



## **A VERDADE POR TRÁS DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA E A CURA DO CÂNCER: uma revisão**

THE TRUTH BEHIND SYNTHETIC FOSFOETHANOLAMINE AND THE CANCER

HEALING: a review

Lanucy Peixoto dos Santos

Acadêmico do terceiro ano do curso de Medicina da Faculdade Atenas de Paracatu/MG

Letícia Marques Nogueira

Acadêmico do terceiro ano do curso de Medicina da Faculdade Atenas de Paracatu/MG

Juliana Rezende Borges

Professora do curso de medicina da Faculdade Atenas de Paracatu/MG

Talitha Araújo Faria

Professora do curso de medicina da Faculdade Atenas de Paracatu/MG

### **RESUMO**

O presente trabalho possui o intuito de apresentar uma revisão das bibliografias mais recentes e relevantes sobre a substância Fosfoetanolamina sintética (FS) abordando o aspecto principal de sua eficácia nos testes de tratamento contra o câncer. Foi realizado um levantamento de artigos, dissertações e teses de mestrado e doutorado no sites *Scielo*, *Bireme*, *Lilac* e *Google Acadêmico* visando a coleta de um material abrangente de acordo com o contexto atual dos estudos que correlacionam a substância com o câncer. Objetivou-se relatar minuciosamente partes em comum e divergentes entre as literaturas analisadas assim como conceitos essenciais para a compreensão do tema. Este trabalho também traz informações primordiais de quais são as etapas que um fármaco necessita passar antes de ser lançado como medicamento pela indústria farmacêutica. Além disso, foram apresentados os posicionamentos, baseados em notas lançadas na imprensa, da USP e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sobre a polêmica imposição judicial para a liberação da Fosfoetanolamina sintética (FS) antes de ser testada cientificamente.

**Palavras-chave:** Fosfoetanolamina sintética, câncer, tratamento

### **ABSTRACT**

This work has the intention to present a review of the most recent and relevant bibliographies on synthetic Phosphoethanolamine substance (FS) addressing the main aspect of its effectiveness in treatment trials for cancer. A survey of articles, dissertations and theses of masters and doctorates in the *Scielo*, *Bireme*, *Lilac* and *Google Scholar* sites was carried out

aiming the collection of a comprehensive material according to the current context of the studies that correlate the substance with the cancer. The objective was to report in detail the common and divergent parts of the analyzed literature as well as essential concepts for understanding the theme. This paper also provides background information on what steps a drug needs to take before it is released as a drug by the pharmaceutical industry. In addition, the statements based on notes published in the press by USP and the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA) on the controversial judicial imposition for the release of synthetic phosphoethanolamine (FS) were presented before being scientifically tested.

**Keywords:** synthetic phosphoethanolamine, cancer, treatment

## INTRODUÇÃO

O conceito de ‘neoplasia’ constitui-se como novo crescimento celular, sendo assim, ocorre o aumento da multiplicação das células mesmo na falta de fatores de proliferação. A neoplásica maligna é: indiferenciada e metastática, podendo invadir outros tecidos do organismo (BARRETO et al., 1998; BELIZÁRIO, 2002).

Conforme a evolução da medicina, surgiram inúmeros tratamentos para o câncer, como a quimioterapia e a radioterapia. Mas frente a tumores incuráveis que possuem uma capacidade de avanço rápida, a terapêutica se torna paliativa e o anseio por novos tratamentos cada vez melhores ainda persiste (TAKAHASHI, NISHIOKA, 1995).

Diante desse anseio, os médicos Meneguelo e Chierice, ambos pesquisadores do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP), decidiram investigar mais sobre a Fosfoetanolamina sintética, uma substância endógena, marcadora tumoral, a qual eles acreditam ser eficiente no tratamento do câncer, mas que necessita de mais testes clínicos (MENEGUELO, 2008).

“A fosfoetanolamina monoéster (PETN) tem sido alvo de muitos estudos com o objetivo de compreender a tumorigênese e da relação entre os fosfolípidos e a progressão de tumores” (ARRUDA, 2011, p.1203). Ela é uma amina primária e um precursor central da biossíntese de fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina que são componentes estruturais essenciais das membranas celulares, além de desempenharem papéis regulatórios na divisão celular, sinalização, ativação, autofagia e fagocitose (BAKOVIC et al., 2007 apud VERONEZ, 2012; ELLISON et al., 1987 apud FERREIRA, 2013). Estes fosfolípidos participam das vias de sinalização lipídica e podem induzir seus efeitos apoptóticos, quer por

estimulação direta de receptores de membrana ou através da geração de segundos mensageiros (EYSTER, 2007 apud FERREIRA, 2013).

Para Arruda (2011) e Ferreira (2013) essa substância é muito promissora no controle do câncer porque é citotóxica e estimula a célula tumoral a entrar em apoptose através da via mitocondrial.

O processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos e medicamentos tem momento crucial que é o registro sanitário, na ANVISA, onde deve ser comprovada a necessária segurança e eficácia para obtenção da chancela autorizando a comercialização (NISHIOKA, 2016, apud VIDOTTI, 2007, p. 266).

Em nota, a USP (2015) divulgou alguns esclarecimentos: “Grupo de Química Analítica e Tecnologia de Polímeros não apresentou as licenças e registros que permitam a produção da Fosfoetanolamina para fins medicamentosos. Sendo assim, a distribuição dessa substância fere a legislação federal.”

Segundo ANVISA (2015, p. 3 e 1): “não há na ANVISA qualquer registro concedido ou pedido de registro para medicamentos com o princípio ativo Fosfoetanolamina” e “(...) não há em curso qualquer avaliação de projetos contendo a Fosfoetanolamina para fins de pesquisa clínicas envolvendo seres humanos”.

## MATERIAL E MÉTODO

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada, realizada no período entre agosto de 2015 e julho de 2016, no qual foi feita uma consulta criteriosa a livros e periódicos presentes na Biblioteca da Faculdade Atenas (FA) em Paracatu, Minas Gerais, e, principalmente, em artigos científicos e teses de mestrado e doutorado, selecionados através de busca no banco de dados do *Scielo*, *Bireme* e Google acadêmico, a partir das fontes *Medline* e *Lilacs*. Foram selecionadas, citadas, parafraçadas e analisadas cerca de 40 referências bibliográficas. A pesquisa dos artigos se realizou de agosto de 2015 a dezembro de 2016. A busca nos bancos de dados foi aplicada utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do *Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine*, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. As palavras-chave inseridas na busca foram: Fosfoetanolamina sintética (FS), câncer e tratamento. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados que se basearam em teses que apresentaram testes para tratamento contra o câncer utilizando-se a substância Fosfoetanolamina sintética, e inclusive

estudos comparativos entre esta e outras modalidades de terapêuticas. Foram incluídas notas de esclarecimento emitidas pela USP e pela ANVISA que relatam suas respectivas opiniões sobre a imposição judicial de liberação dessa substância para o tratamento dos que requereram na justiça a Fosfoetanolamina sintética. Levantaram-se informações de quais são as etapas que uma substância necessita passar para que seja lançada como medicamento pela indústria farmacêutica, etapas estas que a Fosfoetanolamina ainda não sofreu até o presente momento. Em seguida, buscou-se discutir e compreender os principais resultados observados e forma de aplicação da Fosfoetanolamina sintética (FS) no tratamento do câncer. Por fim, considerações finais expõem quais caminhos e perspectivas para o futuro esse tema provavelmente seguirá de acordo com o contexto atual.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **CONCEITO DE CÂNCER**

A palavra câncer de origem latina (câncer) significando “caranguejo” deve ter sido empregada em analogia ao modo de crescimento infiltrante, que pode ser comparado às pernas do crustáceo, que as introduz na areia ou lama para se fixar e dificultar sua remoção (DE ALMEIDA et al., 2004, p.118).

