

*Doutor em Medicina.
 Coordenador Acadêmico de
 SOBRAMFA - Educação Médica
 & Humanismo.**Doutor em
 Medicina. Diretor Científico de
 SOBRAMFA - Educação Médica &
 Humanismo.

Correspondencia:

Dr. Guilherme Ayres Rossini

Correo electrónico:

guilherme@sobramfa.com.br

A pergunta da banca: qual sua motivação para estudar o zwitterion fosfamina?

La pregunta del panel: ¿cuál es su motivación para estudiar el zwitterión fosfamina?

The Panel's Question: What is your Motivation for Studying Phosphamine zwitterion?

Guilherme Ayres Rossini, * Pablo González Blasco.**

Introdução

No Brasil, o sistema educacional divide a carreira de pós-graduação em *lato sensu* ou *stricto sensu*. De maneira geral, pode-se dizer que a carreira *lato sensu* é um curso de especialização em que o egresso da graduação universitária irá receber, aprimorar ou aprofundar em um conhecimento já existente. Já a carreira *stricto sensu*, o egresso da universidade percorre um caminho um pouco mais complexo em que o objetivo é inovar e produzir conhecimento científico ainda não existente. No caso da carreira médica, a grande maioria dos médicos optam pelo caminho da pós-graduação *lato sensu*, uma vez que a residência médica é enquadrada nesta modalidade. Após finalizar o programa de residência médica, o médico pode conseguir um título de especialista. Ao mesmo tempo, os médicos também podem seguir o caminho *stricto sensu*, que se inicia pelo mestrado e pode seguir pelo doutorado e até livre-docência. Para obtenção do título de mestre, o aluno apresenta sua dissertação para uma banca de professores. No caso do título de doutorado, o aluno apresenta sua tese para uma banca de professores que irão julgar as bases científicas e realizar a arguição junto ao candidato à obtenção do título de doutor. No dia 9 de outubro de 2023 dois professores presentes na banca questionaram a minha motivação para estudar os efeitos biológicos da fosfamina em uma tese de doutoramento, e sugeriram escrever um artigo em forma de narrativa sobre a minha motivação.

Onde tudo começou

A primeira vez que soube da existência do composto foi através de uma médica chamada Dra. Regina Monteiro, ela me convidou para ir até o campus de São Carlos da Universidade de São Paulo (USP) conhecer um laboratório de química que havia descoberto algo inovador. O composto estava envolvido em uma polêmica

que possui uma história um tanto curiosa dentro da medicina: pacientes terminais começaram a consumir o sal de fosfamina e sentiram uma melhora do quadro geral. Com o passar dos anos a proporção de pacientes desenganados que desejavam tomar o composto superou a pequena capacidade de produção do laboratório e ao serem bloqueados de adquirir o composto, os pacientes começaram a entrar na justiça. O número de pacientes que entraram na justiça tomou uma proporção insustentável que colapsou a vara federal de São Carlos.¹

Em 2015 o Ministério da Ciência e Tecnologia (MCTI), juntamente com o Ministério da Saúde instituiu o Grupo de Trabalho por meio da portaria número 1.767 de 29/10/2015 para produzir estudos sobre a fosfamina, o grupo de trabalho é composto por pesquisadores, universidades e instituições de pesquisas de diferentes lugares do Brasil, como Florianópolis, Campinas e Fortaleza. Mas antes de todos os estudos ficarem prontos, o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) resolveu realizar um dos primeiros estudos controlado em humanos, que recebeu críticas bioéticas por não terem esperado todos os estudos pré-clínicos ficarem prontos para começar a realização de um estudo clínico² (quando os estudos do MCTI ficaram prontos, os dados sugeriram segurança do composto). De qualquer maneira, o ICESP primeiro realizou um estudo fase 1 adaptado para oncologia com 10 pacientes, os resultados foram debatidos no XX Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica 3 e, maneira geral, concluiu-se que o composto era seguro para consumo humano e portanto seguiram para um estudo fase 2 de eficácia (*ClinicalTrialsID: NCT02950103*)⁴. A Dra. Regina Monteiro foi escolhida para ser auditora do estudo, juntamente com o Prof. Dr. Durvanei Augusto Maria, do Instituto Butantan. Além deles, outras pessoas também foram convidadas para realizar a auditoria e entre elas eu fui um dos indicados pela Dra. Regina.

