio de 2016, o STF suspendeu a eficácia da lei considerando inconstitucional a distribuição da Fosfo-S sem estudos de eficácia. O Congresso e o Senado não devem decidir sobre ação normativa de competência da Anvisa. Nesse caso, a sociedade nutre esperanças das quais não se tem comprovação da eficácia. Importante, nesse contexto, que haja transparência, e não pré-julgamentos sem conhecimento apropriado.

Palavras-chave: Fosfoetanolamina Sintética. Câncer. Registro Anvisa. Responsabilidade Jurídica.

1 INTRODUÇÃO

Recentemente, uma discussão acerca do uso da fosfoetanolamina sintética (FOSFO-S) como medicamento no tratamento contra o câncer, tema do presente estudo, tem gerado grande expectativa em indivíduos portadores dessa patologia. A polêmica dos resultados obtidos pelos pesquisadores que produziram a Fosfo-S, chamada de “pílula do câncer”, tem suscitado o debate sobre a probabilidade de tratamento de alguns tipos de cânceres, com a consequente melhoria da saúde e

¹ Graduando em Direito, Faculdade Unifass, rogeriogrimaldi@hotmail.com

² Mestre em Família na Sociedade Contemporânea (Universidade Católica do Salvador), Faculdade Unifass, valente.rubem@gmail.com

³ Mestre em Administração Estratégica (Universidade Salvador), Faculdade Unifass, profpeterbarros@hotmail.com

qualidade de vida desses pacientes. A possibilidade de se ter acesso a um fármaco que se apresenta como auxiliar no tratamento de alguns tipos de neoplasias de forma eficiente e segura traz discussões a respeito do direito de tentar e, viver com dignidade.

Nos últimos anos, um dos assuntos mais ventilados no meio jurídico é a possibilidade de se obter esse tratamento pela via judicial, visto que se trata de uma substância experimental sem liberação e, conseqüentemente, sem registro junto ao Ministério da Saúde (MS). No Brasil, a comercialização de um composto ou substância para fins terapêuticos está atrelada à sua aprovação e registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com o fito de garantir o controle de qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento candidato a liberação para uso pela população alvo.

Nessa senda, este artigo pretende levantar o problema que discute quais as justificativas no âmbito jurídico e da clínica médica para o tratamento contra alguns tipos de neoplasias utilizando a fosfoetanolamina sintética, ainda que sem registro na Anvisa, considerando o papel do Estado em assegurar o princípio da dignidade da pessoa humana e da responsabilidade dos profissionais de saúde envolvidos na produção, distribuição e prescrição da substância.

Torna-se evidente a relevância desse tipo de estudo abordando o interesse no incentivo das discussões dos aspectos bioéticos e jurídicos. Além disso, é crescente a importância da necessidade de análise do Direito que envolve não somente o procedimento científico em si, como também a responsabilidade civil dos profissionais de saúde que atuam nessa área. Portanto, é mister uma avaliação crítica acerca de definições de posicionamentos, sopesando-se o equilíbrio entre o desenvolvimento científico para o tratamento com a Fosfo-S, os limites éticos e a dignidade humana no ordenamento jurídico brasileiro.

Para tanto, faz-se necessário o alcance do objetivo geral, qual seja, analisar os argumentos biológicos e jurídicos para o uso da Fosfo-S no tratamento contra o câncer – considerando-se a ausência de registro na Anvisa –, diante do papel do Estado brasileiro como garantidor da dignidade da pessoa humana e da responsabilidade dos profissionais de saúde no exercício da profissão. A fim de desempenhar essa meta, pretende-se cumprir os seguintes objetivos específicos:

a) analisar os supostos benefícios e as dúvidas existentes acerca do uso da fosfoetanolamina sintética no tratamento contra o câncer;

b) identificar os procedimentos regulatórios cabíveis para a análise e aprovação de uso de medicamentos pela Anvisa;

c) discutir o papel do Estado como garantidor da dignidade da pessoa humana no caso em tela;

d) investigar o cabimento de responsabilidade ética, civil e criminal quanto à prescrição não autorizada da fosfoetanolamina sintética por parte dos profissionais de saúde.

Este trabalho consiste em uma revisão da bibliografia doutrinária, jurisprudencial e análise de leis brasileiras relacionadas à ética no Biodireito e utilização de novas substâncias para tratamento de doenças. Tendo em vista a constante evolução tecnológica na área da pesquisa científica humana, fez-se necessária a busca de artigos com publicações recentes para discussão a respeito do tema. A escolha dos artigos foi feita por meio do banco de dados do Google Acadêmico, Lilacs, Pubmed e Scielo, além de sites jurídicos durante os meses de setembro de 2017 a junho de 2018.

Os termos de busca foram: fosfoetanolamina sintética; responsabilidade civil do profissional de saúde; limites éticos do tratamento do câncer em humanos; decisões para fosfoetanolamina; lei de biossegurança. Na base de dados PubMed, acrescentou-se, como filtro de artigos, aqueles cujo texto na íntegra estava disponível sem custos.

Como critérios de seleção dos artigos, foram excluídos aqueles que possuem custo e em idiomas além de português, espanhol e inglês. Foram incluídos os artigos que discorrem sobre os procedimentos de terapia e tratamento de cânceres humanos, principalmente aqueles que tinham correlação com responsabilidade civil dos profissionais de saúde envolvidos e que tratavam dos limites éticos associados à fosfoetanolamina. A pesquisa realizada nos bancos de dados considerou sua inclusão de acordo com seus resumos, estando eles disponíveis por meio do periódico da Coordenação de Aperfeiçoamento de Profissionais de Nível Superior (CAPES).

Ao final das pesquisas, foi analisado o total de 39 artigos que, pela análise dos resumos, se apresentavam como sendo de interesse para esse trabalho, porém, após análise mais criteriosa do seu conteúdo como um todo, quatro fugiram aos critérios de elegibilidade e não foram selecionados, restando, portanto, 35 artigos analisados.

Por fim, a compilação das informações obtidas foi realizada com base nas estatísticas dos resultados e na metodologia de cada estudo, adequando-os com o contexto e segmento dessa revisão sistemática.

2 FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA: CURA DO CÂNCER OU IMPRUDÊNCIA CIENTÍFICA

Desde o final da década de 1980, a forma sintética da substância Fosfo-S vem sendo produzida pelo professor Gilberto Orivaldo Chierice, pesquisador e químico do Instituto de Química de São Carlos (IQSC) da Universidade de São Paulo (USP). Candidata experimental a medicamento, essa substância vem sendo considerada – por alguns médicos e pesquisadores –, como um potencial composto eficaz para tratamento e cura de pacientes portadores de diferentes tipos de cânceres. Chierice (2016) descreve a ação da fosfoetanolamina como sendo:

[...] uma substância produzida pelo corpo humano e pode ter como função ser antitumoral, possuindo ação antiproliferativa e estimula a apoptose, que seria uma ‘morte celular programada’, ou seja, impede que o câncer se espalhe e produz a morte de suas células. É uma espécie de marcador, sinalizando para o corpo sobre as células cancerosas, deixando as mesmas mais visíveis para que o sistema imunológico do paciente possa combatê-la. [...] as células cancerosas são mortas e o tumor desaparece entre seis e oito meses de tratamento. [...] Mas é evidente que um caso é diferente do outro.

