

The logo for C'ATES, featuring a stylized 'C' with a white outline and a teal fill, followed by the word 'ATES' in white uppercase letters on a dark blue background.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

NOTA TÉCNICA

NT 06/2015

Fosfoetanolamina no tratamento de câncer

Phosphoethanolamine in cancer treatment

Fosfoetanolamina en el tratamiento del cáncer

Belo Horizonte - MG

Outubro - 2015

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

2015. CCATES.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccat.es.org.br>

Elaboração:

Isabella Piassi Godói
Mestra em Biotecnologia Aplicada a Saúde
CCATES/UFMG

Lívia Lovato Pires de Lemos
Mestra em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica
CCATES/UFMG

Renata Cristina R. Macedo do Nascimento
Mestra em Inovação Biofarmacêutica - área
propriedade intelectual
CCATES/UFMG

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG

Epígrafe: *Com a divulgação na mídia de uma substância (fosfoetanolamina) que tem sido utilizada para o tratamento do câncer a partir de estudos preliminares realizados por pesquisadores da Universidade de São Paulo – Brasil, o Comitê Executivo em Saúde do Conselho Nacional de Justiça – Seção Minas Gerais solicitou a elaboração de uma nota técnica que contribuísse para melhor entendimento sobre a questão.*

Epigraph: *With the media coverage of a substance (phosphoethanolamine) that has been used for the treatment of cancer based on preliminary studies by researchers at the University of Sao Paulo – Brazil, the Executive Committee on Health of the National Council of Justice - Section Minas Gerais asked for the preparation of a technical note to contribute to better understanding of the issue. – Final remarks in English, page 11*

Epígrafe: *Con la cobertura mediática de una sustancia (fosfoetanolamina) que se ha utilizado para el tratamiento del cáncer con base en estudios preliminares realizados por investigadores de la Universidad de São Paulo - Brasil, el Comité Ejecutivo de Salud del Consejo Nacional de Justicia - Sección de Minas Gerais solicitó la preparación de una nota técnica para contribuir a una mejor comprensión del tema. – Consideraciones finales en español, página 12*

1. Descrição da demanda

Trata-se de esclarecimento quanto à *fosfoetanolamina*, substância estudada pelo Instituto de Química de São Carlos (IQSC) da Universidade de São Paulo (USP) e da sua utilidade para tratamento do câncer. Este potencial uso tem sido veiculado em importantes canais de comunicação do país, despertando o interesse de portadores da doença, familiares e profissionais de saúde.

Estabeleceu-se uma revisão de literatura sobre o tema e uma análise da legislação relativa ao registro e comercialização de medicamentos no Brasil, além dos aspectos éticos relacionados à pesquisa envolvendo seres humanos.

2. Contextualização

O processo de mudança no perfil demográfico brasileiro, associado à transformação nas relações entre as pessoas e seu ambiente, ocasionaram uma alteração importante no perfil de morbimortalidade, diminuindo a ocorrência das doenças infectocontagiosas e ressaltando as doenças crônico-degenerativas como problemas de saúde pública. Neste contexto, e considerando

seu perfil epidemiológico, o câncer tem conquistado espaço importante nas agendas políticas e técnicas de todas as esferas de governo (INCA, 2015), evoluindo progressivamente como umas das principais causas de óbito no país.

De acordo da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes, em todo o mundo, em 2012. Para 2030, a carga global estimada é de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes pela doença. O número de casos continuará aumentando, onde se destacam no Brasil, entre os homens, os cânceres de pulmão, próstata, estômago e fígado; e, nas mulheres, os de mama, pulmão, colo do útero e estômago (INCA, 2015; DATASUS, 2015).

No Brasil, a incidência estimada para o ano de 2015 é de, aproximadamente, 576 mil casos novos de câncer, incluindo os de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema no país (INCA, 2015). Desta forma, a busca por alternativas terapêuticas eficazes, que impactem a morbimortalidade, é um constante desafio para a sociedade.