Auditoria no ICESP

A experiência com auditoria em um dos maiores centros de pesquisa oncológica da América Latina nos trouxe aprendizados enriquecedores. Não participamos do desenho do estudo e, quando iniciamos nosso trabalho, ele já estava acontecendo. Conforme os pacientes eram incluídos no estudo, o nosso trabalho tornava-se mais empolgante pois nas conversas informais, os médicos comentavam que os pacientes estavam se sentindo muito melhor após começarem a tomar os comprimidos de fosfamida. O estudo do ICESP foi desenhado com administração por via oral e diminuição da dose ao longo do tempo, assim como foi utilizado um critério de resposta terapêutica morfológica/anatômica (tomografia computadorizada), também conhecido por RECIST v1.1. De maneira geral, após realizarem exames de sangue e de imagem, os pacientes foram tratados com 1.500mg/dia (3 cápsulas tomadas juntas pela manhã) por 3 semanas durante o primeiro ciclo e posteriormente, as doses eram reduzidas para 1.000mg/dia (2 cápsulas tomadas juntas pela manhã) por mais 1 semana e, após o intervalo total de 28 dias eram realizados novamente os exames de sangue e tomografias.³ Caso o tumor aumentasse de tamanho na imagem tomográfica, era considerado falha terapêutica e o paciente parava de tomar o composto e até poderia ser alocado em outro estudo. Em torno de 73 pacientes foram incluídos no estudo e, mesmo nessas condições, um paciente da coorte de melanoma apresentou remissão dos tumores maior que 30%. Em relação aos outros pacientes, 28,8% evoluíram com estabilidade da doença e 69,7% apresentaram aumento do tamanho dos tumores.³

Eu e a Dra. Regina logo nos aproximamos do Prof. Durvanei e identificamos uma possível brecha metodológica para avaliação da fosfamida. Cientes das informações dos estudos pré-clínicos do Prof. Durvanei, sabia-se que a fosfamida é um composto metabólico e seu efeito antitumoral *in vitro* e *in vivo* dependia da concentração e via de administração. Após alertarmos os pesquisadores responsáveis pelo estudo sobre essas questões, foi acordado a suspensão da inclusão de novos pacientes no estudo e retomar ele com um novo desenho voltado para a coorte de melanoma (pois um paciente apresentou resposta tomográfica). A maneira com que as informações foram comunicadas para a imprensa foi como um banho de água fria

para todos os auditores. Algo do tipo: “sem benefícios clínicos, o estudo do Icesp é suspenso”.⁵

Cientes do modo que o estudo foi desenhado, questionamentos surgiram entre nós: quais parâmetros clínicos foram avaliados? e se os pacientes aumentassem a dose ao invés de diminuir? o aumento de tamanho da tomografia poderia ser um edema? E se utilizasse outro critério tomográfico como o iRECIST (imuno-RECIST)? E se além de aumentar a dose, aumentasse o intervalo entre os exames? E se ao invés de um exame anatômico (tomografia), adicionasse outro critério que representasse padrões metabólicos? Ou até escores de qualidade de vida? Qual impacto na sobrevida geral do uso contínuo do composto? Para nós, auditores, diante dos dados, emergiram muito mais dúvidas do que certezas. Se os pacientes sentiam-se bem, provavelmente algum impacto biológico estaria acontecendo neles que se manifestava como “sinto-me melhor”. O paciente tende a contar a verdade para o médico, se ele sentiu uma melhora, algo existe e deve ser valorizado pelo médico e, conseqüentemente, pela ciência. Cabia a nós entender e explicar, através da linguagem científica, o fenômeno que estaria acontecendo com os pacientes que tomam a fosfamida. Ou estaríamos nós diante de um efeito placebo coletivo?

A elaboração da tese

Esta experiência, junto aos auditores, foi motivadora para eu aceitar o desafio de realizar uma tese no assunto. Como a área de estudo do laboratório do Instituto Butantan, chefiado pelo Prof. Durvanei, eram das ciências básicas, foi preciso dar um passo para trás, voltar-se para perspectiva metabólica e bioquímica do fenômeno e ajustar os primeiros blocos de informações que envolvem o assunto. A estratégia utilizada para ampliar e organizar o conhecimento foi através de análises *in silico*.

