



NOTA TÉCNICA Nº 01/2015

Esta nota técnica tem como objetivo esclarecer algumas dúvidas sobre o uso da substância fosfoetanolamina.

1-Da substância

O fosfoetanolamina é um precursor central na biossíntese dos fosfolípidos da membrana, envolvidos no volume das membranas celulares (Ferreira, 2013).

A fosfoetanolamina sintética é um fosfolípido antineoplásico. Classe esta que apresenta um mecanismo de ação capaz de interferir com a transdução do sinal de lípidos na membrana celular de tumores e, conseqüentemente induzir a morte celular (Ferreira, 2012).

2-Das etapas que uma substância deve percorrer até se tornar um medicamento.

Diante de uma hipótese de que uma determinada substância possa ter função terapêutica: curativa, paliativa ou profilática, essa hipótese é testada *in vitro*¹ e em animais de laboratório numa fase chamada pré-clínica. Nesta etapa a principal motivação é avaliar o comportamento da substância em organismos vivos, buscando evidências preliminares sobre a atividade farmacológica e a segurança da substância candidata. Esta fase também avalia o perfil de toxicidade da substância (SBPPC, 2015).

Caso a substância preencha os requisitos da fase pré-clínica passa-se para a **fase clínica** que é processada em humanos e dividida em quatro fases. A primeira fase (fase I) é normalmente realizada com um pequeno grupo de adultos saudáveis com o intuito de estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético² e quando possível, um perfil farmacodinâmico³ (ANVISA).

A fase II é um estudo realizado com indivíduos portadores da condição patológica ao qual a substância promete tratar. O objetivo é demonstrar indicação da eficácia; confirmação da segurança; biodisponibilidade e bioequivalência de diferentes formulações num curto prazo.

¹ *In vitro* é uma expressão em latim que significa “em vidro”. É utilizada na medicina para categorizar os fenômenos que são observados fora do organismo de um ser vivo. portuguesa.

² **Farmacocinética** é o caminho que um medicamento realiza no organismo desde a sua administração até a sua eliminação, incluindo as transformações que esta sofre no referido percurso.

³ Segundo Goodman & Gilman (2005) a **farmacodinâmica** explora os efeitos das drogas ou fármacos nos organismos, seus mecanismos de ação e a relação entre a dose do fármaco e efeito.



A fase III é caracterizada por estudos de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de pacientes para demonstrar eficácia e segurança com uma população representativa. Tais estudos devem ser controlados para evitar conclusões equivocadas a cerca da substância a fim de atestar: vantagem terapêutica com relação ao tratamento padrão (e em alguns casos em relação ao placebo); conhecimento do produto em doenças de expansão; estabelecimento do perfil terapêutico (indicações; dose e via de administração; contra-indicações; efeitos colaterais; medidas de precaução(SBPPC, 2015; ANVISA).

Vencidas a etapa pré clínica e as fases I, II e III da fase clínica, a ANVISA que é a autoridade regulatória do Brasil, avalia o pedido de registro e caso os resultados sejam satisfatórios, registra o medicamento(SBPPC, 2015; ANVISA).

A fase IV corresponde a pesquisas conduzidas após registro na ANVISA e depois que o produto é colocado no mercado. Em geral são estudos de vigilância com o objetivo de avaliar o valor terapêutico, reações adversas raras ou novas, dentre outras questões.

Todas as fases da pesquisa devem seguir normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas inerentes a cada fase.

3-Da falta de registro sanitário do produto fosfoetanolamina.

A proibição de industrializar, vender ou consumir substâncias de interesse à saúde sem prévio registro nos órgãos de controle sanitário foi estabelecida pela Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976.

Com o intuito de proteger a saúde da população a Lei 9.782 de 26 de janeiro de 1999 cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, autarquia, vinculada ao Ministério da Saúde, e que tem sua finalidade e competência descritas no art. 6º, 7º e incisos da referida lei:

Art. 6º A Agência terá por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras (grifo nosso).

Assim é papel da ANVISA promover a proteção da saúde da população, utilizando-se do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, aí incluindo os medicamentos, nos termos do art. 8º, § 1º, I, da Lei 8.080/1990 (Brasil, 1990).

Nesse contexto, a autorização para comercialização e circulação de um produto no Brasil, o que ocorre após a concessão do registro do medicamento em



território nacional, o laboratório farmacêutico deverá instar a ANVISA para tal fim, comprovando, minimamente, que o medicamento é seguro, eficaz e de qualidade.