3. Processo de desenvolvimento e registro de novos medicamentos

As legislações adotadas em âmbito federal definem que a comercialização de produtos industrializados com finalidade terapêutica, ou seja, como *Medicamento* tem de atender a normas sanitárias específicas. Atualmente, a Lei Federal define medicamento como o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1973). De acordo com o artigo 16 da Lei nº 6.360/1976 a industrialização com fins de comercialização no país deve preceder de registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Lei 5991 de 1973...

Art. 1º - O controle sanitário **do comércio de drogas, medicamentos**, insumos farmacêuticos e correlatos, em todo o território nacional, rege-se por esta Lei.

Lei 6363 de 1976...

Art 1º **Ficam sujeitos às normas de vigilância sanitária instituídas por esta Lei os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, definidos na Lei nº 5.991 de 17 de dezembro de 1973**, bem como os produtos de higiene, os cosméticos, perfumes, saneantes domissanitários, produtos destinados à correção estética e outros adiante definidos.

Art 2º Somente poderão extrair, produzir, fabricar, transformar, sintetizar, purificar, fracionar, embalar, reembalar, importar, exportar, armazenar ou expedir os produtos de que trata o art. 1º as empresas para tal fim autorizadas pelo Ministério da Saúde e cujos estabelecimentos hajam sido licenciados pelo órgão sanitário das Unidades Federativas em que se localizem.

“ Art. 16 O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: (...)

II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja **reconhecido como seguro e eficaz** para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias;

III - tratando-se de **produto novo**, que **sejam oferecidas amplas informações** sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e **determinação do grau de segurança e eficácia necessários**” (grifo nosso).

No caso de produtos farmacêuticos com finalidade terapêutica ou adjuvante, mesmo que não haja medicamento que contenha o princípio ativo registrado no país, a legislação federal ainda permite a sua manipulação em farmácias por meio de fórmulas magistrais prescritas por profissionais habilitados (médicos e dentistas).

Lei 5991 de 1973...

Art. 4º - Para efeitos desta Lei, são adotados os seguintes conceitos:

X - Farmácia - **estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais** e oficinais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica...

Art. 36 - A **receita de medicamentos magistrais** e oficinais, preparados na farmácia, deverá ser registrada em livro de receituário...

Entende-se por **Preparação Magistral - Medicamento preparado mediante manipulação em farmácia, a partir de fórmula constante de prescrição médica.**

Para o registro de medicamentos nos órgãos sanitários é necessário a apresentação de estudos que comprovem eficácia e segurança. No processo de desenvolvimento de um novo fármaco são realizados estudos não clínicos (normalmente em animais de experimentação e *in vitro*) além de estudos clínicos em seres humanos, divididos em três fases, como pode ser observado na Figura 1.