A definição científica de câncer é caracterizada em uma patologia celular que desencadeia inúmeras multiplicações desordenadas, conferindo um aspecto de enfermidade maligno. Além de ser capaz de invadir e se aderir a órgãos e outros tecidos, capacidade esta denominada de metástase celular (BARRETO, M. L., et al. 1998, p.141; MENEGUELO, 2007, p. 25).

Essas mudanças nas superfícies das células cancerosas alteram a adesividade para com outras células teciduais bem como com substratos não celulares (proteínas de adesão). Assim, a perda da adesividade permite que as células cancerosas se destaquem da massa tumoral e migrem para outros tecidos e órgãos do corpo, cujo processo é conhecido por metástase (NOWELL, JENSEN e GARDNER apud MENEGUELO, 2007, p. 27).

Essa doença crônica é multifatorial, podendo se originar de fatores externos e internos que possuem em comum o fato de gerar mutações cromossômicas. Dentre as causas externas estão inclusos a relação com o meio ambiente, hábitos de vida, incluindo: dieta, tabagismo, obesidade e sedentarismo são de alta relevância. Já os aspectos endógenos têm como principal estimulador os fatores genéticos pré-determinados. (GARÓFOLO et al., 2004, 492; MENEGUELO, 2007, p. 25).

Entretanto, o Ministério da Saúde (2011, p. 51) afirma que:

As causas internas, como os hormônios, condições imunológicas e mutações genéticas são, na maioria das vezes, geneticamente predeterminadas e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Apesar de o fator genético exercer um importante papel na formação dos tumores (oncogênese), são raros os casos de câncer que se devem exclusivamente a fatores hereditários, familiares e étnicos. Alguns tipos de câncer, como, por exemplo, os cânceres de mama, estômago e intestino, parecem ter um forte componente familiar, embora não se possa afastar a hipótese de exposição dos membros da família a uma causa comum.

De acordo com Meneguelo (2007, p. 26) “a célula cancerosa freqüentemente falha na estimulação da apoptose e dessa forma seus cromossomos se desorganizam com mais intensidade”.

## TIPOS DE CÂNCER

Universalmente, as neoplasias são classificadas em benignas e malignas. As neoplasias benignas, conforme o INCA (2011, p. 20), são formações celulares bastante diferenciadas, sendo semelhantes às do tecido normal, porém mutadas, pois eram células saudáveis que sofreram alterações induzidas, ou não, e que estão apresentando crescimento progressivo, uma boa delimitação de suas bordas e contornos, não invadindo tecidos vizinhos, e não apresentando metástases. Já as neoplasias malignas se caracterizam por apresentarem células distintas das do tecido normal, bem como um crescimento acelerado, massa pouco delimitada, com invasão dos tecidos vizinhos e metástase freqüentemente presente.

“As neoplasias malignas estão entre as principais causas de mortalidade mundial, apresentando níveis crescentes nas últimas décadas na maioria dos países” (WHO, 1988; SOLIS e col., 1986 apud PINTO; CURI, 1991, p. 276).

Os padrões de ocorrências de neoplasias malignas em diferentes regiões do mundo apresentam, atualmente, grandes variações com os países em desenvolvimento, em geral, mostrando taxas brutas de incidência mais baixas que aquelas detectadas em nações desenvolvidas (PARKIN et al., 1984 apud PINTO; CURI, 1991, p. 276).

Os tipos mais comuns de câncer no sexo masculino são oito: os de pulmão, estômago, cólon e reto, próstata, boca e faringe, fígado, esôfago e bexiga. Já as mulheres apresentam maior prevalência nos cânceres de mama, colo de útero, cólon e reto, estômago, pulmão, boca e faringe, ovário e endométrio (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 1997 apud GARÓFOLO et al., 2004).

O câncer pode ser de caráter invasivo ou não invasivo:

O câncer não invasivo ou carcinoma *in situ* é o primeiro estágio em que o câncer pode ser classificado (essa classificação não se aplica aos cânceres do sistema sanguíneo). Nesse estágio (*in situ*), as células cancerosas estão somente na camada de tecido na qual se desenvolveram e ainda não se espalharam para outras camadas do órgão de origem. A maioria dos cânceres *in situ* é curável se for tratada antes de progredir para a fase de câncer invasivo. No câncer invasivo, as células cancerosas invadem outras camadas celulares do órgão, ganham a corrente sanguínea ou linfática e têm a capacidade de se disseminar para outras partes do corpo. Essa capacidade de invasão e disseminação que os tumores malignos apresentam de produzir outros tumores, em outras partes do corpo, a partir de um já existente, é a principal característica do câncer (INCA, 2011, p 20).

“O câncer pode surgir em qualquer parte do corpo. Alguns órgãos são mais afetados do que outros; e cada órgão, por sua vez, pode ser acometido por tipos diferenciados de tumor, mais ou menos agressivos” (INCA, 2011, p. 30). “O desenvolvimento de várias das formas mais comuns de câncer resulta de uma interação entre fatores endógenos e ambientais, sendo o mais notável desses fatores a dieta” (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 1997; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998 apud GARÓFOLO et al., 2004, p. 492).

“É incontestável que o câncer é hoje, no Brasil, um problema de saúde pública, cujos controle e prevenção deverão ser priorizados em todas as regiões, desde as mais desenvolvidas – cultural, social e economicamente – até às mais desiguais” (INCA, 2014, p. 26).

Como mencionado por FIGUEIREDO (2003, p. 180), inúmeros relatos vêm demonstrando altos níveis na incidência e na mortalidade pelo melanoma cutâneo em nível mundial. “Estima-se que o melanoma cutâneo represente cerca de 3% dos cânceres, segundo sua incidência, e um percentual que varia de 1% a 2% das mortes por câncer” (FIGUEIREDO, 2003, p. 180).

“No Brasil, um estudo baseado em relatórios anatomopatológicos revelou que o melanoma maligno corresponde a 0,15% de todas as neoplasias malignas” (FIGUEIREDO, 2003, p. 180).

O melanoma cutâneo se caracteriza por ser um tipo de câncer de pele que se origina nos melanócitos que são as células produtoras de melanina, substância pigmentosa que determina a cor da pele, e que tem predominância em adultos brancos. O melanoma representa apenas 4% das neoplasias malignas da pele, sendo o tipo mais grave devido à sua alta possibilidade de metástase. O prognóstico desse tipo de câncer pode ser considerado bom, se detectado nos estádios iniciais. Nos últimos anos, houve uma grande melhora na sobrevivência dos pacientes com melanoma, principalmente devido à detecção precoce do tumor (INCA, 2011).