A Fosfo-S é o principal precursor envolvido na biossíntese da fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, fosfolipídios que compõem a membrana plasmática das células (ELLISON et al, 1987 apud FERREIRA et al, 2013, p. 2). Além de função estrutural da membrana, esses fosfolipídios atuam no mecanismo de sinalização celular, podendo induzir seus efeitos por estimulação direta do receptor de membrana ou a partir da geração de segundos mensageiros (EYSTER, 2007).

Ferreira e outros (2011) sugeriram que a Fosfo-S possui efeitos potentes em ampla variedade de linhagens celulares tumorais sólidas. Interessantemente, essa substância demonstrou ter efeitos anti proliferativos e pró-apoptóticos nas células de melanoma induzindo uma parada do ciclo celular em G₂/M com a perda de potencial mitocondrial e aumento da atividade da caspase-3, alterando o potencial elétrico mitocondrial e induzindo a liberação de várias proteínas pró-apoptóticas *in vitro* (FERREIRA et al, 2012, p. 96). Sugere-se que as células cancerígenas são marcadas pela Fosfo-S, sendo então reconhecidas por células especializadas do sistema imunológico induzindo-as a apoptose. Além disso, a Fosfo-S mostrou efeitos

antitumorais *in vivo* em alguns carcinomas e melanomas humanos. Outros resultados mostraram que o composto também inibe o crescimento de tumor e aumenta a vida útil de animais sem causar toxicidade hepática ou hematológica (FERREIRA et al, 2012, p. 106; LUNA et al, 2018, p. 3).

Por algum motivo ainda não muito bem explicado, as pesquisas clínicas envolvendo seres humanos foram encerradas e praticou-se, por parte dos médicos participantes do projeto, a distribuição informal e prescrição por cerca de duas décadas da Fosfo-S em cápsulas, chamada de “pílulas contra o câncer”, a uma quantidade estimada de 20 mil pacientes oncológicos, pela equipe do professor Chierice no Instituto de Química da USP de São Carlos, onde era produzida.

De fato, atualmente, não se tem evidência científica disponível de qualquer episódio em que esse composto tenha causado algum tipo de efeito colateral importante à saúde de quem o tenha utilizado como medicamento. Porém, é preciso considerar também que “não existem estudos sobre posologia ou farmacocinética da fosfoetanolamina sintética”, segundo a pesquisadora Natalia Pasternak Taschner, do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da USP (ORSI, 2017).

Em junho de 2014, foi editada a Portaria IQSC 1389/2014 pelo Instituto de Química da USP, ressaltando a obrigação de cumprimento da legislação federal que determina que quaisquer substâncias de caráter medicamentoso somente poder-se-iam ser sintetizadas e doadas aos pacientes a partir de apresentação da licença e registros legais expedidos pela Anvisa, o que, em tese, avaliza a qualidade, eficácia e segurança clínica do produto legalizado para consumo como medicamento (ORSI, 2017). Fato é que, até o momento o grupo liderado pelo pesquisador Chierice não apresentou os registros que libera a síntese da fosfoetanolamina para fins de tratamento das pessoas diagnosticadas com neoplasia. Portanto, a produção e distribuição dessa substância ferem a legislação federal, exceto nos mais de 1,3 mil episódios de ingresso de ações judiciais em que há mais de 800 casos de deferimento judicial de medida liminar para o fornecimento do medicamento.

A escassez de dados científicos e resultados que comprovem que a Fosfo-S parece ter efeito promissor como medicamento contra o câncer, aliado ao fato de que ainda não foram realizados no país consistentes testes de ensaios clínicos, leva à crença de que é fundamental a realização de avaliações éticas e de pesquisas, a fim de garantir a eficácia clínica e confiabilidade dos resultados relatados. Assim, as críticas contra o uso ilegal dessa substância são direcionadas principalmente à

necessidade e obrigatoriedade da submissão de medicamentos com a finalidade de registro na Anvisa a um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento. Esse dossiê é constituído de três etapas: os estudos de fase 1, que tem como meta verificar a segurança da utilização da substância testada em humanos; a fase 2, que analisa o efeito dose/resposta para recomendação da dose a ser empregada nas fases seguintes; e a fase 3, que têm como objetivo o estudo da eficácia e segurança da droga testada (ANVISA, 2017). A ausência do cumprimento da análise de uma dessas fases para o medicamento com finalidade de registro compromete a credibilidade e a segurança dos resultados obtidos nos ensaios.

Vale à pena lembrar que pesquisas científicas realizadas anteriormente, por exemplo, com a interleucina-2 (IL-2), apresentaram significativa taxa de resposta para regressão tumoral e inibição de metástases em camundongos, ou seja, supostamente eliminaria o câncer nesses modelos animais. Porém, em estudos clínicos de fase 1, 84% dos pacientes candidatos apresentaram nenhuma resposta ou alta toxicidade ao tratamento com a IL-2 (RODOLFO et al, 1990, p. 424).

Em outro estudo de pesquisa pré-clínica publicado em 2014, considerado como tendo melhor resultado para tratamento do câncer, utilizando inibidores de crescimento tumoral BRAF mutante, anticorpos anti-CTLA-4 e anticorpos anti-PD1 demonstrou eficácia de cerca de no máximo 50% (LA GRECA et al, 2014, p. 1116).

No caso da fosfoetanolamina sintética, por enquanto, existem somente relatos particulares da eficácia da droga, nunca foi avaliada rigorosamente e com os controles científicos adequados. Sendo assim, não há dados científicos robustos que corroboram a sua real eficácia para a terapêutica de pessoas com neoplasias. O protocolo que é adotado pelo MCTI (Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação) para avaliar a eficácia das drogas contra o câncer, é o mesmo seguido pelo *National Cancer Institute* (NCI) que faz parte do *National Institutes of Health* (NIH), o equivalente ao Ministério da Saúde, nos Estados Unidos. Os relatórios técnicos atuais do MCTI sugerem que os comprimidos possuem menor concentração de Fosfo-S do que o esperado e que apenas a monoetanolamina apresentou atividade citotóxica e antiproliferativa, embora existam evidências de ensaios pré-clínicos que o composto Fosfo-S tem atividade antitumoral efetiva em algumas linhagens celulares e modelos animais (FERREIRA et al, 2012; FERREIRA et al, 2013; LUNA et al, 2018). Os pesquisadores que defendem o uso da fosfoetanolamina sintética

como fármaco contra o câncer, argumentam que esses relatórios estão baseados em experimentos realizados com materiais e metodologias diferentes das que seu grupo utilizou para chegar às conclusões obtidas.