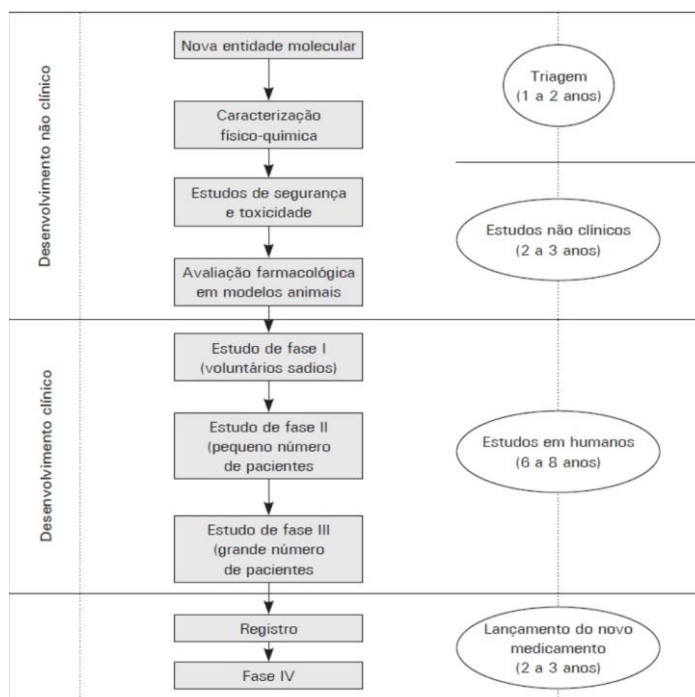
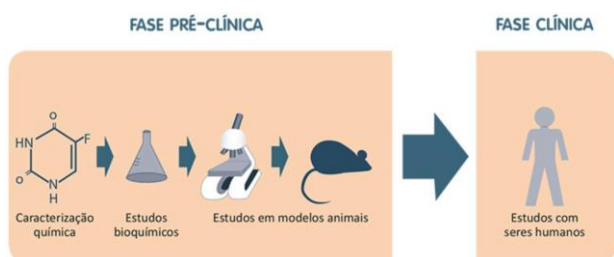


Figura 1. Etapas do processo de desenvolvimento de novos fármacos, conforme Laurence et al (1997).

Na pesquisa clínica de fase I, avalia-se a segurança e a toxicidade do produto em humanos. Esta fase é realizada, na maioria das vezes, em voluntários saudáveis. Na fase 2, inicia-se a pesquisa da eficácia do medicamento contra a doença e são obtidas também informações mais detalhadas sobre a toxicidade. Somente a partir de resultados favoráveis, ocorrerá um estudo clínico fase III. O desenvolvimento destas fases é condição indispensável para submissão do pedido de registro à agência reguladora. Já os estudos fase IV são realizados a partir da aprovação do medicamento para comercialização, buscando certificar que os resultados obtidos na fase anterior (fase III) são aplicáveis em uma grande parte da população usuária da tecnologia (ANVISA, 2015).

A realização das três fases do estudo clínico está condicionada ao cumprimento de normas de ética em pesquisa. No Brasil, as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos estão estabelecidas pela Resolução nº 466/2012. Esta Resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, entre outros, e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. As pesquisas envolvendo seres humanos devem atender às exigências éticas e científicas fundamentais (BRASIL, 2012):

"III.1 - A eticidade da pesquisa implica em:

- a) consentimento livre e esclarecido dos indivíduos-alvo e a proteção a grupos vulneráveis e aos legalmente incapazes (*autonomia*). (...);
- b) ponderação entre riscos e benefícios, tanto atuais como potenciais, individuais ou coletivos (*beneficência*), comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos;
- c) garantia de que danos previsíveis serão evitados (*não maleficência*);
- d) relevância social da pesquisa com vantagens significativas para os sujeitos da pesquisa e minimização do ônus para os sujeitos vulneráveis, (...) (*justiça e equidade*).

III.2- **Todo procedimento** de qualquer natureza **envolvendo o ser humano, cuja aceitação não esteja ainda consagrada na literatura científica, será considerado como pesquisa** e, portanto, deverá obedecer às diretrizes da presente Resolução. (...)" (grifo nosso).

O rigor ético e metodológico atribuído às pesquisas científicas para o desenvolvimento de produtos para a saúde deve-se à necessidade de minimizar danos e garantir que os produtos comercializados sejam seguros e eficazes, **uma vez que serão industrializados e tem potencial de atingir um grande número de indivíduos.**

Salienta-se que mesmo quando todas as etapas são desenvolvidas de forma adequada, o uso de medicamentos em larga escala pode suscitar problemas não identificados durante as pesquisas clínicas. Como exemplos desta situação pode-se destacar a retirada do mercado de anti-inflamatórios do grupo de inibidores da ciclo-oxigenase (COX2). Apesar do entusiasmo gerado inicialmente por esses fármacos, o decorrer da história não mostrou o desfecho esperado, e alguns desses fármacos foram retirados do mercado por gerar complicações cardiovasculares graves, como o conhecido Vioxx® (MENDES et al, 2012).