“Para o ano de 2014, foram estimados 5.890 novos casos de melanoma cutâneo no Brasil” e em relação ao sexo dos indivíduos é observado que as mulheres detêm um melhor prognóstico, anatomopatológico e clínico, e que também as neoplasias no sexo feminino são menos agressivas, quando comparadas ao sexo oposto (INCA, 2014 apud MORENO, CONTE, MENEGAT, 2015, p. 16-19).

Para Rhodes apud Mendonça (1992), no caso do melanoma, por exemplo, os fatores de risco mais notórios é em primeiro lugar a presença de nevo, depois ser adulta, em seguida apresentar lesões pigmentadas irregulares e assim em diante. Tendo a exposição solar excessiva como um fator agravante.

## **RESULTADOS**

### **CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DA FOSFOETANOLAMINA**

“A Fosfoetanolamina é uma amina primária e um precursor central da biossíntese dos fosfolípidios da membrana. É um precursor de fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, que são ambos envolvidos no volume de estruturas das membranas celulares” (ELLISON et al., 1987, apud FERREIRA, 2013, p. 2819).

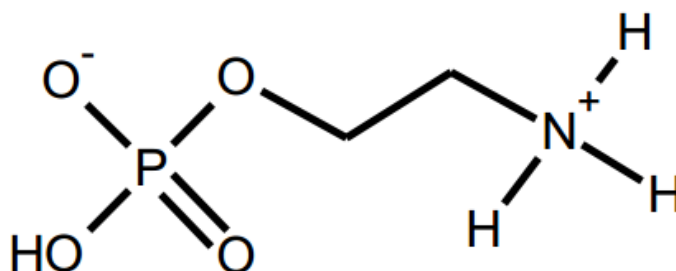
De acordo com (MEISTER, 1965, VERONEZ, 2012, p.23) “a Fosfoetanolamina (PEA), um monoéster cujo R corresponde a  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ , está presente literalmente em todos os tecidos e órgãos animais”.

“Os fosfolípidios de etanolamina são componentes estruturais essenciais das membranas celulares e desempenham papéis regulatórios na divisão celular, sinalização, ativação, autofagia e fagocitose” (BAKOVIC et al., 2007 apud VERONEZ, 2012, p. 23).

Estes fosfolípidios participam nas vias de sinalização lipídica e podem induzir seus efeitos, quer por estimulação direta dos receptores de membrana plasmática ou através da geração de mensageiros secundários (EYSTER, 2007, apud FERREIRA, 2013, p. 2819).

Segundo Ferreira et al. (2011, p.12) observa-se através da característica bioquímica da molécula de Fosfoetanolamina sintética as partes de Fosfocolina e cadeia alquila que são as responsáveis pelos efeitos antineoplásicos (Figura 1).

**Figura 1.** Estrutura química da Fosfoetanolamina sintética.



**Fonte:** FERREIRA (2013, p.12)

Conforme Ferreira (2013, p. 1) “a Fosfoetanolamina sintética também induz a fragmentação nuclear e afeta a organização do citoesqueleto através da ruptura dos filamentos de actina. Além disso, ela induz apoptose através da via mitocondrial”.

Meneguelo et al. (2007) avaliaram os efeitos antitumorais da Fosfoetanolamina sintética “in vitro” e “in vivo” em células de melanoma B16F10 implantados em camundongos Balb-c. Como resultado foi observado que a ela induziu a citotoxicidade seletiva para as células tumorais sem afetar a capacidade proliferativa de células normais. Além disso, foi relatado que as cobaias com melanomas, na região dorsal, tiveram uma diminuição importante da carga tumoral, demonstrando interdição da capacidade de crescimento e de metástase. Ao comparar a atividade inibitória “in vitro” da Fosfoetanolamina sintética com outros quimioterápicos usualmente administrados em pacientes portadores de cânceres, como o *paclitaxel* e *etoposídeo*, foi observado que a Fosfoetanolamina sintética se mostrou cerca de 130 vezes mais eficaz em sua atividade inibitória que as drogas comerciais e também induzindo menos efeitos colaterais.

A eficácia antitumoral de todos os grupos de camundongos que receberam Fosfoetanolamina sintética foi refletida nos altos índices de redução da carga tumoral observados, ultrapassando 89% de redução na carga tumoral em relação ao controle e de 67% para os quimioterápicos *Taxol* e *Etoposídeo* (MENEGUELO, 2007, p. 110).

Quanto às análises macroscópicas dos camundongos tratados com fosfoetanolamina sintética, assim como as histológicas e as histoquímicas, Meneguelo faz as seguintes ressalvas:

A necropsia dos camundongos tratados com Fosfoetanolamina sintética, macroscopicamente, mostrou ausência de neovascularização, anemia, caquexia e as análises histológicas e histoquímicas revelaram tumores com baixa densidade celular, aumento de células apoptóticas,



necróticas e em degeneração. Foi observado intensa deposição de material fibrilar ao redor da massa tumoral, rico em fibras de colágeno, expressivamente na concentração de 1.65 mg/ml de Fosfoetanolamina sintética (MENEGUELO, 2007, pp. 111-112).

Em referência às análises hematológicas, diante das mudanças significativas do número de eritrócitos e de células brancas nos animais tratados com a Fosfoetanolamina sintética, Meneguelo (2007, p. 112) afirma que esta substância promove uma prevenção à anemia acarretada pelas células tumorais. Por outro lado, “Os tumores do grupo controle apresentaram vasos sanguíneos neoformados distribuídos em toda a massa tumoral. Estes se mostraram com grandes diâmetros ao redor da massa tumoral e com propriedades proliferativas” (MENEGUELO, 2007, p. 93).

Os animais do grupo controle possuem massas tumorais dorsais volumosas, ocupando em torno de 40 – 60% de seu peso corpóreo, seus tumores macroscopicamente apresentavam-se nodulares, pigmentados, ulcerados e necróticos. Histologicamente observou-se, massa celular, pleomórfica (várias formas e tamanhos celulares), pigmento melânico intra e extracelular, células tumorais apresentando-se com figuras de divisão (mitose), vasos sanguíneos neoformados, áreas hemorrágicas proximais, raras células tumorais picnóticas e raras áreas de necrose intra-tumoral. Não foram observados infiltrados inflamatórios, intra e peri-tumorais (MENEGUELO, 2007, p. 82).

Ao fim de seu estudo, segundo as conclusões feitas por Meneguelo (2007, pp. 115-116), é explicitado que o composto em análise diminui substancialmente a produção de metástase, assim como atua seletivamente e com elevada especificidade contra a multiplicação e alastramento das células tumorais. Meneguelo (2007, p. 16) também observa que a Fosfoetanolamina sintética apresenta-se com vantagem ao compará-la com os compostos químicos comerciais usados no tratamento das células neoplásicas, como o *Taxol*, uma vez que foram observados diversos efeitos colaterais significativamente maléficos ao organismo.

No trabalho desenvolvido por Ferreira, et al., (2013), foi investigada a “atividade citotóxica *in vitro* e *in vivo* da fosfoetanolamina sintética contra leucemia, usando o APL como um modelo” (FERREIRA et al., 2013, p. 2820).

Para avaliar os efeitos citotóxicos de Pho-s em linhas de células leucêmicas, realizou-se um ensaio de MTT após 24 h de tratamento. Pho-s exibiu um potente efeito citotóxico dose-dependente em KG-1, K562 e células Jurkat com valores IC50 de 9; 6 e 12mM, respectivamente (FERREIRA et al., 2013, p. 2821).