2.1 Procedimentos regulatórios para liberação da Fosfo-S

Contudo, o artigo 24 da Lei 6.360/76 prevê que: “estão isentos de registro, os medicamentos novos, destinados exclusivamente a uso experimental, sob controle médico [...]”, afastando a obrigatoriedade do seu registro no Ministério da Saúde (BRASIL, 1976). Assim mesmo, para que isso seja feito, o procedimento experimental deve ser realizado nas instalações das Universidades sob o acompanhamento de uma equipe de saúde multidisciplinar e com constante avaliação dos pacientes.

Do ponto de vista jurídico, é preciso levar em consideração alguns princípios resguardados pela Constituição Federal de 1988. Inicialmente, o Princípio da Segurança Jurídica com a organização de leis, normas, condutas e na coerência, confiança e fé pública depositada nas decisões do poder judiciário. Em seguida, o Princípio da Legalidade acolhendo a toda estrutura jurídica das normas legais e portarias referentes à pesquisa e registro de novos medicamentos.

Por outro lado, a própria Constituição Federal, além de direitos e garantias fundamentais da pessoa humana, assegura o direito à proteção à vida e à saúde como disposto no artigo 5º, caput. A proteção à saúde é um direito social fundamental indissociável do cotidiano do ser humano, e todos os demais fatos jurídicos que o acompanham. O direito à saúde, dentre outros, é dever do Estado, sem qualquer limitação ou restrição, como exposto em seus artigos 6º e 196, respectivamente.

Por este viés seria bastante sensato a garantia da aquisição da fosfoetanolamina sintética pelos cidadãos brasileiros. A Segunda Turma do Supremo Tribunal Federal (STF) ampara o entendimento de que:

O direito à saúde além de qualificar-se como direito fundamental que assiste a todas as pessoas representa consequência constitucional indissociável do direito à vida. O Poder Público, qualquer que seja a esfera institucional de sua atuação no plano da organização federativa brasileira, não pode mostrar-se indiferente ao problema da saúde da população, sob pena de incidir, ainda que por censurável omissão, em grave comportamento inconstitucional. (BRASIL, 2000).

Em março de 2016 a Câmara dos Deputados e o Senado Federal aprovaram o projeto de lei, que no mês seguinte, foi sancionada sem vetos pela presidente Dilma Roussef, por considerar de relevância pública. A Lei Ordinária Federal 13.269, autorizava o uso da Fosfo-S, em caráter excepcional, para pacientes diagnosticados com câncer. No dia 19 de maio do mesmo ano, por meio da ADI 5501 (Ação Direta de Inconstitucionalidade) proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB), o STF, sob relatoria do ministro Marco Aurélio, decidiu suspender provisoriamente a eficácia da referida lei, até o julgamento final da ação.

É no mínimo temerária – e potencialmente danosa – a liberação genérica do medicamento sem a realização dos estudos clínicos correspondentes, em razão da ausência, até o momento, de elementos técnicos assertivos da viabilidade da substância para o bem-estar do organismo humano. Salta aos olhos, portanto, a presença dos requisitos para o implemento da medida acauteladora.” (APESP, 2016)

O debate entre os ministros sustentou os principais argumentos contra e a favor da “pílula do câncer”. Foi argumentado que diante da ausência de testes da substância em seres humanos e de desconhecimento acerca da eficácia do medicamento e dos efeitos colaterais, sua liberação é incompatível com direitos constitucionais fundamentais como o direito à saúde (artigos 6º e 196), o direito à segurança e à vida (artigo 5º, caput), e o princípio da dignidade da pessoa humana (artigo 1º, inciso III). Sendo então, que ante a ausência do registro na Anvisa, a inadequação da autorização é presumida.

À época, os ministros Teori Zavascki, Cármen Lúcia e Luís Roberto Barroso, acompanhando o voto do relator, concluíram que a não realização de testes necessários para comprovar que o composto seja seguro e eficaz coloca em risco a saúde, o bem-estar e a vida das pessoas, “em clara afronta ao direito à saúde”, chamando atenção para o perigo inverso que poderia ser causado pela substância. Além do que, permitir ao parlamento legislar na área da farmacologia abre um precedente “extremamente perigoso”, que coloca em risco a própria saúde da população. O então presidente do STF, ministro Ricardo Lewandowski, destacou em seu voto:

Não me parece admissível que hoje o Estado – sobretudo no campo tão sensível que é o campo da saúde, que diz respeito à vida e à dignidade da pessoa – possa agir irracionalmente, levando em conta razões de ordem metafísica ou fundado em suposições que não tenham base em evidências científicas (BRASIL, 2016).

Os ministros Edson Fachin e Dias Toffoli, acompanhados pela ministra Rosa Weber, sugeriram em seus votos a liberação da Fofa-S apenas para pacientes em estado terminal, quando não houvesse outras opções eficazes, em prol de um mínimo de qualidade de vida, a fim de dar interpretação conforme a Constituição Federal ao artigo 2º da Lei 13.269/2016. Em seguida teve o mesmo entendimento o ministro Gilmar Mendes, que argumentou em seu voto:

Não vejo aqui, como plausível, o argumento da violação da reserva de iniciativa e nem a prerrogativa do Executivo para legislar sobre a matéria, tanto é que essa legislação toda que hoje disciplina o SUS pode ser alvo de alteração por parte do legislador ordinário, inclusive no que diz respeito à iniciativa BRASIL, 2016).

Essa recomendação direciona inevitavelmente a outra dificuldade, ou seja, determinar quais seriam os critérios para definir “estado terminal”. Nesse sentido, a falta de uma padronização precisa, poderia ainda ocasionar prescrições para pacientes com qualquer tipo de neoplasia comprovada por laudo médico e um simples Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado pelo paciente ou seu responsável legal.

Nesse mesmo sentido, outra adversidade diz respeito a discussões em relação à garantia ao acesso à saúde, como em alguns casos em que determinados pacientes com melhores condições de reivindicação teriam privilégios enquanto outros seriam prejudicados em seus direitos. Não se pode deixar de considerar também, que alguns pacientes têm se amparado em liminares de magistrados que contemplam a liberação da fosfoetanolamina sintética de forma automática, sem devida e cuidadosa análise crítica do caso concreto, o que acarreta participação mais ampla e intensa do Judiciário na concretização de valores. Além disso, a suspeita da conduta de prática de lobby por empresas químicas e farmacêuticas, que atuam no desenvolvimento de drogas anticâncer, junto a instituições regulamentadoras com intuito de integrar seus medicamentos àqueles fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por via judicial, emanando utilização de suas drogas por meio de demandas judiciais. Alguns autores criticam e debatem a respeito dos princípios éticos e morais valorados no direito, como o acesso igualitário e universal ao direito pleiteado nesses casos (VALENTE NETO, 2017).