4. A fosfoetanolamina

Os fosfolípides de etanolamina são componentes das membranas celulares que desempenham importantes papéis na regulação de processos celulares, como divisão celular, autofagia e fagocitose (BACKAVIC *et al.*, 2007). Alguns estudos demonstraram a aplicação de fosfolípides, dentre eles os alquilfosfolípides (ex: edelfosine, perefosine e miltefosine) como promissores candidatos ao tratamento do câncer, denominados como fosfolípides antineoplásicos (VINK *et al.*, 2007). Alguns fosfolípides estão presentes em muitos alimentos da dieta convencional humana, destacando-se a lecitina presente na soja e na gema do ovo (Figura 2).

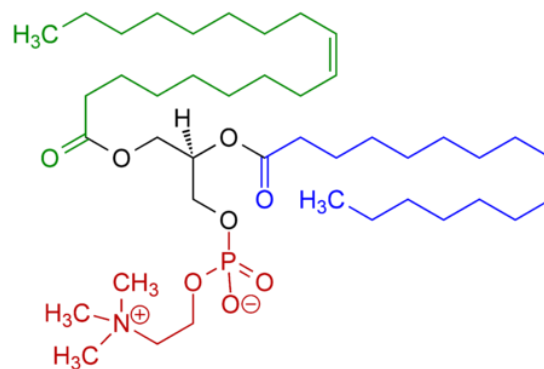


Figura 2. Estrutura da fosfatidilcolina ou lecitina.

O mecanismo de ação sugerido para a participação de fosfolípidos, no contexto de neoplasias, envolve a translocação de fosfatidietanolamina da porção interna para externa da membrana plasmática das células apoptóticas, o que viabilizaria o reconhecimento e eliminação pelos macrófagos. Adicionalmente, têm-se destacado, para alguns fosfolípidos, diferentes mecanismos para a atividade antineoplásica, quando comparado aos tratamentos convencionais, uma vez que não terá como alvo o DNA, mas a membrana celular nos quais podem se inserir e interferir na transdução de sinais e alterações no metabolismo lipídico, contribuindo para a indução da apoptose (VINK et al., 2007; ALDERLIESTEN *et al.*, 2011).

Recentemente, o fosfolípide fosfoetanolamina (Figura 3), caracterizado como um monoéster, cuja cadeia R corresponde ao grupamento $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, foi anunciado como um potencial candidato à substância antineoplásica. A fosfoetanolamina orgânica está presente no cérebro, em grandes quantidades, e com elevação significativa de sua concentração em alguns tipos de tumores, da ordem de até 10 vezes acima do normalmente observado (PERRY *et al.*, 1971). Verificou-se que sua síntese ocorre a partir da conversão de etanolamina em fosfoetanolamina no Sistema Nervoso Central. Porém, as funções precisas desta substância ainda encontram-se desconhecidas (PU & MASLAND, 1984).

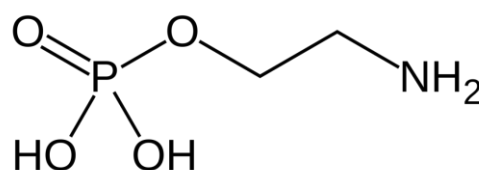


Figura 3. Fosfoetanolamina ($\text{C}_2\text{H}_8\text{NO}_4\text{P}$)