Segundo Ferreira et al. (2013, p. 2821), a Fosfoetanolamina sintética acarreta a atividade apoptótica *in vitro* em células de indivíduos portadores de leucemia, por meio da via mitocondrial.

Nossos resultados mostram que, após 8 h de tratamento, há um aumento nas células apoptóticas, em resposta à Pho-s. Este tempo de incubação foi então selecionado para melhor avaliação da atividade da caspase-3. Por conseguinte, através do ensaio de anexina V/PI, nós encontramos que Pho-s ocasiona um aumento significativo (\* $P < 0,05$ ) na ativação de caspase-3 em células leucêmicas após 8 h de tratamento com ambas as concentrações testadas (FERREIRA et al., 2013, p. 2821).

Dessa maneira, por meio desses achados, Ferreira et al. (2013, pp. 2823 e 2825) analisam que a Fosfoetanolamina sintética apresenta atividade antitumoral contra tumores sólidos, bem como contra patologias malignas hematológicas.

Em geral, Pho-s é um composto que mostra efeitos anti-leucêmicos em um modelo de APL, inibindo a expansão do clone maligno, sugerindo que é um interessante composto para um tratamento contra leucemia (FERREIRA et al., 2013, p. 2827).

Sabe-se que os “fosfomonoestéres são metabólitos de fosfolipídios. São produzidos pela ação de fosfolipases em fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, e os níveis destes compostos podem ser maiores em situações de aumento do crescimento celular e/ou degradação” (AIKEN E GILLIES, 1996 apud ARRUDA et al., 2011, p. 1207).

Os resultados demonstraram que o PEtn aumentou o tempo de sobrevivência dos animais. Além disso, os animais tratados liberaram quantidades menores de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e óxido nítrico (NO) do que os animais não tratados, particularmente após o dia 14 (ARRUDA et al., 2011, p. 1203).

Nesta pesquisa, “a administração do PEtn para ratos com tumores de Ehrlich resultou num aumento do tempo de sobrevivência” (ARRUDA et al., 2011, p. 1207).

Os animais do grupo não-tratados sobreviveram até 21 dias após a inoculação de carcinoma de Ehrlich, mas não sobreviveu após 28 dias. Os animais tratados com o PEtn viveu até ao fim do período de experimentação (28 dias) (ARRUDA et al., 2011, p. 1205).

É importante notar que “a arquitetura do tumor nos grupos tratados e não tratados no dia sete mostrou características semelhantes” (ARRUDA et al., 2011, p. 1205). No 14º dia, os ratos tratados com PEtn “demonstrou um padrão de crescimento do tumor multilobulado, com células inflamatórias plasmolinfocitárias e delimitação parcial por tecido de granulação” (ARRUDA et al., 2011, p. 1205). No 21º dia, “os animais não-tratados demonstraram necrose extensa de células, tanto o estroma, como as células neoplásicas, bem como ulceração da epiderme. Houve extensa invasão tumoral e destruição do tecido de granulação” (ARRUDA et al., 2011, p. 1205). Arruda et al. observam que a histopatologia observada no grupo dos animais tratados com PEtn assemelhou-se à encontrada no grupo dos animais não-tratados, no 21º dia. Ao fim, Arruda et al. menciona que “Nenhum rato não-tratado sobreviveu até o dia 28” (ARRUDA et al., 2011, p. 1205).

Arruda et al. (2011, p. 1208) destaca “o papel promissor do PEtn no controle da neoplasia humana”, já que os resultados do estudo mostraram “os efeitos antineoplásicos da administração oral do PEtn sobre o tempo de sobrevivência dos ratos portadores de tumor de Ehrlich” (ARRUDA et al., 2011, p. 1208).

A fim de contribuir com os estudos sobre o composto fosfoetanolamina sintética, Ferreira et al. desenvolveu um trabalho com o intuito de investigar “os efeitos anti-proliferativos e anti-angiogênicos *in-vitro* da Pho-s” (FERREIRA et al., 2013, p. 2). Ademais, ele também investigou “seus efeitos terapêuticos num modelo do carcinoma renal metastático” (FERREIRA et al., 2013, p. 2).

Aqui nós mostramos, pela primeira vez, os efeitos anti-metastáticos da Pho-s em células Renca e em modelo animal vivo. Embora Pho-s e Sunitinib induzam efeitos citotóxicos significativos em todo o tumor e nas linhagens celulares normais utilizadas no presente trabalho, nós mostramos que as células Renca são mais sensíveis do que HTRP e HUVEC para a Pho-s, enquanto que Sunitinib é mais citotóxica para as células endoteliais (FERREIRA et al., 2013, p. 8).

Estes achados demonstram que “Pho-s é mais seletiva para as células tumorais do que para as células normais” (FERREIRA et al., 2012 apud FERREIRA et al., 2013, p. 8).

Neste mesmo estudo, foi demonstrado também que “Pho-s tem uma atividade anti-angiogênica *in-vitro*, inibindo passos importantes e essenciais no processo de angiogênese, tais como a proliferação celular, migração e a formação de tubos capilares. Em acréscimo, o estudo evidenciou que a “Pho-s pode inibir a metástase, através da ruptura dos filamentos de actina, que por sua vez pode impedir a migração de células do tumor” e “Pho-s induz a apoptose através de uma via dependente de mitocôndrias nas células Renca” (FERREIRA et al., 2013, p. 13).

Com “o objetivo de investigar a Fosfoetanolamina sintética (Pho-s) como um novo agente anticâncer” (FERREIRA et al., 2012, p. 95), foi realizada uma pesquisa que avaliou “a atividade biológica da Pho-s em diferentes linhas celulares de tumor, assim como o efeito sobre um modelo de tumor ascítico de Ehrlich (EAT)” (FERREIRA et al., 2012, p. 96).

Assim, neste estudo usamos células EAT *in vitro* para estudar as alterações morfológicas e os mecanismos de morte celular induzidos pelo tratamento com a Pho-s. Em primeiro lugar, a atividade citotóxica anticâncer *in vitro* da Pho-s foi medida por MTT. Curiosamente, o nível de sensibilidade citotóxica entre as células tumorais analisadas revela que a Pho-s induz citotoxicidade em todas as linhas de tumor de célula usada neste trabalho, independentemente de características moleculares, como resistência à apoptose e quimioterapia (FERREIRA et al., 2012, p. 102).

Além disso, Ferreira et al. afirma que:

Com base nos resultados dos experimentos *in vitro* com células EAT, podemos assumir que a Pho-s induz a apoptose mais provável por uma via intrínseca, devido a muitas características associadas com a apoptose, incluindo a morfologia apoptótica, exteriorização de fosfatidilserina, redução de  $\Delta m\Psi$  e ativação de caspase-3. Além disso, Pho-s induz um decréscimo das fases G2/m e S do ciclo celular nas células EAT, mas esses efeitos antiproliferativos ainda precisam de mais estudos. De acordo com dados *in vitro*, Pho-s exerce efeitos antitumorais no modelo de ratos EAT-rolamento, inibindo o crescimento do tumor e aumentando substancialmente o tempo de vida dos animais, sem causar toxicidade hepática”. (FERREIRA et al., 2012, pp. 103-104).