Nos debates também foi mencionada a Resolução 38 da Anvisa, que aprova desde 2013 a regulamentação para condução dos programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Com isso, a Anvisa

pode liberar medicamentos em desenvolvimento para grupos restritos de pacientes, sob determinadas condições. Nos debates também foi mencionada a Resolução 38 da Anvisa, que aprova desde 2013 a regulamentação para condução dos programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Com isso, a Anvisa pode liberar medicamentos em desenvolvimento para grupos restritos de pacientes, sob determinadas condições. O Recurso Especial nº 1.657.156 versa sobre a obrigatoriedade do Poder Público em fornecer medicamentos que não estão disponibilizados na lista do SUS observando taxativamente os pré-requisitos de comprovação fundamentada por Laudo Médico do Sistema Único de Saúde de que a substância ativa é imperativa para o tratamento, hipossuficiência do paciente, e registro do medicamento na Anvisa.

Portanto, mesmo nessas condições, a liberação para o uso da fosfoetanolamina sintética para tratamento do câncer não seria adequada, pois, a própria Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) editou a Resolução Normativa no. 428 em 7 de novembro de 2017, elucidando que incide em tratamento experimental aquele que não possui as recomendações descritas no manual registrado na ANVISA, o chamado uso “off-label” do composto candidato a medicamento.

Nesse sentido, faz-se relevante destacar a ementa recentemente estabelecida pelo Supremo Tribunal de Justiça (STJ) no Recurso Especial (REsp) 1769557 CE 2018/0255560-0:

RECURSO ESPECIAL. AÇÃO DE OBRIGAÇÃO DE FAZER. PLANOS DE SAÚDE. NEGATIVA DE PRESTAÇÃO JURISDICIONAL. AFASTADA. NEGATIVA DE FORNECIMENTO DE MEDICAÇÃO SOB O FUNDAMENTO DE SE TRATAR DE TRATAMENTO EXPERIMENTAL. ILEGALIDADE DA RESOLUÇÃO NORMATIVA DA ANS. USO FORA DA BULA (OFF LABEL). INGERÊNCIA DA OPERADORA NA ATIVIDADE MÉDICA. IMPOSSIBILIDADE. ROL DE PROCEDIMENTOS ANS. EXEMPLIFICATIVO. MAJORAÇÃO DE HONORÁRIOS ADVOCATÍCIOS RECURSAIS. 1. Ação ajuizada em 06/08/14. Recurso especial interposto em 09/05/18 e concluso ao gabinete em 1º/10/18. 2. Ação de obrigação de fazer, ajuizada devido à negativa de fornecimento da medicação Rituximabe - MabThera para tratar idosa com anemia hemolítica autoimune, na qual se requer seja compelida a operadora de plano de saúde a fornecer o tratamento conforme prescrição médica. 3. O propósito recursal consiste em definir se a operadora de plano de saúde está autorizada a negar tratamento prescrito por médico, sob o fundamento de que sua utilização em favor do paciente está fora das indicações descritas na bula/manual registrado na ANVISA (uso off-label), ou porque não previsto no rol de procedimentos da ANS. 4. Ausentes os vícios do art. 1.022, do CPC/15, rejeitam-se os embargos de declaração. 5. A Lei 9.656/98 (Lei dos Planos de Saúde) estabelece que as operadoras de plano de saúde estão autorizadas a negar tratamento clínico ou cirúrgico experimental (art. 10, I). 6. A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) editou a Resolução Normativa 338/2013, vigente ao tempo da demanda, disciplinando que consiste em tratamento experimental aquele que não possui as indicações descritas na bula/manual registrado na ANVISA (uso off-label). 7. Quem decide se a situação concreta de enfermidade do

paciente está adequada ao tratamento conforme as indicações da bula/manual da ANVISA daquele específico remédio é o profissional médico. Autorizar que a operadora negue a cobertura de tratamento sob a justificativa de que a doença do paciente não está contida nas indicações da bula representa inegável ingerência na ciência médica, em odioso e inaceitável prejuízo do paciente enfermo. 8. O caráter experimental a que faz referência o art. 10, I, da Lei 9.656 diz respeito ao tratamento clínico ou cirúrgico incompatível com as normas de controle sanitário ou, ainda, aquele não reconhecido como eficaz pela comunidade científica. 9. A ingerência da operadora, além de não ter fundamento na Lei 9.656/98, consiste em ação iníqua e abusiva na relação contratual, e coloca concretamente o consumidor em desvantagem exagerada (art. 51, IV, do CDC). 10. O fato de o procedimento não constar do rol da ANS não afasta o dever de cobertura do plano de saúde, haja vista se tratar de rol meramente exemplificativo. Precedentes. 11. A recorrida, aos 78 anos de idade, foi diagnosticada com anemia hemolítica autoimune, em 1 mês teve queda de hemoglobina de 2 pontos, apresentou importante intolerância à corticoterapia e sensibilidade gastrointestinal a tornar recomendável superar os tratamentos infrutíferos por meio da utilização do medicamento Rituximabe - MabThera, conforme devidamente registrado por médico assistente. Configurada a abusividade da negativa de cobertura do tratamento. 12. Recurso especial conhecido e não provido, com majoração dos honorários advocatícios recursais. (STJ - REsp: 1769557 CE 2018/0255560-0, Relator: Ministra NANCY ANDRIGHI, Data de Julgamento: 13/11/2018, T3 - TERCEIRA TURMA, Data de Publicação: DJe 21/11/2018)

Cabe ressaltar que a Fosfo-S não se encaixa também nesse perfil de medicamento, pois a resolução expressa que “o medicamento a ser disponibilizado deverá ter pelo menos um estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído”. Como já mencionado anteriormente, a fase III é o teste clínico em pacientes com a doença, não sendo o caso em voga.

Assim, a eficácia da lei 13.269/16, que autoriza o uso da fosfoetanolamina sintética no Brasil, foi suspensa por seis votos a quatro, embora os ministros do STF tenham sido unânimes contra a lei em sua essência.

2.2 Controvérsias no papel do Estado como garantidor do princípio da dignidade da pessoa humana

Com a possibilidade da aplicação para a discussão do direito fundamental à saúde, tido não apenas como um estado biológico, mas como um direito social, suscita-se o debate entre a devida tutela assegurada pelo Estado para a distribuição da Fosfo-S e a garantia de meios que proporcionam o direito demandado de maneira individual. É importante lembrar o que ensina Jacob (2013, p. 250) em relação aos limites que de fato existem para o atendimento de todas os pleitos de acesso a um determinado direito, ou seja, que para o cumprimento das obrigações do Estado que foram estabelecidos na Constituição Federal, faz-se necessário que se tenha

recursos públicos suficientes para garanti-las e contemplar, ao mesmo tempo, equilibrar o sistema financeiro.