O processo de síntese da fosfoetanolamina distribuída mediante ordem judicial pelo Instituto de Química de São Carlos foi patentado pelo professor aposentado Gilberto Orivaldo Chierice, e outros pesquisadores. Na descrição do depósito PI 0800460-9 A2 lê-se “Nova metodologia de síntese da fosfoetanolamina na forma sólida com cálcio, magnésio e zinco e na forma de solução com monoetanolamina. Que utiliza técnicas de espectroscopia vibracional na região do Infravermelho e a análise elementar, e apresenta um rendimento final de 90%, sendo adicionado, ao cristal puro, carbonato de cálcio, magnésio e zinco, para neutralização completa da fosfoetanolamina na forma sólida, e onde a adição de monoetanolamina, para neutralização, pode ser uma estratégia para obtenção de um tampão que pode ser utilizado em disfunções celulares e metabólicas” (INPI, 2015). Apesar deste novo processo de síntese orgânica ter sido patentado, a substância pode ser encontrada no mercado internacional de insumos químicos, uma vez que existem outros métodos de síntese.

Estudos demonstraram uma redução expressiva da massa tumoral em animais tratados por via intraperitoneal com fosfoetanolamina. Esta redução de massa tumoral, bem como da formação de metástases, foi superior à observada com a utilização de quimioterápicos comerciais (MENEGUELO, 2007; FERREIRA *et al.*, 2011). Ferreira e colaboradores (2012) conduziram um estudo experimental durante quatro semanas, a fim de avaliar a atividade antitumoral de fosfoetanolamina em células de melanoma B16-F10. Após 10 dias de inoculação nas células tumorais, foi iniciado o tratamento com a substância, utilizando-se concentrações de 50 e 100 mg/Kg/dia, durante 15 dias. Foi observado um efeito antiproliferativo, *in vitro* dose-resposta, de células B16-F10, bem como a não indução da alteração da morfologia celular. Adicionalmente, em baixas concentrações, supõe-se que a fosfoetanolamina atue na fase G2 do ciclo celular e, em altas concentrações, na indução de apoptose.

Tatá e colaboradores (2012) realizaram um estudo, no qual biomarcadores lipídicos tumorais foram mapeados em modelos murinos, com melanoma, expostos a fosfoetanolamina. Foi verificada uma acentuada diminuição desses biomarcadores tumorais após a utilização desta substância. Os dados sugerem a utilização de fosfoetanolamina como potencial substância antitumoral. No entanto, novos estudos são recomendados para uma melhor avaliação, sugerindo-se, conforme preconizado pelos órgãos reguladores, a realização de ensaios clínicos.

Ferreira e colaboradores (2013) avaliaram o efeito da fosfoetanolamina sintética em culturas de dois tipos de células de câncer de mama (MCF-7 e MCF10). Diferentes concentrações da solução foram aplicadas durante 24h. Foi observado ambas as linhagens foram sensíveis à fosfoetanolamina, uma à concentração menor e outra à uma concentração maior da substância. As células entraram em apoptose (MCF-7) ou parada do ciclo celular. O mecanismo proposto para a apoptose das células de câncer de mama é mostrado na Figura 4.