Um outro estudo, também desenvolvido por Ferreira et al., teve como objetivo analisar “os efeitos antitumorais *in vitro* e *in vivo* da Fosfoetanolamina sintética (PHO-S) em células de melanoma murino B16F10 e fibroblastos humanos normais” (FERREIRA, et al., 2011, p. 53).

Dentre os resultados obtidos com o este estudo, encontrou-se que:

Os presentes resultados mostraram que a PHO-S é citotóxica e inibe o crescimento de células B16F10 de forma concentração-dependente (IC50%=1.4 mg/ml) e não revelou indução de citotoxicidade e alterações morfológicas nos fibroblastos humanos normais (CCL-75), indicando que o composto tem um potencial agente anticâncer, que pode produzir menos toxicidade para as células normais (FERREIRA et al., 2011, p. 58).

Foi observado também, segundo Ferreira et al. (2011, p. 58) que a “PHO-S 7 e 14 mg/Kg inibiu significativamente o número de metástases em relação ao Taxol 17 mg/Kg”.

Diante dos resultados obtidos com o presente estudo, e observando os estudos já publicados acerca da Fosfoetanolamina sintética (2009 apud Ferreira et al., 2011, p. 58) notou-se que a “PHO-S foi altamente eficaz quando comparada ao *Taxol* na redução do volume do tumor e aumento de sobrevida”.

No que concerne ao que foi encontrado no melanoma dos ratos com o tumor B16F10, quando tratados com a PHO-S, “O tratamento de tumor-rolamento em ratos com PHO-S mostrou um aumento significativo na proporção de células em apoptose via caspase-3 e uma diminuição em G2/M, indicando que o resultado é a morte de células apoptóticas” (FERREIRA et al., 2011, p. 59).

Assim, Ferreira et al. (2011, p. 59) conclui seu estudo afirmando que esta pesquisa “fornece uma ferramenta potencial para o tratamento de melanoma”.

Entretanto, Kano-Sueoka et al. (1979) trazem que a Fosfoetanolamina sintética é uma substância que estimula o crescimento celular em carcinomas mamários e está em grandes quantidades ao redor das células neoplásicas analisadas histologicamente.

## ETAPAS DA APROVAÇÃO DE UM MEDICAMENTO

“Milhares de anos antes de Cristo os antigos utilizavam elementos do reino vegetal, animal ou mineral para preparar pílulas (...), mas, as relações causais não estavam baseadas nos parâmetros fornecidos pela objetividade científica” (ROZENFELD, 1989, p. 389), entretanto, “somente no século XIX iniciou-se a procura pelos princípios ativos presentes nas plantas, criando assim, os primeiros medicamentos com as características que nós conhecemos atualmente” (CALIXTO & SIQUEIRA JÚNIOR, 2008 apud NASCIUTTI, 2012, p. 3).

A Lei federal nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, corresponde à área de controle sanitário do comércio de medicamentos, drogas, correlatos e insumos farmacêuticos, traz o conceito de medicamento como: "produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico".

Uma das importâncias do controle determinado pela lei anteriormente citada é a inibição das falsificações. Segundo Condessa (2007), durante o ano de 1997, 197 casos de falsificação de medicamentos foram registrados no Brasil, portanto, esse surto de falsificação de medicamentos foi um dos eventos principais que influenciou a criação a concretização da ANVISA no país.

No Brasil, o órgão responsável pelo registro de medicamentos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (NISHIOKA, 2006, p.13; MASTROIANNI, LUCCHETTA, 2010, p. 127).

“O objetivo do desenvolvimento de um novo medicamento é demonstrar que uma determinada substância apresenta propriedades curativas ou preventivas” (LEVY, 2010 apud GONÇALVES, 2011, p. 4).

“A pesquisa e o desenvolvimento (P&D) são essenciais para criar produtos na luta contra as doenças. Um medicamento deveria ser criado para atender as necessidades de saúde” (MARQUES, 2000; MSF, 2001; PÉCOUL, 2004 apud VIDOTTI, 2007, p. 3).

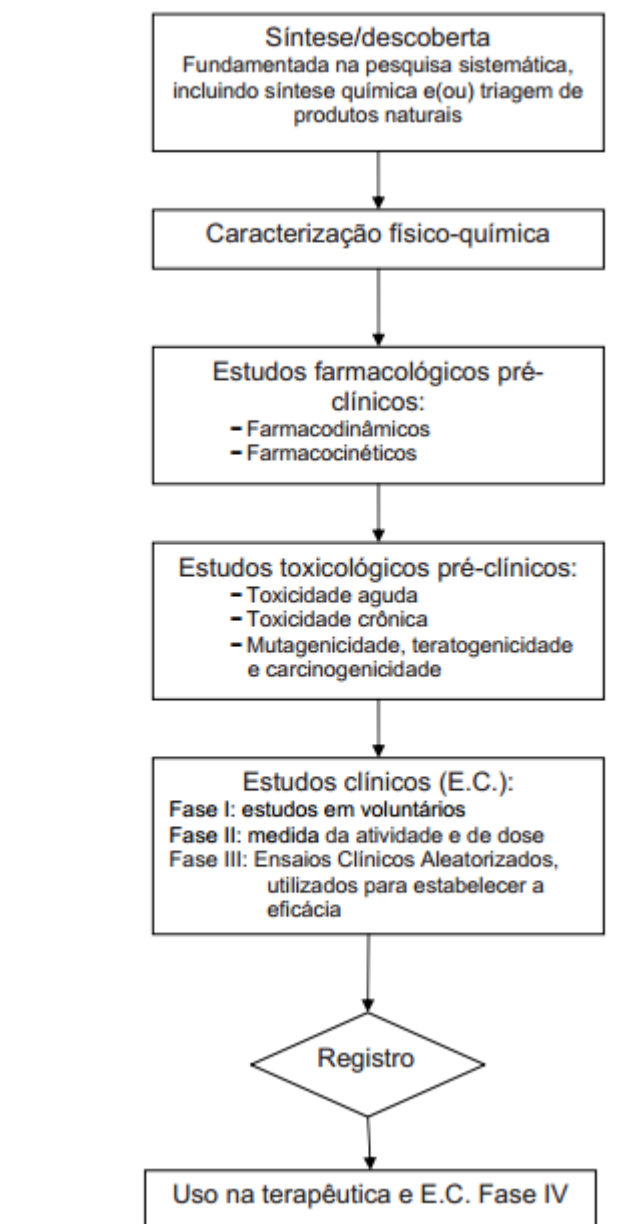
O processo global de descoberta de novos fármacos divide-se em duas fases bem diferenciadas: investigação (*discovery*) que consiste em identificar um composto com um perfil adequado para iniciar o estudo em humanos e desenvolvimento (*development*) que pretende demonstrar a eficácia e segurança antes da sua introdução no mercado. O conjunto destas duas etapas pode ocorrer num período entre dez e catorze anos” (GONÇALVES, 2011, p.1).

De acordo Lombardino & Lowe (2004), Ferreira et al. (2009) e com Guido et al. (2010) apud Nasciutti (2012):

A primeira etapa consiste na descoberta de um composto com atividade terapêutica. Na segunda etapa são feitos testes *in vitro* para

avaliação das propriedades biológicas das moléculas obtidas, por meio de bioensaios in vivo estudando o metabolismo e investigando a farmacocinética e farmacodinâmica nos animais, o que é considerado o estudo pré-clínico. Na terceira e última etapa do processo são realizados estudos clínicos em humanos, em várias fases, parte denominada estudo clínico.