Conforme positivada na CF, a saúde, como um direito de todos e um dever do Estado, deve ser garantida por meios políticos, econômicos e sociais objetivando a redução de risco de doenças, como objeto desta análise - o câncer -, assim como proporcionar o acesso universal e igualitário às ações e serviços para proteção e recuperação do indivíduo, respeitando o princípio da dignidade da pessoa humana.

Imprescindível ainda, classificar os diversos dispositivos da Carta Magna que tratam desse direito, reservando uma seção no capítulo destinado à Seguridade Social. Em seu artigo 6º, a CF prevê a saúde como um direito social. Os artigos 23 e 24, XII tratam da competência comum e concorrente que a união, os estados, Distrito Federal e municípios possuem de assegurar a prestação à saúde e legislar sobre a defesa da mesma. Outro dispositivo legal reconhece que as ações e serviços de saúde são de relevância pública, cabendo ao poder público dispor, sobre sua regulamentação, fiscalização e controle (art. 197, CF). Entretanto, no art. 220, § 3º, inciso II, há previsão de possibilidade de, por lei federal, serem restringidas as práticas e serviços que possam ser nocivos à saúde.

Nesse ponto, fato é, que não está claro se a fosfoetanolamina sintética é eficaz contra neoplasias em humanos. Uma das principais preocupações a respeito da utilização indiscriminada dessa substância é que, mesmo não causando efeitos colaterais nos humanos, o seu uso por pacientes oncológicos pode levar ao abandono de tratamentos convencionais comprovadamente eficazes, prescritos pela medicina tradicional. Além disso, a autorização prevista na lei 13.269/16 poderia abrir precedente para que, no futuro, outros compostos sejam oferecidos à população sem que haja comprovação de segurança e eficiência.

Por outro lado, o princípio da reserva do possível assiste aquele que o Estado deve observar com parcimônia a distributividade dos recursos pelo Poder Público e, no contexto do que nos propomos a discutir, o mais importante, a necessidade e a eficácia do serviço, para que possa ser prestado em conformidade e com qualidade, cumprindo assim, o princípio da dignidade da pessoa humana (GUIO, 2016).

Ainda em relação à reserva do possível aplicada ao direito à saúde e lesão à economia, observa-se que, com previsão nos artigos 6º, e 196 a 200 da CF/88, pode-se entender que a prerrogativa ao acesso à saúde é reconhecida como direito fundamental para uma vida digna. Destarte, se encontrando em concordância com o

direito vigente, as leis internacionais e com a moralidade, ressaltando-se o Princípio do Mínimo Existencial, o Estado deve obrigatoriamente oferecer, segundo o artigo 5º. da CF/88, sem poder se escusar de sua obrigação, devendo se concentrar naquilo que é faticamente possível. Para alguns críticos, o Brasil pouco ou nada garante os direitos à população, então o referido princípio não teria como ser aplicado.

No Brasil, se justapõe com maior extensão, onde as reservas orçamentárias são de grande importância econômica. Ao se analisar se existe ou não recursos para arcar a prestação pretendida deve se proceder ao Princípio da Universalização, ou seja, não se deve avaliar se existem recursos apenas para saldar a prestação naquele momento, mas sim se há valores disponíveis para pagar para todos que estejam em idêntica situação sob pena de lesar o Princípio da Igualdade, numa análise mais ampla de justiça distributiva e multilateral. Não se deve conceder uma vantagem a um cidadão apenas por ingressar com uma ação judicial e a outras não, observando sempre o Princípio da Dignidade da Pessoa Humana e igualdade material, e não apenas fazendo política de assistencialismo.

Ao estabelecer uma abordagem democrática e ao mesmo tempo contraposta com o Poder Público adstrito no Constituição para liberação da Fosfo-S cria-se uma plausível tensão pelo fato de agir (ou omitir) podendo dessa forma vir a desrespeitar os Direitos Fundamentais do cidadão. A provocação do Judiciário nesse evento, torna-se, então, essencial para arbitrar essas divergências.

Não obstante, a judicialização da saúde, controla a eventual capacidade majoritária do Poder Executivo e Legislativo. Desta maneira, pretende preservar o direito adquirido das minorias, embora não tenha legitimidade representativa para promover Políticas Públicas, tendo em vista que não há pleito para que exerça o cargo, antepondo decisão sobre os demais Poderes, ambos eleitos através do sufrágio, representando o povo. Por outro lado, as decisões ativistas com interferência na esfera política podem ser legitimadas com base na ADPF no. 45, com três principais requisitos para a legitimidade constitucional de controle da intervenção do Poder Judiciário em tema de implementação de Políticas Públicas: natureza constitucional da Política Pública reclamada; existência da correlação entre a Política Pública e Direitos Fundamentais; e existência de injustificada omissão ou prestação deficiente por parte da administração pública. Deve-se observar, sobretudo, o que prevê o já citado artigo 6º. da CF/88 e dos Direitos Fundamentais

de 2ª. dimensão, além de considerar com bastante cautela os casos em que os juízes assumem responsabilidades que vão além de suas atribuições originais, e suscitar a discussão sobre a garantia da tripartição dos poderes. Sob essa perspectiva, o Judiciário invalida leis ou atos em prol do cumprimento dos direitos garantidos na Constituição Federal, reforçando a democracia.

A jurisprudência vem entendendo que o direito fundamental à saúde não pode ser relativizado com o argumento das críticas aqui já abordadas nos casos sobre fornecimento da Fosfo-S, reservando, assim, a máxima efetividade dos direitos fundamentais e a supremacia da Constituição Federal.

Nesse íterim, a doutrina pode ter duas interpretações contrárias, tendo um lado negativo, no sentido de que não é cabível a decisão de liberar o composto sob o argumento dos direitos sociais mínimos das pessoas, de preservação da saúde, e um caráter positivo, quanto a necessidade de prestação material mínima por parte do Estado a quem necessite (SOUZA, 2012, p.3998-3999).

Torna-se evidente que não foram obtidos dados conclusivos sobre a ação da Fosfo-S com estudos clínicos controlados em seres humanos, o composto não pode ser qualificado como medicamento e, portanto, não possui bula informando a dosagem, o intervalo de tempo a ser administrado, a biodisponibilidade, os efeitos colaterais, as contraindicações, dentre outros dados importantes.

Relata-se que cerca de 16 mil pacientes utilizaram a fosfoetanolamina sintética como medicamento para tratamento de câncer, sem nenhum tipo de custo, por décadas. Os compostos eram adquiridos na USP de São Carlos, mal armazenados em pequenos sacos transparentes com 60 cápsulas, sem bula, data de fabricação e validade. A USP publicou, em 2014, uma portaria proibindo a distribuição das cápsulas que só poderiam ser entregues sob ordem judicial.