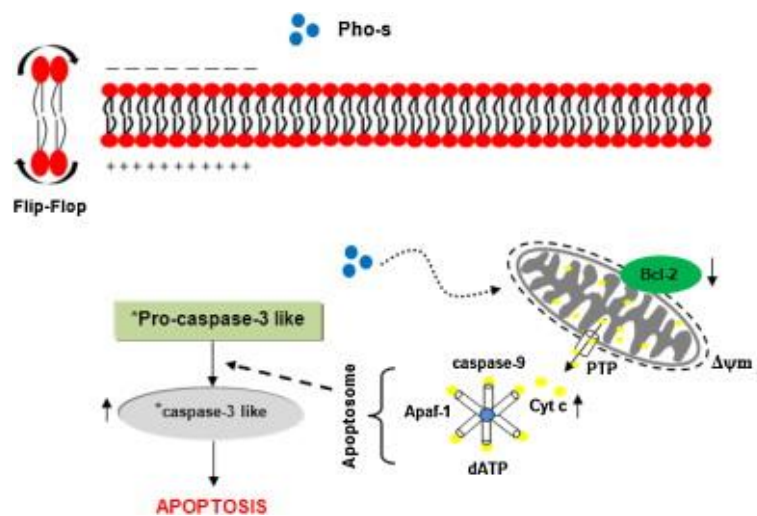


Figura 4. A fosfoetanolamida (Pho-s) entra na célula e, uma vez no citoplasma, induz a depolarização da membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) que, por sua vez, aumenta a permeabilidade do poro de transição (PTP) mitocondrial liberando citocromo c (Cyt c) no citoplasma. O Cyt c, juntamente com a caspase-9, fator de ativação de apoptose-1 (Apaf-1) e trifosfato de desoxiadenosina (dATP), forma o complexo apoptossomo (apoptosome), o qual pode ativar a (*) uma proteína tipo caspase-3 na membrana da célula da linhagem MCF-7, induzindo ao movimento de flip-flop da membrana, levando a externalização da carga negativa associada à presença de fosfatidilserina (Extraído e traduzido livremente de Ferreira et al., 2013).

5. Registro para fabricação e comercialização de medicamentos

Qualquer produto, independentemente da natureza (vegetal, animal, mineral ou sintética), que venha a ser produzido em escala industrial e comercializado como *medicamento* precisará obter registro sanitário junto à ANVISA. Para submissão do pedido de registro de um medicamento, faz-se necessário o encaminhamento de dossiê contendo, em linhas gerais, documentação administrativa, comprovação de qualidade, segurança e eficácia do medicamento objeto do registro, além da certificação de cumprimento dos princípios de Boas Práticas de Fabricação (ANVISA, 2015).

Conforme a Nota Técnica nº 56/2015/SUMED/ANVISA, não há protocolo de pedido de registro para medicamentos com fosfoetanolamina ou qualquer registro concedido pela ANVISA para esta substância (ANVISA, 2015).

Neste contexto, com o intuito de avaliar o potencial antineoplásico da substância, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 1.767, de 29 de outubro de 2015, instituiu um Grupo de Trabalho (GT) para apoiar as etapas necessárias ao desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina. A etapa de realização de ensaios clínicos contará com o apoio da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer (RNPCC), instituída nos termos da Portaria nº 192/GM/MS, de 31 de janeiro de 2014. O GT terá prazo máximo de 60 (sessenta) dias, a partir da data de publicação da Portaria, para apresentar relatório final das atividades realizadas ao Ministro da Saúde (BRASIL, 2015).

Da disponibilização pelo SUS

De acordo com a legislação vigente só poderá ser fornecido pelo SUS medicamentos que tenham sido previamente registrados pela ANVISA e que tenham sido avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ainda de acordo com recomendação 31/2010 do Conselho Nacional de Justiça (CNJ) os Tribunais de Justiça dos Estados e Regionais Federais devem evitar autorizar o fornecimento de medicamentos ainda não registrados pela ANVISA, ou em fase experimental.

LEI 12.401 de 2011

“Art. 19-q. **A incorporação**, a exclusão ou a alteração pelo SUS **de novos medicamentos**, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, **são atribuições do Ministério da Saúde**, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

§ 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:

I - **as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento**, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso”...

“Art. 19-t. **São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:**

I - **o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela agência nacional de vigilância sanitária - ANVISA;**

II - **a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na ANVISA.”**

Considerações finais

Mediante as informações apresentadas, a fosfoetanolamina ainda não é um medicamento registrado no país. É uma substância química, presente em diversos processos de biossíntese no homem e em outras espécies, a qual ainda não foi submetida a testes clínicos para a comprovação de sua segurança e eficácia no tratamento do câncer. Conforme manifestação da ANVISA, não há registro ativo nem sequer solicitação de registro sanitário para comercialização no país.

No caso de produtos farmacêuticos com finalidade terapêutica ou adjuvante, mesmo que não haja medicamento que contenha o princípio ativo registrado no país, entende-se que a legislação federal ainda permite a sua manipulação em farmácias por meio de fórmulas magistrais prescritas por profissionais habilitados (médicos e dentistas).