**Figura. 2.** Etapas do desenvolvimento de um novo medicamento.



**Fonte:** Traduzido e adaptado por Laporte *et al.* (1993) apud Vidotti (2007).

“A pesquisa, desenvolvimento, registro e utilização de um novo medicamento é um processo complexo, que envolve diversos setores, pesquisas em diferentes níveis, no qual

é empregada quantia substancial de recursos e despende vários anos” (VIDOTTI, 2007, p. 12).

## **NOTA DA USP SOBRE A SUBSTÂNCIA E A IMPOSIÇÃO QUE A MESMA SOFREU**

De acordo com o jornal Empresas & Negócios (2015) “A Fosfoetanolamina sintética foi estudada pelo professor Gilberto Orivaldo Chierice (...) enquanto ele ainda era ligado ao Grupo de Química Analítica e Tecnologia de Polímeros da USP. Algumas pessoas (...) usaram como medicamento contra o câncer.”

O jornal Folha de São Paulo (2015) entrevistou Adilson Kleber Ferreira, pós-doutorando no Instituto de Ciências Biomédicas da USP, o qual afirma, após os testes em animais, que a substância possui um bom potencial pelo fato de estimular a apoptose nos modelos experimentais de tumores e seu desempenho ter sido superior a remédios convencionais.

A Rádio USP (2015) entrevistou o professor Roger Chammas, titular na área de oncologia da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) e divulgou a seguinte nota: “O médico relata que a substância é “extremamente promissora” no controle da proliferação de células tumorais, mas alerta para a necessidade de estudos que confirmem sua eficácia e segurança”.

Em nota, a USP (2015) divulgou alguns esclarecimentos: “Grupo de Química Analítica e Tecnologia de Polímeros não apresentou as licenças e registros que permitam a produção da Fosfoetanolamina para fins medicamentosos. Sendo assim, a distribuição dessa substância fere a legislação federal.”

Além disso, a Universidade Federal de São Paulo garantiu que

(...) não dispõe de dados sobre a eficácia da fosfoetanolamina no tratamento dos diferentes tipos de câncer em seres humanos – até porque não temos conhecimento da existência de controle clínico das pessoas que consumiram a substância – e não dispõe de médico para orientar e prescrever a utilização da referida substância. Em caráter excepcional, o IQSC está produzindo e fornecendo a fosfoetanolamina em atendimento a demandas judiciais individuais. Ainda que a entrega seja realizada por demanda judicial, ela não é acompanhada de bula ou informações sobre eventuais contraindicações e efeitos colaterais.

O site G1 (2015) entrevistou o Dr. Renato Meneguelo, que participou das pesquisas desenvolvidas na USP, e ele afirma que o interesse de dois ministérios em testar a eficácia do produto é um grande avanço: “Já é uma esperança, um caminho que a gente vai

conseguir trilhar. É luz no fim do túnel”. No site do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) (2015) está anunciado que o mesmo irá investir nos estudos clínicos para comprovar se a substância fosfoetanolamina desenvolvida na USP de São Carlos, no interior de São Paulo, é ou não eficaz no combate ao câncer. “Só neste ano, o ministério pretende investir R\$ 2 milhões nos estudos da substância. Nos próximos dois anos, serão mais R\$ 8 milhões. A pesquisa deve complementar o trabalho (...) para testar o produto”.

De acordo com o Jornal de Todos os Brasis (2015) “outra preocupação do MCTI é relacionada à possível produção da Fosfoetanolamina em nível industrial.”

### **NOTA TÉCNICA DA ANVISA SOBRE A FOSFOETANOLAMINA**

Conforme prescrito na Lei nº. 5.991/1973, “medicamento é todo produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (ANVISA, 2015, p. 1). Nessa perspectiva, de acordo com a Nota Técnica da ANVISA (2015, p. 1), qualquer produto com propriedades terapêuticas, seja ele de natureza vegetal, animal, mineral ou sintética, necessita ser registrado para poder ser confeccionado e colocado no mercado.

Por meio da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada com o intuito de ser responsável pelo registro dos medicamentos no território brasileiro, como citado na Nota Técnica da Anvisa (2015, p. 1). “Logo, para que um medicamento venha a ser registrado e comercializado, é necessário que a ANVISA avalie a documentação administrativa e técnico-científica relacionada à qualidade, à segurança e à eficácia do medicamento” (ANVISA, 2015, p. 1).

De acordo com essa mesma Nota, “não há na ANVISA qualquer registro concedido ou pedido de registro para medicamentos com o princípio ativo Fosfoetanolamina” (ANVISA, 2015, p. 3) e “(...) não há em curso qualquer avaliação de projetos contendo a Fosfoetanolamina para fins de pesquisa clínicas envolvendo seres humanos”.

É importante salientar que:

Para submissão de registro de medicamento com princípios ativos sintéticos ou semissintéticos, caso provável da FOSFOETANOLAMINA, faz-se necessário que o solicitante encaminhe para avaliação da ANVISA dossiê contendo, em linhas gerais, documentação administrativa, documentação de comprovação de qualidade, de comprovação de segurança e eficácia do medicamento objeto do registro, além da certificação de cumprimento dos princípios de Boas Práticas de Fabricação da linha em que esse será fabricado e as respectivas autorizações sanitárias para o



funcionamento da empresa, de acordo com o disposto em legislação vigente (ANVISA, 2015, pp. 1-2).

Como citado pela ANVISA (2015, p. 2), a comprovação da segurança e da eficácia requer relatórios de pesquisas pré-clínicas, em que estas não são feitas em seres humanos, bem como de relatórios de pesquisas clínicas fase I, II e III, sendo que estas são feitas em seres humanos.

O processo de desenvolvimento de um novo medicamento se dá pela descoberta do agente que envolve ensaios robustos com o objetivo de testar os compostos moleculares; identificação de novos alvos e confirmação da sua atuação na doença através da pesquisa pré-clínica que geralmente é realizado primeiramente *in vitro* e posteriormente em animais (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012, p. 340).

Zucchetti e Morrone (2012) ainda destacam que:

O ponto de partida é a descoberta de uma nova molécula ou seleção de uma molécula já existente, seguido da fase pré-clínica, onde ocorrem testes *in vitro* e posteriormente *in vivo* a fim de verificar se a molécula é segura o suficiente para ser testada em humanos (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012, p. 341).

Já a pesquisa clínica, que envolve quatro fases, pode ser resumida da seguinte maneira:

A fase I tem como objetivo principal verificar a tolerância e a segurança do novo medicamento. Durante essa fase, várias dosagens do medicamento em estudo são administradas a um pequeno número de voluntários (20-100), normalmente saudáveis, sob supervisão de um investigador, para avaliação da sua ação metabólica e farmacológica (GOMES et al., 2012, p. 60).

Na fase II, Gomes et al. (2012, p. 60) ressalva que é possível determinar as relações dose-resposta, a fim de adquirir informações para prosseguir para a terceira fase:

A fase II tem como objetivo verificar a efetividade de curto prazo do medicamento para tratar a doença-alvo, gerando informações sobre segurança, efeitos adversos e riscos potenciais. Nessa fase, os pesquisadores esperam determinar as dosagens mais efetivas, além do método e da frequência mais apropriados de administração em função da velocidade de liberação necessária. Envolve um maior número de voluntários (100-500), que normalmente apresentam a doença a ser tratada (GOMES et al., 2012, p. 60).

