



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

**PROCESSO-CONSULTA CFM nº 27/2018 – PARECER CFM nº 5/2019**

<b>INTERESSADO:</b>	Sr. I.N.
<b>ASSUNTO:</b>	Uso do álcool perílico no tratamento de doente acima de 70 anos com glioblastoma multiforme.
<b>RELATOR:</b>	Cons. Hideraldo Luís Souza Cabeça

**EMENTA:** Há falta de evidências científicas quanto à eficácia do uso do álcool perílico em pacientes acima de 70 anos com diagnóstico de glioblastoma. Deste modo, o tratamento deve ser considerado procedimento experimental.

**DA CONSULTA**

O consulente solicita ao Conselho Federal de Medicina (CFM):  
“Quais são os resultados do uso do álcool perílico no tratamento de doentes acima de 70 anos com glioblastoma multiforme?”  
Apresenta justificativa nos termos seguintes: “Pesquisando tratamentos eficazes para familiares”.

**I – ASPECTOS CIENTÍFICOS**

O álcool perílico (4-isopropenil-ciclohexenecarbinol) é um membro da família dos monoterpenos, substâncias que estão naturalmente presentes em várias frutas e vegetais, sendo responsáveis pelo seu aroma. Admite-se que o álcool perílico seja citotóxico para uma grande variedade de células cancerígenas tanto *in vitro* como *in vivo*, e trabalhos clínicos de Fase I<sup>1,2</sup> apontam para a sua utilidade em seres humanos.

Os monoterpenos são os principais componentes do óleo da casca de frutas cítricas (p.ex. laranja), e quando usados como substrato de biotransformação pelo fungo *Fusarium verticillioides* fornecem um derivado hidroxilado que corresponde ao álcool perílico.<sup>3</sup>

No mecanismo de ação, considera-se que o álcool perílico tenha propriedades importantes na regulação do ciclo celular inibindo a carcinogênese, suprimindo a



CFM  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

proliferação celular, aumentando a apoptose tumoral e induzindo diferenciação das células malignas *in vitro* e *in vivo*, provocando a regressão de vários tipos de tumores, comprovadamente, em animais de experimentação.<sup>4-10</sup>

O efeito anticarcinogênico dos monoterpenos se deve às alterações metabólicas e moleculares impostas às células malignas, por meio de:

1. Ativação da sinalização do *Transforming Growth Factor beta* (TGF-beta). Considerado o principal mecanismo de ação antitumoral do álcool perílico.<sup>4,9,11,12</sup> A ativação do TGF-beta dispara sinal de transdução que acarreta a parada do ciclo celular em G1 e apoptose.
2. Supressão das pequenas proteínas G como os oncogenes **RAS**. As proteínas G transformam células benignas em malignas. Sua atividade oncogênica requer que tais proteínas sofram isoprenilação pós-translacional.<sup>4,5,13-15</sup> Nos referidos trabalhos, o álcool perílico inibiu esta isoprenilação.
3. Diminuição da produção de ATP via fosforilação oxidativa mitocondrial. Mecanismo bem conhecido que promove a diferenciação das células malignas e faz cessar a proliferação celular.<sup>4,9,10,11,16</sup>

Fonseca,<sup>9</sup> em sua dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), descreve o efeito do tratamento *in vitro* e *in vivo* do monoterpeno álcool perílico no crescimento e controle da expressão gênica no glioma de alto grau. Nesse estudo, o autor descreveu que o álcool perílico teve efeito inibindo o crescimento de células tumorais de origem no sistema nervoso.

Inicialmente, na década de 1990, em ensaio de Fase II, o álcool perílico era administrado pela via oral e causava transtorno no metabolismo, além de também provocar efeitos adversos, como náuseas e um quadro de dislipidemia devido à sua metabolização hepática.<sup>17</sup>

Em nosso meio, os pesquisadores Clóvis Orlando Pereira da Fonseca e Thereza Quirico-Santos foram os pioneiros em desenvolver a utilização do álcool perílico por via inalatória, eliminando os efeitos colaterais da administração via oral. Por essa via, o acesso ao sistema nervoso ocorre pela mucosa olfatória ativando o sistema imune.