Observa-se então, nesse caso, que não foi respeitada a exigência de que a entrega de medicamentos deve ser sempre feita de acordo com a prescrição, cabendo ao médico assumir a responsabilidade legal, profissional e ética pela indicação, pelo uso e efeitos colaterais – que, ainda não são conhecidos de forma irrefutável – e pelo acompanhamento dos participantes do estudo.

Em março de 2017, o Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP) cancelou o recrutamento de novos pacientes nos ensaios com a Fosfo-S em função da ausência de dados que comprovam a eficácia do composto no combate a neoplasias. No final de outubro do mesmo ano, o Icesp apresentou os resultados

dos estudos no 20º Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica, realizado no Rio de Janeiro. Os resultados demonstraram que, de um total de 73 indivíduos com tumores sólidos avançados tratados com a Fosfo-S em monoterapia, apenas 1 (1,37%) obteve resposta parcialmente eficaz.

2.3 Responsabilidade civil e criminal da prescrição não autorizada da fosfoetanolamina sintética.

Segundo Cavalieri Filho (2018), o modelo dualista de responsabilidade civil pode ser unificado em responsabilidade tradicional, disciplinada no artigo 159 do nosso Código Civil brasileiro (CC) e outras leis, e a responsabilidade nas relações de consumo, fundada no Código de Defesa do Consumidor (CDC), Lei 8.078 de 11 de setembro de 1990. No caso em tela, a responsabilidade do distribuidor da Fosfo-S enquadra-se na responsabilidade prevista no CDC em seu artigo 12, no qual dispõe que o produtor responde pela reparação dos danos causados aos consumidores, decorrentes de fórmula ou manipulação, independentemente da existência de culpa. Esse fato condiz, em última análise, com a preservação da idoneidade da segurança do produto, legitimamente esperada. Ademais, o artigo 10º do mesmo código tem a seguinte redação: “O fornecedor não poderá colocar no mercado de consumo produto ou serviço que sabe ou deveria saber apresentar alto grau de nocividade ou periculosidade à saúde ou segurança”, ainda que não haja uma relação contratual de compra e venda estabelecida entre o paciente portador do câncer e o pesquisador que o fornece. Aplicando à realidade do discutido nesse trabalho, quando o profissional de saúde assume o risco da transgressão do dever de alocar em circulação produtos sem a segurança legitimamente esperada, podendo ter como consequência a integridade física do paciente, é passível da obrigação de indenizar a vítima independentemente de culpa, como já mencionado, mesmo quando não exista relação contratual entre ambos. Com os preceitos de Cavalieri Filho admite-se ainda que o direito à informação está no rol dos direitos basilares do paciente, conforme artigo 6º, inciso III, do CDC, “informação adequada e clara sobre os diferentes produtos e serviços, bem como sobre os riscos que apresentam”, que compõem o alicerce no relacionamento do médico/paciente (CAVALIERI FILHO, 2018).

O Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido (TCLE) atende esses pré-requisitos estabelecidos acolhendo o princípio da boa-fé objetiva, que se

manifesta na colaboração, na integridade, na transparência, na honestidade e na confiança que necessita haver na relação do médico com seus pacientes, fato que não pode ser observado no caso da distribuição da Fosfo-S aos pacientes portadores de neoplasias malignas que pretendiam fazer uso da substância.

Deduz-se que a responsabilidade civil do profissional de saúde está vinculada à conduta do agente, sendo que o encargo jurídico se dará quando houver prejuízo à sociedade ou ao indivíduo específico, situações nas quais o agente lesado procurará por meio do Direito Civil a reparação do dano nos termos dos artigos 927 e 944 do Código Civil de 2002 (DINIZ, 2009, p.207). Nesses casos, reparar o paciente supõe retornar ao seu *status quo ante*, ou seja, restabelecer o estado em que se encontrava o portador da neoplasia anteriormente a conduta, além da possibilidade de o reparo ser de caráter indenizatório monetário. Reverter uma conduta prejudicial quando se trata de substância candidata a medicamento e que ainda não foi liberada para comercialização pela Anvisa, nem sempre será possível, inclusive pela falta de dados científicos do que essa substância poderá causar em quem a utiliza como se medicamento fosse.

Ademais, há ainda no caso aqui discutido, a perda de uma chance de cura ou de sobrevivência, diminuindo a probabilidade de o paciente obter alguma vantagem na utilização do tratamento convencional, com eficácia e segurança já comprovada pela ciência. O que existe, de fato, é a incerteza quanto à extensão dos prejuízos provenientes do uso do composto, estabelecendo um liame causal entre o fato e o provável dano final. No caso concreto, não se pode deixar de considerar que a falha no tratamento pode privar o portador de câncer de uma chance de cura, qualidade de vida ou até de sobrevida. A indenização, por sua vez, deve reparar a chance perdida, e não o dano final.

Considera-se aqui, a perda da oportunidade de obter uma vantagem e não a perda da própria vantagem. Ou seja, o fato que determina a obrigação de reparar é a perda de uma chance de resultado favorável no tratamento. Como bem pontua Cavalieri (2018) “o que se perde é a chance de cura e não a continuidade de vida.”

Em resumo, a questão que deve se propor a resolver está em função do nexo causal entre a ação de distribuição da Fosfo-S e o resultado nocivo que resulta na perda da chance de sobrevivência ou cura do paciente que faz uso do composto.

A responsabilidade civil está subdividida em responsabilidade civil contratual, fundamentada nos artigos 389 a 391 do CC; e responsabilidade civil extracontratual,

conforme prevê os artigos 186 e seguinte do mesmo dispositivo, que regulamenta sobre o ato ilícito (Tartuce, 2011, p.394). Nos casos dos profissionais de saúde que atuaram na produção, distribuição, divulgação ou prescrição da Fosfo-S para pacientes em tratamento convencional ou não, para existir o dever de indenizar é imprescindível evidenciar os pré-requisitos obrigatórios da responsabilidade civil, quais sejam, a conduta, o nexo de causalidade e o dano, o que caracteriza a responsabilidade objetiva. No que se refere à responsabilidade civil subjetiva, distingue-se dessa pela presença da culpa em qualquer das suas modalidades, ou seja, mediante negligência, imprudência ou imperícia.

A saúde pública é um bem jurídico tutelado pelo Estado. As condutas que ofendam este bem estão pré-estabelecidas no Código Penal brasileiro (CP). No direito brasileiro o charlatanismo está aventado no capítulo III - dos Crimes contra a saúde pública – e tem como conduta “inculcar ou anunciar cura por meio secreto ou infalível”, tipificado no código penal brasileiro em seu artigo 283, com objetivo doloso. A pena para esse tipo penal é de detenção, de três meses a um ano, e multa. O artigo seguinte deste mesmo capítulo, prevê que exercer o curandeirismo prescrevendo, ministrando ou aplicando, habitualmente, qualquer substância (art. 284, I, CP) também é considerado crime, com pena de detenção, de seis meses a dois anos (BRASIL, 1940). Ademais o Código de Ética Médica – a partir da Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM, 1988) n. 1.246, de 08 de janeiro de 1988) dispõe no artigo 124 que é vedado ao médico “usar experimentalmente qualquer tipo de terapêutica, ainda não liberada para uso no País, sem a devida autorização dos órgãos competentes [...]”.