Na fase III, por meio dos testes que são realizados nesta etapa do estudo clínico, as informações obtidas permitem avaliar a relação risco-benefício do medicamento em pesquisa, como mencionado por Gomes et al. (2012, pp. 60-61).

A fase III tem como objetivo testar de forma mais ampla a segurança e a eficácia do medicamento. Os testes duram em média um a quatro anos e podem envolver milhares de voluntários (1.000-5.000), a depender da incidência da doença-alvo e do tipo de substância em teste (GOMES et al., 2012, pp. 60-61).

“Já os estudos fase IV são realizados para se confirmar que os resultados obtidos na fase anterior (fase III) são aplicáveis em uma grande parte da população doente. Nesta fase, o medicamento já foi aprovado para ser comercializado” (ANVISA, 2015, p.2).

Ao fim da Nota Técnica realizada pela ANVISA, ela adverte:

(...) não há nenhuma avaliação de qualidade, segurança e eficácia realizada pela Agência, portanto Anvisa não tem como reconhecer, por absoluta falta de dados científicos, a suposta eficácia da fosfoetanolamina para o tratamento do câncer, ou seja, os seus efeitos são totalmente desconhecidos. Alertamos que todos os tipos de tratamentos devem ser fundamentados em resultados de estudos cientificamente comprovados (ANVISA, 2015, p. 3).

Dessa forma, a ANVISA deixa bem exposto à população que:

(...) o uso dessa substância não tem eficácia e segurança sanitária, o uso desse produto pode ser prejudicial ao paciente e não deve substituir os medicamentos e procedimentos já estudados e com eficácia comprovada cientificamente. Os medicamentos utilizados para o tratamento do câncer devem ser utilizados e dispensados sob prescrição médica, os quais devem ter reconhecida eficiência para o tratamento da doença. O médico é o profissional que deve avaliar e prescrever o tratamento adequado ao paciente (ANVISA, 2015, p. 4).

## **DISCUSSÃO**

O que possibilita o avanço da medicina é justamente exigir a realização de testes antes de liberarem medicamentos. O livro “O físico” escrito por Noah Gordon é um bom exemplo disso, o mesmo aborda o contexto de como os curandeiros medievais testavam vários tipos de ervas medicinais antes de as elegerem como remédio, como cura, demonstrando que essa prática é histórica e primordial para concretização dos conhecimentos farmacológicos (GORDON, N. , 1996).

Cientificamente, é impossível ter um único remédio que trate todos os tipos de câncer, porque cada tipo de célula possui sua característica específica, que a faz única e diferente das demais. Um exemplo prático é que o que a população chama de câncer de mama é subdividido em mais de 20 alterações neoplásicas, cada uma com seu respectivo tratamento (BOGLIOLO; BRASILEIRO FILHO, 2006).

Há um argumento de que a Fosfoetanolamina sintética é um marcador biológico de células anaeróbicas (característica esta principal das células cancerígenas) e que por isso trataria todo tipo de câncer. Entretanto, essa afirmação ainda não foi comprovada e nenhum estudo nos quais experimentos foram realizados em ratos demonstraram esse efeito.

Foi através da permissão do uso compassivo, que é o meio de obter a fosfoetanolamina sintética mediante solicitação médica e consentimento dos pacientes, os

quais assumiram os riscos de ingeri-la, (ANVISA, 2013) é que o movimento “LIBERE A FOSFO” surgiu na internet como forma de disseminação de depoimentos sobre a eficácia da substância.

Vale lembrar que durante esse estudo, não foi encontrado nenhum teste feito em cobaias com o sistema imune comprometido. Uma pesquisa abordando esse aspecto seria enaltecida à teoria de que a Fosfoetanolamina sintética é uma substância endógena e marcadora tumoral, servindo de guia para que o sistema imune combata o câncer. Sendo assim, provavelmente sua eficácia em camundongos imunodeprimidos será maior.

## CONCLUSÃO

Conforme a maioria dos estudos que testaram a eficácia da Fosfoetanolamina sintética contra neoplasias malignas, tais como melanoma, leucemia e carcinoma pulmonar demonstraram que ela possui efeitos estimuladores da morte celular, regredindo assim o avanço do câncer. Esses mesmos trabalhos compararam-na com outros fármacos anti-oncogênicos e citam menos efeitos colaterais, se comparado aos demais tratamentos, e aumento da sobrevida.

Sendo assim, com base nos aspectos legais das etapas necessárias para a aprovação de um medicamento e subsequente comercialização, faz-se necessário mais investimento por parte do Governo Federal na realização de testes que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) e a Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP), possam exercer seu trabalho e comprovar o real efeito dessa substância no organismo.

Portanto, a pressão populacional e midiática para liberação judicial antes do processo de análise completo é um empecilho ao desenvolvimento de medicamentos confiáveis e impõe riscos à saúde mundial, porque se automedicar sem saber os reais efeitos de uma substância é um risco eminente além de diminuir a eficácia de outros tratamentos contra o câncer já iniciados ou o tempo de vida que resta ao paciente.

Afinal, esse anseio por mais investigações sobre essa substância está arraigado na busca por avanços no tratamento contra o câncer. Como já dizia no artigo 196º da Constituição Federal de 1988: “A saúde é um dever do Estado e direito de todos”, sendo assim a obrigatoriedade de garanti-la está na mão dos órgãos políticos- judiciários. Entretanto, a responsabilidade dos órgãos competentes é garantir que a lei seja cumprida de uma forma qualificadora, evitando ao máximo o dano ao bem-estar físico, econômico e social.

Assim é possível afirmar que a necessidade de mais estudos sobre o medicamento é evidente, apesar de atualmente ser considerado eficaz. Os efeitos colaterais devem ser acompanhados a longo prazo, através de ensaios clínicos, na população em uso da medicação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIKEN, N. R.; GILLIES, R. J. **Phosphomonoester metabolism as a function of cell proliferative status and exogenous precursors**. *Anticancer Res.* 16 (3B): 1393-7, 1996.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2015. <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/087adf004a38e24a8c7fcc4eff144ba1/NT\\_56\\_2015+SUMED+-+fosfoetanolamina.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/087adf004a38e24a8c7fcc4eff144ba1/NT_56_2015+SUMED+-+fosfoetanolamina.pdf?MOD=AJPERES)> Acessado em 13/05/2016 às 16:38.

ARRUDA et al. **The Effect of Phosphoethanolamine Intake on Mortality and Macrophage Activity in Mice with Solid Ehrlich Tumors**. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. vol. 54, n. 6, pp. 1203-1209, 2011.

BARRETO, ML. et al. **Epidemiologia, serviços e tecnologias em saúde [online]**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1998. 235 p. *Epidemiológica series*, nº 3. ISBN 85-85676-49-3. Available from SciELO Books .

BRASIL, Instituto Nacional de Câncer. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro, Editora MS, pp. 17, 20, 30, 32; 2011.

CONDESSA, Mirta B. **A política atual para a regulação de medicamentos no Brasil**. *Revista do Centro Universitário Euroamericano*. Brasília, Distrito Federal, 2005.