Desde então são vários os trabalhos, em séries menores, publicados pelos autores<sup>9,15,17-19</sup> até o desenvolvimento do ensaio clínico de Fase II, prospectivo, em



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

coorte, que inclui 198 pacientes com diagnóstico de gliomas e seguimento por quatro anos.<sup>20</sup> Os pacientes foram estratificados em quatro grupos: astrocitoma grau II (19 casos considerados de baixo grau de malignidade e não tratados com quimio ou radioterapia);<sup>21</sup> astrocitoma grau III (n=26); glioblastoma primário (n=154); e glioblastoma secundário. Os resultados demonstraram maior taxa de sobrevivência, principalmente para o glioblastoma secundário (oriundo de astrocitoma), apresentando índice de 63% em dois anos, e o glioblastoma primário localizado profundamente. Os autores consideram o regime de quimioterapia e radioterapia utilizados atualmente insuficientes para manter concentração efetiva no tecido cerebral por tempo mais prolongado.<sup>20,21</sup>

## **II – MECANISMO DE AÇÃO PROPOSTO NOS GLIOMAS**

Sabidamente, os gliomas malignos tendem à recidiva em curto intervalo de tempo devido à resistência das células tumorais às terapias convencionais adjuvantes: radioterapia (RT) e quimioterapia (QT). O dano ao DNA por administração sequencial dessas modalidades terapêuticas às células de gliomas pode ativar vias de sinalização da RAS, via receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), contribuindo para resistência à indução de apoptose. A inibição da RAS e/ou do EGFR pelo álcool perílico induz à apoptose das células de gliomas tratadas. Esses achados sugerem que a estratégia visando a inativação dessas vias de sinalização pode ser crucial para a eficácia de modalidades terapêuticas combinadas no tratamento dos gliomas.<sup>18-21</sup>

O álcool perílico apresentou efeitos antitumorais em uma variedade de modelos experimentais e possui efeitos antiangiogênicos e pró-apoptóticos, interferindo nas vias de sinalização mediadas pelo oncogene RAS.<sup>4,5,13-15</sup>

Devido à sua ação promissora na inibição do crescimento de diferentes tipos de tumores, além de apresentar baixa toxicidade, o álcool perílico vem sendo testado em ensaios clínicos de Fase I e II em diversos tumores refratários ao tratamento padrão.<sup>4,8,9,11,12,15,17,18,22</sup>

## **III – MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

O protocolo de administração do álcool perílico pela via inalatória leva em consideração o ciclo celular de proliferação das células tumorais que ocorre entre 6 e 8



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

horas. Deste modo, a inalação é feita quatro vezes ao dia com duração de 15 minutos cada.

Saliente-se que, apesar dos bons resultados preliminares obtidos, os pesquisadores afirmam ser necessária a manutenção da quimioterapia e/ou radioterapia convencional, como métodos associados, para a obtenção de eficácia no tratamento dos gliomas malignos.<sup>17-21</sup>

#### **IV – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO TRATAMENTO DE GLIOMAS**

De acordo com Fonseca et al.,<sup>20-21</sup> os pacientes devem:

- ser maiores de 18 anos de idade;
- apresentar glioma recorrente, que tenha sido submetido a tratamento cirúrgico, com ressecção ou biopsia, e tratamentos adjuvantes, radio e quimioterapia multimodal específica para glioblastoma;
- ter sido submetido a exame de imagem por ressonância magnética contrastada;
- apresentar índice de Karnofsky maior ou igual a 70%;
- apresentar hemograma adequado;
- ter ritmo cardíaco regular e estável;
- não apresentar sinais clínicos de insuficiência cardíaca ou angina instável.

#### **V – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NO TRATAMENTO DE GLIOMAS<sup>20,21</sup>**

- Gravidez;
- doença hematológica;
- ocorrência de crises epiléticas durante o tratamento com álcool perílico;
- doença infecciosa ou inflamatória concomitante;
- evento cerebrovascular agudo isquêmico ou hemorrágico.

#### **VI – COMPLICAÇÕES**

Não foram observados efeitos colaterais sistêmicos.



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

As principais complicações relacionadas à inalação do álcool perílico e relatadas na literatura são relacionadas aos locais de aplicação:

- dolorimento na cavidade nasal;
- raramente sangramento nasal.

## **VII – COMENTÁRIOS FINAIS**

- Apesar dos estudos de Fase I e II e resultados preliminares considerados promissores, há falta, até o momento, de ensaio clínico de Fase III.
- O medicamento e a tecnologia inalatória não possuem registro na Anvisa.
- Sabe-se que são várias as vias de sinalização que atuam tanto em nível intracelular quanto em membrana e no extracelular na transformação e crescimento das células tumorais.

## **VIII – RESPOSTA AO CONSULENTE**

No momento, há falta de evidências quanto à eficácia do uso do álcool perílico em pacientes acima de 70 anos com diagnóstico de glioblastoma.

Deste modo, o tratamento deve ser considerado procedimento experimental.

Este é o parecer, S.M.J.

Brasília-DF, 15 de fevereiro de 2019.