De fato, em março de 2016, a Procuradoria Geral da USP ofereceu uma representação criminal contra o pesquisador responsável pelo projeto da síntese da fosfoetanolamina, que precisou comparecer à Delegacia Seccional de São Carlos para responder a um Inquérito Policial que corre na Justiça Criminal de São Carlos sob a acusação de charlatanismo, curandeirismo e por expor a vida ou a saúde de outrem a perigo direto iminente, previstos como crimes nos artigos 283, 284 e 132 do Código Penal, respectivamente. Além do professor Chierice, foram também denunciados o pesquisador Salvador Claro Neto e o diretor do Instituto de Química, Germano Tremiliosi Filho. No final do mesmo ano, a 3ª Vara Criminal da Comarca de São Carlos (SP) arquivou processo que corria em segredo de Justiça no qual a

Reitoria da universidade havia denunciado à polícia e ao Ministério Público os envolvidos, pela prática dos crimes descritos.

Em 23 de junho de 2015, o representante comercial Carlos Kennedy Witthoefft foi preso em flagrante pelo crime hediondo de falsificação de medicamentos, técnica ensinada pelo próprio pesquisador Chierice, numa pequena cidade do interior de Santa Catarina. Esse tipo penal está cominado ao artigo 273 do Código Penal, com previsão de 10 a 15 anos de reclusão e multa. O representante permaneceu dezessete dias em reclusão, porém, atualmente responde ao processo em liberdade, após impetração de habeas corpus e pagamento ao correspondente a dez salários mínimos de fiança.

3 CONCLUSÃO

No caso em voga, fica evidente o quanto o apelo social criado ao em torno da substância teve influência direta sob a classe política brasileira. Essa situação estabeleceu uma polarização de opiniões entre alguns políticos - tal como representado pela Presidência da República e pelo Congresso Nacional -, e a quase totalidade da comunidade científica brasileira. Especialmente, quando se trata de casos como o da liberação da fosfoetanolamina sintética para tratamento de uma doença tão estigmatizada como é o câncer. Mesmo sem a autorização do órgão responsável, criado exatamente com a finalidade institucional de promover a proteção da saúde da população, e com a chancela do poder público, ocorre uma clara interferência política nesses tipos de decisões no Brasil. Estranhamente, uma instituição composta por profissionais aptos a desempenhar suas funções de promover a saúde, tem sua autonomia comprometida, além de ser desqualificado por decisões políticas e não técnicas em suas respectivas áreas de atuação.

Parece inequívoco o fato de que o Congresso e o Senado não devam decidir sobre ação normativa de competência da Anvisa. No caso da fosfoetanolamina sintética, a sociedade acaba alimentando esperanças das quais não se tem provas efetivas da eficácia do candidato à medicamento. Em certas situações, observa-se um ativismo judicial, ou seja, uma tendência de julgar a favor ou contra determinada demanda a depender do apelo social, com respaldo constitucional dos Direitos Fundamentais na interpretação extensiva ao que está previsto na CF ou lei específica. Importante nesse contexto é que haja transparência, e não pré-julgamento, muitas vezes até sem o conhecimento de causa.

Em outras palavras, acertada a decisão dos Ministros Edson Fachin, Dias Toffoli e Rosa Weber diante do caso concreto, de que a Fosfo-S fosse indicada apenas para pacientes que já passaram por todos os tratamentos convencionais oferecidos pela medicina tradicional e não obtiveram sucesso, e para aqueles que não tenham mais opção que não seja o tratamento paliativo, em prol de um mínimo de qualidade de vida.

O dever do Estado de fornecer medicamentos à população, contrapõe-se a responsabilidade constitucional de cuidar da segurança e garantir a qualidade dos produtos em circulação. O Congresso Nacional, ao autorizar o uso da Fosfo-S sem o crivo da viabilidade sanitária pela Anvisa, ofende o dever constitucional de tutela da saúde da população, representando manifesta intervenção na ciência médica, em desprezível e inaceitável dano ao paciente portador de câncer. Além do que, o caráter experimental do composto faz reverência ao tratamento clínico incompatível com os preceitos de controle de Saúde Pública e, ainda, não reconhecido como eficaz pela comunidade científica.

Portanto, tendo em vista a importância da garantia à saúde e à vida como pressupostos do princípio da dignidade da pessoa humana, além de vários dispositivos legais de garantia, não seria prudente nem razoável se falar em precedentes negativos em situações que o judiciário determinasse o direito adquirido dos indivíduos ao acesso ao composto, contudo, em observância aos critérios pré-estabelecidos e as decisões dos órgãos competentes para tal função.

Cabe ao Poder Público, nas ações individuais em que for demandado, autorizar a distribuição de substâncias químicas segundo protocolos cientificamente validados, não devendo frustrar o gravemente enfermo adotando curandeirismo, magia ou futurologia, único argumento compatível com o princípio da dignidade da pessoa humana, insculpido no artigo 1º, Inciso III, da Constituição Federal, classificado como fundamento de nosso Estado Democrático de Direito.

Assim sendo, o judiciário e os movimentos sociais por meio de políticas públicas devem incentivar de forma incisiva a progressividade do alcance do direito à saúde no sentido “*lato sensu*”, não permitindo o seu retrocesso, o que caracterizaria violação não apenas à Constituição Federal, mas a normas internacionais (VALENTE NETO, 2017).