DE ALMEIDA, Vera Lúcia. et al. LEITÃO, Andrei; REINA, Luisa del Carmen Barrett. **Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução**. 2004. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422005000100021](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000100021). Acesso em: 11/11/2015

ESPECIAL. **Pílula da USP usada em tratamento contra câncer divide opiniões**. *Empresas & Negócios*. São Paulo, 26/10/2015. Seção p. 6. Disponível em: [http://www.jornalempresasenegocios.com.br/images/edicoes/3006/pagina\\_06\\_ed\\_3006.pdf](http://www.jornalempresasenegocios.com.br/images/edicoes/3006/pagina_06_ed_3006.pdf). Acesso em: 15/11/2015.

FERREIRA, A. K, et al. Synthetic phosphoethanolamine has in vitro and in vivo anti-leukemia effects. **British Journal of Cancer**. United Kingdom, 7/11/2013. Seção p. 2819-2828.

FERREIRA et al. **Synthetic phosphoethanolamine has in vitro and in vivo anti-leukemia effects**. *British Journal of Cancer*. vol. 109, n. 11, pp. 2819-2828, 2013.

FERREIRA et al. **Anti-Angiogenic and Anti-Metastatic Activity of Synthetic Phosphoethanolamine**. *Plos One*. vol. 8, n. 3, pp. 1-14, 2013.

FERREIRA et al. **Synthetic phosphoethanolamine a precursor of membrane phospholipids reduce tumor growth in mice melanoma B16-F10 and in vitro induce apoptosis and arrest in G2/M phase.** Biomed Pharmacother. vol. 17, pp. 32-38, 2012.

FERREIRA et al. **Anticancer Effects of Synthetic Phosphoethanolamine on Ehrlich Ascites Tumor: An Experimental Study.** Anticancer Research. vol. 32, pp. 95-104, 2012.

FERREIRA, Adilson Kleber et al. **Anti-Angiogenic and Anti-Metastatic Activity of Synthetic Phosphoethanolamine.** Journal Plos One. United States Of America, 14/3/1013. ed. 3, p. 1-14.

FERREIRA et al. **Synthetic Phosphoethanolamine Induces Apoptosis Through Caspase-3 Pathway by Decreasing Expression of Bax/Bad Protein and Changes Cell Cycle in Melanoma.** Journal Cancer Science & Therapy. vol. 3, n. 3, pp. 53-59, 2011.

FIGUEIREDO et al. **Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo.** Revista Brasileira de Cancerologia. vol. 49, n. 3, pp. 179-183, 2003.

GARÓFOLO, et al. **Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico.** Revista de Nutrição. vol. 17, n. 4, pp. 491-505, 2004.

GOMES et al. **Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios.** 2012. Disponível em: <[http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes\\_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set3602.pdf](http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set3602.pdf)> Acesso em: 27 de dezembro de 2015, às 08h54min

GONÇALVES, Joana Araújo. **O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia**”. Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, Portugal, 2011.

INCA, Instituto Nacional do Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, Editora MS, pp. 26, 52; 2014.

KANO-SUEOKA et al. **Phosphoethanolamine as a growth factor of a mammary carcinoma cell line of rat.** Cell Biology. Proc. Nati. Acad. Sci. USA Vol. 76, No. 11, November 1979 pp. 5741-5744.

MASTROIANNI, P.C; LUCCHETTA, R.C. **Regulamentação Sanitária de Medicamentos.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Araraquara, SP, Brasil, v. 32, n. 1, pp. 127-132. 6/12/2010.

MENDONÇA, Guinar Azevedo e Silva. **Risco crescente de melanoma de pele no Brasil.** Rev. Saúde públ. vol. 26, n. 4, pp. 290-294, 1992.

MENEGUELO, Renato. **Efeitos Antiproliferativos e Apoptóticos Da Fosfoetanolamina Sintética No Melanoma B16F10.** 2008. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/82/82131/tde-12022008-135651/pt-br.php>. Acesso em: 11/11/2015

MENEGUELO, Renato. **Efeitos antiproliferativos e apoptóticos da fosfoetanolamina sintética no melanoma B16F10.** [Dissertação] Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia – Mestrado, Universidade de São Paulo – USP, São Carlos, São Paulo, pp. 15; 16; 82; 93; 106-108; 110-111, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Rio de Janeiro. **ABC do câncer: Abordagens Básicas para Controle do Câncer.** 2011. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc\\_do\\_cancer.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf). Acesso em: 11/11/2015

MORENO, Marcelo; CONTE, Bruna; MENEGAT, Eduardo. **Diferenças Clínico-Epidemiológicas entre Pacientes Masculinos e Femininos com Diagnóstico de Melanoma Cutâneo no Oeste de Santa Catarina.** Revista Brasileira de Cancerologia. vol. 61, n. 1, pp. 15-21, 2015.

NASCIUTTI, Priscilla Regina. **Desenvolvimento de novos fármacos.** Universidade Federal de Goiás. pp. 6-10. Goiânia, Goiás, 2012.

NISHIOKA, Sérgio de Andrade. **Como é Feito o Registro de Medicamentos Novos no Brasil.** 2006. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/artigo\\_pratica\\_hospitalar.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/artigo_pratica_hospitalar.pdf). Acesso em: 14/11/2015

O'DAY et al. **Phase II, randomized, controlled, double-blinded trial of weekly elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone for stage IV metastatic melanoma.** J. Clin. Oncol. vol. 10, pp. 5452-5458, 2009.

PINTO, Fábio Gonçalves; CURI, Paulo Roberto. **Mortalidade por neoplasias no Brasil (1980/1983/1985): agrupamento dos Estados, comportamentos e tendências.** Rev. Saúde Públ. vol. 25, n. 4, pp. 276-281, 1991.

PURIM et al. **Perfil de Casos de Melanoma em um Hospital Universitário, 2003 a 2007.** Revista Brasileira de Cancerologia. vol. 59, n. 2, pp.193-199, 2013.

ROZENFELD, Suely. **Avaliação do Uso dos Medicamentos como Estratégia para a Reorientação da Política de Insumos em Saúde.** Caderno de Saúde Pública. Rio de Janeiro, RJ, 5(4): 388-402, 1989.

SÃO PAULO, Brasil. **Lei nº 5.991/1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências.** Diário Oficial da União 1973; 19 dez. Acesso em 14/11/2015 Disponível em:<[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L5991.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L5991.htm)>

TAKAHASHI, Y., NISHIOKA, K. **Survival without tumor shrinkage: re-evaluation of survivalgain by cytostatic effect of chemotherapy.** J Natl Cancer Inst 1995; 87:1262-3.

VERONEZ, Luciana. **Atividade da fosfoetanolamina sintética em melanoma murino experimental.** 2012. Disponível em: [www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17147/tde.../Luciana\\_Veronez.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17147/tde.../Luciana_Veronez.pdf). Acesso em: 12/11/2015



VIDOTTI, Carlos César Flores. **Medicamentos novos e as necessidades do Sistema Único de Saúde: políticas públicas e desenvolvimento de fármacos no Brasil.** 2007. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/cebrim/Tese%20Vidotti%20Completa.pdf>. Acesso em: 15/11/2015

ZUCCHETTI, Chaiane; MORRONE, Fernanda Bueno. **Perfil da pesquisa clínica no Brasil.** Revista HCPA. vol. 32, n. 3, pp. 340-341, 2012.