O uso de um produto em seres humanos com baixa qualidade de evidências científicas pode apresentar risco à saúde do paciente. Nestas situações de incerteza, o médico deve avaliar em conjunto com o paciente as opções terapêuticas disponíveis e bem como a relação de custo-efetividade e a segurança. Dados e especialistas consultados no processo de elaboração desta nota técnica apontam para um potencial antineoplásico da fosfoetanolamina. Neste mesmo sentido o Ministério da Saúde instituiu um grupo de trabalho para orientar e acompanhar estudos necessários à avaliação clínica da substância no tratamento de neoplasias.

Por fim, de acordo com a legislação vigente só poderá ser fornecido pelo SUS medicamento que tenha sido previamente registrado pela ANVISA e que tenha sido avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

Final remarks

By the information presented, the phosphoethanolamine is still not a registered medicine in the Brazil. It is a chemical substance present in many biosynthetic processes in humans and other species, which has not yet been subjected to clinical trials to prove its safety and efficacy in the treatment of cancer. As manifested by the Brazilian Agency for Sanitary Surveillance (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA), there is no active record even sanitary registration application for marketing in the country.

In the case of pharmaceutical products with therapeutic or adjuvant purpose, even if there is no medicine that contains the active ingredient registered in the country, it is understood that the federal legislation still allows its manipulation in pharmacies through magisterial formulas prescribed by qualified professionals (doctors and dentists).

The use of a product in humans with low-quality scientific evidence may present a risk to the health of the patient. In such situations of uncertainty, the physician should evaluate together with the patient the therapeutic options available and as well as cost-effectiveness and safety. Data and experts consulted in the drafting of this technical note suggest an anticancer potential of phosphoethanolamine. In the same direction the Ministry of Health of Brazil established a working group to guide and monitor clinical studies necessary for the evaluation of the substance in the treatment of cancer.

Finally, according to current legislation it can only be provided by SUS medicine that has been previously registered by ANVISA and has been evaluated by the National Commission for Technology Incorporation in the SUS (CONITEC).

Consideraciones finales

Por la información presentada, la fosfoetanolamina aún no es un medicamento registrado en el país. Se trata de una sustancia química presente en muchos procesos biosintéticos en seres humanos y otras especies, que aún no ha sido sometida a ensayos clínicos para demostrar su seguridad y eficacia en el tratamiento del cáncer. Como manifestado por la Agencia Brasileña de Vigilancia Sanitaria (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA), no hay registro activo ni siquiera solicitud de registro sanitario para su comercialización en el país.

En el caso de los productos farmacéuticos con fines terapéuticos o adyuvantes, incluso si no hay medicamento que contiene el principio activo registrado en el país, se entiende que la legislación federal todavía permite su manipulación en las farmacias a través de fórmulas magistrales prescritas por profesionales cualificados (médicos y dentistas).

El uso de un producto en humanos con evidencia científica de baja calidad puede presentar un riesgo para la salud del paciente. En tales situaciones de incertidumbre, el médico debe evaluar junto con el paciente las opciones terapéuticas disponibles y así como el costo-efectividad y la seguridad. Datos y expertos consultados en la redacción de esta nota técnica sugieren potencial antineoplásico de la fosfoetanolamina. En el mismo sentido el Ministerio de Salud de Brasil estableció un grupo de trabajo para orientar y supervisar los estudios clínicos necesarios para la evaluación de la sustancia en el tratamiento del cáncer.

Por último, de acuerdo con la legislación vigente, sólo puede ser proporcionado por SUS el medicamento que ha sido previamente registrado por la ANVISA y ha sido evaluado por la Comisión Nacional de Técnica de Incorporación en el SUS (CONITEC).