O Conselho Nacional de Justiça, através da Recomendação nº31, datada de 30 de março de 2010 orienta os magistrados a absterem-se de autorizar medicamentos sem registro sanitário nos seguintes termos:

...evitem autorizar o fornecimento de medicamentos ainda não registrados pela ANVISA, ou em fase experimental, ressalvadas as exceções expressamente previstas em lei (grifo nosso).

Desta forma não se pode garantir segurança, eficácia e qualidade de produtos que não obtiveram registro sanitário.

4-Do Posicionamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) frente ao uso de fosfoetanolamina.

A ANVISA através da Nota Técnica nº56/2015/SUMED/ANVISA faz alguns esclarecimentos sobre a fosfoetanolamina.

A referida nota de esclarecimento versa sobre a exigência legal de registro junto a agência de vigilância sanitária para todo e qualquer medicamento sendo esta condição *sine qua non* para produção e comercialização de um medicamento no Brasil. Ademais um medicamento para ser comercializado e disponibilizado a população deve ter minimamente comprovação de segurança e eficácia. Tais requisitos são pautados na necessidade imperiosa de minimizar riscos ou danos aos pacientes.

Aduz ainda que para obter registro o fabricante do produto deve solicitá-lo a ANVISA apresentando um dossiê que comprove que a substância já cumpriu as fases I, II e III da pesquisa, ou seja, passou por testes em animais, em humanos sadios e numa amostra representativa de doentes com a patologia ao qual o medicamento se propõe tratar. Este dossiê deve constar, além dos requisitos clínicos, para serem registrados no Brasil garantias sobre a qualidade, o prazo de validade e condições de armazenamento.

A ANVISA declara ainda que não consta nenhum pedido de registro ou pesquisa envolvendo a substância fosfoetanolamina nos seguintes termos:

Não há na Anvisa qualquer registro concedido ou pedido de registro para medicamentos com o princípio ativo fosfoetanolamina. Neste contexto, ressaltamos que também não há em curso qualquer avaliação de projetos contendo a fosfoetanolamina para fins de pesquisa clínicas envolvendo seres humanos.

E ainda censura, em forma de advertência, que o uso da substância **não tem eficácia e segurança sanitária**. Aclama que a utilização da fosfoetanolamina pode

causar danos ao paciente, não devendo, este substituir seu tratamento convencional pela substância em grifo uma vez que esta não tem eficácia comprovada.

5-Da eficácia da fosfoetanolamina no tratamento do câncer

De uma forma geral um medicamento é dito eficaz se, em um ambiente ideal, comprova atuar sobre a enfermidade que se propõe tratar, isto é, o medicamento comprova, em ambiente controlado (ideal), que realmente atua sobre a doença.

Com o propósito de buscar evidências de que a fosfoetanolamina é eficaz no tratamento de câncer foram consultadas bases de dados científicas. Desta busca foram selecionados alguns estudos que tratam da fosfoetanolamina no combate ao câncer.

Os estudos encontrados foram realizados *in vitro* e/ ou em animais de laboratório, ou seja, estudos de fase pré-clínica. Não foram encontrados estudos em seres humanos o que sugere que a fosfoetanolamina não cumpriu as fases clínicas exigidas num processo de comprovação de eficácia e segurança, calçando um possível pedido de registro junto à autoridade sanitária.

Com base nos estudos encontrados extraímos que a substância fosfoetanolamina é uma promessa no tratamento do câncer, especialmente em alguns casos específicos de leucemia, adenocarcinoma de mama; melanoma maligno; melanoma murino maligno e carcinoma pulmonar mucoepidermoide humano.

Um resumo de alguns estudos é apresentado abaixo:

F, AK et al.(2012)

O estudo desses autores foi conduzido em animais e teve como objetivo investigar a fosfoetanolamina sintética (Pho-s) como um novo agente anticancerígeno. O estudo utilizou células de adenocarcinoma de mama humano, melanoma maligno humano, melanoma murino maligno e carcinoma pulmonar mucoepidermoide humano.

Os resultados apontam que Pho-s, a uma concentração de 35 e 70 mg / kg, inibiu o crescimento do tumor e aumentou o tempo de vida de animais sem provocar toxicidade hepática.

Com base nestes achados, foi avaliada a atividade biológica de Pho-s em diferentes linhas de células de tumor, bem como o efeito sobre um modelo de tumor ascítico de Ehrlich (EAT). Os resultados apontam nessas células apoptose induzida por Pho-s, bem como se evidenciou uma atividade anti-proliferativa, inibindo a progressão do ciclo celular em células de EAT.