**HIDERALDO LUÍS SOUZA CABEÇA**

Conselheiro-relator



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

## IX – REFERÊNCIAS

1. Ripple GH, Gould MN, Arzoomanian RZ, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of perillyl alcohol administered four times a day. *Clin Cancer Res.* 2000;6:390-6.
2. Hudes GR, Szarka CE, Adams A, et al. Phase 1 pharmacokinetic trial of perillyl alcohol (NSC 641066) in patients with refractory solid malignancies. *Clin Cancer Res.* 2000;6:3071-80.
3. Oliveira BH, Strapasson RA. Biotransformation of the monoterpene, limonene, by fusarium verticillioides. *Arch Biol Technol.* 2000;43(1):11-4.
4. Crowell PL, Ren Z, Lin S, et al. Structure activity relationships among monoterpene inhibitors of protein isoprenylation and cell proliferation. *Biochem Pharmacol.* 1994;47:1405-15.
5. Ren Z, Gould MN. Modulation of small G protein isoprenylation by anticancer monoterpenes in situ mammary gland epithelial cells. *Carcinogenesis.* 1998;19:827-32.
6. Shin MB, Perman SM, Jenkins G, et al. Perillyl alcohol selectively induces G0/G1 arrest and apoptosis in Bcr/Abl transformed myeloid cell lines. *Leukemia.* 1999;13:1581-91.
7. Wei X, Si MS, Imagawa DK, et al. Perillyl alcohol inhibits TCR-mediated CA 2+ signaling, alters cell shape and motility, and induces apoptosis in T lymphocytes. *Cell Immunol.* 2000;201:6-13.
8. Clerk SS, Perman SM, Sahin MB, et al. Antileukemia activity of perillyl alcohol (POH): uncoupling apoptosis from G0/G1 arrest suggests that the primary effect of POH on Bcr/Abl transformed cells is to induce growth arrest. *Leukemia.* 2002;16:213-22.
9. Fonseca COP. Efeitos in vivo e in vitro do monoterpene álcool perílico no crescimento e controle da expressão gênica no glioma de alto grau [dissertação]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2003.
10. Felipe J Jr. O álcool perílico e as limoninas são agentes anti-câncer: diminuem a proliferação celular, aumentam a apoptose, diminuem a neoangiogênese tumoral e induzem a diferenciação celular. Parte 1. Associação Brasileira de Medicina Biomolecular e Nutrigenômica [Internet]. Biblioteca: Câncer; 8 ago. 2005 [acesso 15 fev. 2019] (Texto 440). Disponível: [www.medicinacomplementar.com.br/biblioteca/pdfs/Cancer/ca-0366.pdf](http://www.medicinacomplementar.com.br/biblioteca/pdfs/Cancer/ca-0366.pdf)
11. Belanger JT. Perillyl alcohol: applications in oncology. *Atem Med Rer.* 1998;3(6):448-57.
12. Ariazi EA, Satomi Y, Ellis MJ, et al. Activation of the transforming growth factor b signaling pathway and induction of cytostasis and apoptosis in mammary carcinomas treated with the anticancer agent perillyl alcohol. *Cancer Res.* 1999;59:1917-28.
13. Kato K, Cox AD, Hisaka MM, et al. Isoprenoid addition to RAS protein is the critical modification for its membrane association and transforming activity. *Proc Natl Acad Sci.* 1992;89:6403-7.
14. Kranenburg O. The KRAS oncogene: past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1756:81-2.



CFM  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

15. Fonseca CO, Linden R, Futuro D, et al. Ras pathway activation in gliomas: a strategic target for intranasal administration of perillyl alcohol. *Arch Immunol Ther Exp.* 2008;56:267-76.
16. Maertens O, Cichowski K. An expanding role for RAS GTPase activating proteins (RÅS GAPs) in cancer. *Adv Biol Regui.* 2014;55:1-14.
17. Fonseca COP. Preliminary studies of perylil alcohol intranasal administration in adults with recurrent malignant gliomas. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(3-B):925.
18. Fonseca CO, Schwartzmann G, Fischer J, et al. Preliminary results from a phase I/II study of perillyl alcohol intranasal administration in adults with recurrent malignant gliomas. *Surg Neurol.* 2008;70(3):259-66.
19. Fonseca CO, Simão M, Lins IR, et al. Efficacy of monoterpene perillyl alcohol upon survival rate of patients with recurrent glioblastoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137:287-93.
20. Fonseca CO, Teixeira RM, Silva JC, et al. Long-term outcome in patients with recurrent malignant glioma treated with perillyl alcohol inhalation. *Anticancer Res.* 2013;33:5625-31.
21. Fonseca CO, Khandelia H, Salazar MD, et al. Perillyl alcohol: dynamic interactions with the lipid bilayer and implications for long-term inhalational chemotherapy for gliomas. *Surg Neurol Int.* 2016;7:1-6.
22. Chen TC, Fonseca CO, Schtinthal AH. Preclinical development and clinical use of perillyl alcohol for chemoprevention and cancer therapy. *Am J Cancer Res.* 2015;5(5):1580-93.
23. Cho HY, Wang W, Jhaveri N, et al. NE0212, temozolomide conjugated to perillyl alcohol, is a novel drug for effective treatment of a broad range of temozolomide-resistant gliomas. *Mol Cancer Ther.* 2014;13:2004-17.