Referências Bibliográficas

- ALDERLIESTEN, M.C *et al.* Phosphoinositide phosphatase SHIP-I regulates apoptosis induced by edelfosine. Fas ligation and DNA damage in mouse lymphoma cells. **Biochem J.** v. 440, p.127-35, 2011.
- ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Nota Técnica nº 56/2015/SUMED/ANVISA.** Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/087adf004a38e24a8c7fcc4eff144ba1/NT_56_2015+SUMED+-+fosfoetanolamina.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 22 out. 2015.
- BALASUBRAMANIAN, k *et al.* Regulated externalization of phosphatidylserine at the cell surface: implications for apoptosis. **J Biol Chem.** v. 282. 2007.
- BAKOVIC, M *et al.* Metabolic and molecular aspects of ethanolamine phospholipid biosynthesis: the role of CTP phosphoethanolamine cytidyltransferase (Pcyt2). **Biochem Cell Biol.** V. 85, p.283-200, 2007.
- BRASIL. **Portaria nº 1.767, de 29 de outubro de 2015.** Institui um Grupo de Trabalho (GT) para apoiar as etapas necessárias ao desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina. Brasília: Diário Oficial da União, 30 nov. 2015. Seção 1, n.208, p.43-44.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012.** Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União. 13 jun. 2013.
- BRASIL. **Portaria GM nº 3.916 de 30 de outubro de 1998.** Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 10 nov. 1998. Seção 1, n.215, p.1.
- BRASIL. **Lei nº. 5.991/1973 de 17 de dezembro de 1973.** Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. Brasília: Diário Oficial da União. 21 dez. 1973.
- DATASUS. Estatísticas vitais. Informações de mortalidade. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>. Acesso em 19 nov. 2015
- FERREIRA *et al.* Synthetic phosphoethanolamine induces apoptosis through caspase-3 pathway by decreasing expression of Bax/Bad protein and changes cell cycle in melanoma. **J. Cancer Sci. Ther.** v.3, 2011.
- FERREIRA *et al.* Synthetic phosphoethanolamine a precursor of membrane phospholipids reduce tumor growth in mice bearing melanoma B16-F10 and in vitro induce apoptosis and arrest in G2/M phase. **Biomedicine & Pharmacotherapy.** v. 66; p. 541–548, 2012.
- FERREIRA *et al.* Synthetic phosphoethanolamine induces cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells through the mitochondrial pathway. **Biomedicine & Pharmacotherapy.** v. 67; p. 481–487, 2013.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Incidência de câncer no Brasil.** Disponível em < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/index.asp?ID=2>>. Acesso em 22 out. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI). Consulta à Base de Dados do INPI. Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePl/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acesso em 19 nov. 2015

MENDES, R. T. et al. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. **Rev Bras Reumatol** 2012;52(5):767-782 . Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n5/v52n5a11.pdf>>. Acesso em 22 out. 2015.

MENEGUELO, R. Efeitos antiproliferativos e apoptóticos da fosfoetanolamina sintética no melanoma B16F10. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação da Interunidades em Bioengenharia (EESC/FMRP/IQSC). Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.

PERRY, T. L *et al.* Related Articles, Links Regional distribution of amino acids in human brain obtained at autopsy. **J Neurosci**. v.18; p. 513-9, 1971.

PU, G.A; MASLAND, R.H. Biochemical interruption of membrane phospholipid renewal in retinal photoreceptor cells. **J Neurosci**. v.4; 1984.

SALDANHA, P.H. A tragédia da talidomida e o advento da teratologia experimental. **Rev. Bras. Genética**. 17(4):449-64, dez. 1994.

TATA, A *et al.* Nanoassisted Laser Desorption-Ionization-MS Imaging of Tumors. **Anal. Chem**. v. 84, p. 6341–6345, 2012.

VINK, S. R *et al.* Rationale and clinical application of alkylphospholipid analogues in combination with radiotherapy. **Cancer Treat Rev**. v.33:191 2007.