REFERÊNCIAS

- AIDAR, Bruna. Fosfoetanolamina: Médicos têm “pé atrás” com a pílula do câncer. **Jornal Opção**. ed. 2126. 2 de abr. 2016. Disponível em: <<https://www.jornalopcao.com.br/reportagens/medicos-tem-pe-atras-com-pilula-do-cancer-62621/>>. Acesso em: 9 abr. 2018.
- APESP. STF suspende eficácia da lei que autoriza uso da fosfoetanolamina. 20 mai. 2016. Disponível em: <https://www.apesp.org.br/wp-content/uploads/2015/07/newletter20-05-16.html>>. Acesso em: 9 abr. 2018.
- BARROSO, Luís Roberto. **Judicialização, ativismo judicial e legitimidade democrática**. Revista de Direito do Estado, Rio de Janeiro, n. 13, p. 71-91, jan/mar 2009. Disponível em: <<http://www.oab.org.br/editora/revista/users/revista/1235066670174218181901.pdf>>. Acesso em 15 jun. 2018.
- BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília, DF, 05 out. 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm>. Acesso em: 12 fev. 2018.
- _____. Código Penal. Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940. **Vade mecum**. São Paulo: Saraiva, 2016.
- _____. Lei no. 13.269, de 13 de abril de 2016. Autoriza o uso da fosfoetanolamina sintética por pacientes diagnosticados com neoplasia maligna. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 14 abr. 2016, Seção 1. p. 1. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2016/lei-13269-13-abril-2016-782885-norma-pl.html>>. Acesso em: 24 jan. 2018.
- _____. Lei no. 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 24 set. 1976, p. 12647. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33864/284972/lei_6360.pdf/5330c06d-1c17-4e1e-8d21-d7e3db4d3ce4>. Acesso em: 16 abr. 2018.
- _____. **Manual para Submissão de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e Dossiê Específico de Ensaio Clínico / Brasília**. Anvisa 2017. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492465/Manual+para+Submissao+de+Dossiê+de+Desenvolvimento+Clínico+de+Medicamento+\(DDCM\)+e+Dossiê+Específico+de+Ensaio+Clínico/29e9c5b1-2942-4bb9-a4dd-4fccc6fccda3](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492465/Manual+para+Submissao+de+Dossiê+de+Desenvolvimento+Clínico+de+Medicamento+(DDCM)+e+Dossiê+Específico+de+Ensaio+Clínico/29e9c5b1-2942-4bb9-a4dd-4fccc6fccda3)>. Acesso em: 22 mar. 2018.
- _____. Resolução da Diretoria Colegiada ANVISA/MS - RDC Nº 09, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil** nº 41, Brasília, DF, 3 de mar. 2015. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_.pdf/843a88bd-3381-489e-8711-aca256cb4360>. Acesso em: 3 jun. 2018.

- _____. Superior Tribunal de Justiça. RECURSO ESPECIAL: REsp 1769557 CE 2018/0255560-0, Relator: Ministra NANCY ANDRIGHI, Data de Julgamento: 13/11/2018, T3 - TERCEIRA TURMA, Data de Publicação: DJe 21/11/2018. **JusBrasil**, 2018. Disponível em: <<https://stj.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/652022946/recurso-especial-resp-1769557-ce-2018-0255560-0/certidao-de-julgamento-652023000>>. Acesso em: 14 dez. 2018.

- _____. Supremo Tribunal Federal. Recurso Extraordinário 271.286. Relator Ministro Celso de Mello, Brasília, 12 de setembro de 2000. Disponível em: <<http://www.stf.jus.br/portal/jurisprudencia/visualizarEmenta.asp?s1=000103463&base=baseAcordaos>>. Acesso em: 5 jun. 2018.

- _____. MEDIDA CAUTELAR NA AÇÃO DIRETA DE INCONSTITUCIONALIDADE 5.501 DISTRITO FEDERAL. Relator Ministro Marco Aurélio, Brasília, DF, 19 mai. 2016. Disponível em: <<http://www.stf.jus.br/arquivo/cms/noticiaNoticiaStf/anexo/adi5501MMA.pdf>>. Acesso em: 5 jun. 2018.

- CAVALIERI FILHO, Sergio. **Programa de Responsabilidade Civil**, 13ª edição. 2018. Disponível em: <<https://online.vitalsource.com/#!/books/9788597018783/>>.

- CHIERICE, Gilberto Orivaldo. USP denuncia pesquisador que criou a 'pílula do câncer' por curandeirismo. **Portal G1**, Rio de Janeiro, 30 mar. 2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/2016/03/usp-denuncia-pesquisador-que-criou-pilula-do-cancer-por-curandeirismo.html>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

- DINIZ, Maria Helena. **Curso de Direito Civil Brasileiro. Responsabilidade Civil**.V.7, ed. 23ª reformulada, Saraiva, São Paulo, 2009.

- EYSTER K.M. The membrane and lipids as integral participants in signal transduction: lipid signal transduction for the non-lipid biochemist. **Adv Physiol Educ**, 31: 5–16, 2007.

- FERREIRA, A. K.; FREITAS, V. M.; LEVY, D.; RUIZ, J. M.; BYDLOWSKI, S. P.; RICI, R. E. G.; FILHO, O. M.; CHIERICE, G. O.; MARIA, D. A. Anti-Angiogenic and Anti-Metastatic Activity of Synthetic Phosphoethanolamine. **Plos One**, 3: 3-8, 2013.

- FERREIRA, A. K.; MENEGUELO, R.; PEREIRA, A.; FILHO, O. M.; CHIERICE, G. O.; MARIA, D. A. Anticancer Effects of Synthetic Phosphoethanolamine on Ehrlich Ascites Tumor: An Experimental Study. **Anticancer Research**, 32: 95-104, 2012.

- GUIO, Priscila Zuchi. **Direito à saúde x reserva do possível. A tutela jurisdicional dos medicamentos**. Jus livraria: 2016.

- JACOB, Cesar Augusto Alckmim. **A “reserva do possível”**: obrigação de previsão orçamentária e de aplicação da verba. Rio de Janeiro: Forense, 2013.
- LA GRECA, M.; GRASSO, G.; ANTONELLI, G.; RUSSO, A. E.; BARTOLOTTA, S.; D'ANGELO, A.; VITALE, F. V.; FERRAÙ, F. Neoadjuvant therapy for locally advanced melanoma: new strategies with targeted therapies. **OncoTargets and Therapy**, Jun 19;7:1115-21, 2014.
- LUNA, A. C. L.; SARAIVA, G. K. V.; CHIERICE, G. O.; HESSE, H.; MARIA, D. A. Antiproliferative and proapoptotic effects of DODAC/synthetic phosphoethanolamine on hepatocellular carcinoma cells. **BMC Pharmacology & Toxicology**, v. 19, p. 1-14, 2018.
- ORSI, Carlos. Fosfoetanolamina, o “caso que envergonhou a ciência brasileira”: Como o populismo aliado à ignorância científica produziu um dos piores momentos da ciência nacional em décadas. **Gazeta do Povo**, Curitiba, 1 jun. 2017. Disponível em: < <http://www.gazetadopovo.com.br/ideias/fosfoetanolamina-ocaso-que-envergonhou-a-ciencia-brasileira-d5wnxh6h28oop2z9b3xsg6v3w>>. Acesso em: 18 mar. 2018.
- RODOLFO, M.; SALVI, C.; BASSI, C.; SENSI, M.; PARMIANI, G. Adoptive immunotherapeutic treatments with interleukin 2 and lymphocytes in a mouse colonic adenocarcinoma model. **Ann Ist Super Sanita**, 26(3-4):423-32, 1990.
- TARTUCE, Flávio. **Manual de Direito Civil**: volume único. Rio de Janeiro: Forense; São Paulo: Método, 2011.
- VALENTE NETO, Rubem de Oliveira. O direito à saúde e sua tutela jurisdicional. In: MEIRELES, Edilton. **Trabalho, família e direito. Coleção estudos sobre família**. Curitiba: Ed. CRV.v.3. cap. 14., 2017. p. 243.