Outro achado do estudo *in vivo* foi que Pho-s aumentou a sobrevida mediana de ratos portadores de EAT, controlou o crescimento da ascite. O estudo das funções hepáticas(ALT, AST e LDH) dos animais submetidos a Pho-s não revelou quaisquer níveis anormais em comparação com animais não tratados, o que levou a concluir que o tratamento Pho-S não induziu nenhuma toxicidade durante o período experimental.

O estudo conclui que Pho-s é um potencial candidato droga anticâncer, sendo necessários mais estudos para investigar seus efeitos antiproliferativos do tumor.

F, AK et al.(2013)

Esse estudo teve como objetivo investigar a atividade citotóxica *in vitro e in vivo* de Pho-s contra a leucemia, utilizando como modelo leucemia promielocítica aguda (APL).

Os resultados demonstraram que o tratamento com Pho-s induziu a despolarização mitocondrial em células Jurkat levando ao colapso. Isso significa que Pho-s apresenta atividade anti-tumoral contra as células de leucemia.

Os resultados apontam ainda que Pho-s induz a uma redução de células blásticas e leucócitos no PB, sugerindo efeitos anti-proliferativos associados a exposições a Pho-s em APL, bloqueando a disseminação de clones malignos. De acordo com esses resultados, o uso de Pho-s reduziu os progenitores leucêmicos, o que indica que esta substância bloqueia a capacidade dos clones malignos de adquirir capacidade de auto-renovação.

O estudo aponta ainda que Pho-S tem um bom perfil de biodistribuição, o que permite que funcione como um composto anti-tumoral contra a célula tumoral.

6-Das conclusões

A substância fosfoetanolamina apresentou resultados favoráveis em testes pré-clínicos frente a alguns tipos de células tumorais; o que a coloca na posição de forte candidata a ser submetida aos testes da fase clínica, de forma que se possa comprovar sua eficácia e segurança no tratamento de câncer; bem como esclarecer para quais tipos de tumores tem ação terapêutica.

A fosfoetanolamina não pode ainda ser considerada como medicamento e, portanto, não possui registro na ANVISA, nem tampouco há evidências documentadas de que seja realmente eficaz para o tratamento de câncer em seres humanos. Ademais há de se considerar a questão da segurança.

Diversas questões precisam está respondidas e bem fundamentadas quando se libera um medicamento para comercialização. No caso da fosfoetanolamina muitos questionamentos básicos e indispensáveis ainda não foram respondidos, tais como: Há indícios de toxicidade com o uso da substância? Qual a dose terapêutica? Qual a dose tóxica? Quais os efeitos colaterais? Qual o risco/benefício do uso da substância? Qual a duração do tratamento? Que tipo de tumor a substância poderá combater? A fosfoetanolamina é mais eficaz e segura do que os tratamentos tradicionais? Nenhuma dessas perguntas podem ser respondidas nesse momento o que torna imprudente indicar seu uso.



Diante do exposto concluímos que a fosfoetanolamina é uma substância em fase inicial de desenvolvimento, tratando-se, portanto, de uma possibilidade/ “promessa” de tratamento futuro. Assim não se aconselha seu uso em seres humanos até que testes de eficácia e segurança comprovem seu benefício e garantam sua segurança no tratamento do câncer.

Cuiabá, 16 de novembro de 2015.

Kelli Carneiro de Freitas Nakata
Farmacêutica-bioquímica
CRF-MT 955

Referências

BRASIL. ANVISA. Nota Técnica nº56/2015/SUMED/ANVISA. Esclarecimentos sobre a fosfoetanolamina. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/087adf004a38e24a8c7fcc4eff144ba1/NT_56_2015+SUMED+-+fosfoetanolamina.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em 12/11/2015.

BRASIL. ANVISA. Pesquisa Clínica. Considerações e definições para Pesquisa Clínica. [Internet]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>. Acesso em: 13/11/2015.

BRASIL, Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.

BRASIL, Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências.

BRASIL, Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.

BRASIL. Recomendação Nº 31 de 30 de março de 2010, Conselho Nacional de Justiça – CNJ.

F, AK. **Anticancer effects of synthetic phosphoethanolamine on Ehrlich ascites tumor: an experimental study.** Anticancer Res.2012;32:95–104. [PubMed]



F, AK et al. **Synthetic phosphoethanolamine has *in vitro* and *in vivo* anti-leukemia effects.** Br J Cancer. 2013 Nov 26; 109(11): 2819–2828.

Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica (SBPPC) [Internet].2015.
Disponível em
http://www.sbppc.org.br/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=14&Itemid=37