O termo *in silico* é usado para estudos que utilizam computadores ou sistemas computacionais, entre outras coisas, para buscar vias metabólicas a serem estudadas nos experimentos *in vitro* (tubos de ensaio, placas de cultura, etc) e *in vivo* (organismos vivos, como por exemplo ratos de laboratório). A estratégia de utilizar sistemas computacionais para elaboração do projeto foi necessária devido ao momento atual em que a ciência vive com as “ômicas”. O sufixo

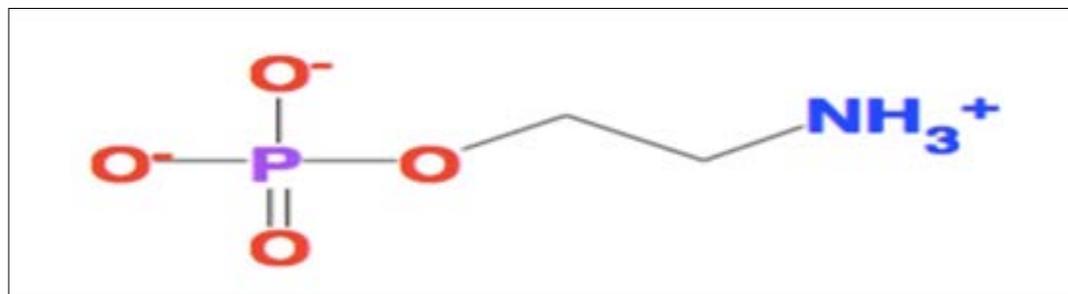


Figura 1. Representação da estrutura química do zwitterion fosfamina. Na extremidade da esquerda é possível observar o grupamento fosfato com carga negativa e na extremidade da direita o grupamento amina com carga positiva. arga positiva y negativa de la “Fosfamina”

“ômica” tem origem no latim e faz referência a um conjunto, por exemplo: quando realiza-se um estudo de um conjunto de genes utilizamos “genômica”; de proteínas “proteômica”; de RNAs “transcriptômica”; dos componentes do metabolismo “metabolômica” e assim por diante.⁶ O desafio diante das “ômicas” envolve a interpretação da grande quantidade de dados, sendo necessário a computação e informática para auxiliar. A biologia computacional e bioinformática é um campo interdisciplinar que utiliza métodos computacionais analíticos, modelos matemáticos e algoritmos para analisar grande quantidade de dados biológicos. Atualmente inúmeros projetos e plataformas online existem para disponibilizar dados biológicos provenientes das “ômicas” para comunidade científica, e a linguagem utilizada é a da biologia de sistemas. Biologia de sistemas é a ciência que estuda a vida através de um olhar ampliado: as partes, o todo e suas relações. Utiliza palavras e conceitos de diferentes disciplinas como biologia molecular, biofísica, bioquímica entre outras. É a linguagem em que a maioria das ômicas se debruçam.

O desafio linguístico que envolve a ciência não existe apenas agora com as ômicas. No caso da fosfamina, também é possível notar esse desafio: na década de 1930, Edgard Laurence Outhouse utilizou o termo “*Amino-ethyl phosphoric acid*” para descrever a presença de fosfamina em mais de 20 tecidos normais assim como em tumores bovinos malignos e não-malignos, ao mesmo tempo descreveu uma metodologia de síntese com rendimento de 80%.⁷ Na época da primavera europeia de 1961, o médico alemão Hans A. Nieper, pediu ao químico Dr. Franz Kohler para preparar o sal de fosfamina, a síntese química feita por Franz Kohler continha cálcio e por isso ficou conhecida

como *Calcium-EAP*. Que também foi chamada de “*Colamine Phosphate*”, “*Membrane Integrity Factor*” e até “*Vitamin M*”.⁸ Além disso, outros nomes também já foram utilizados como: “*phosphorylethanolamine*”⁹ e “*2-aminoethyl dihydrogen phosphate*”¹¹ por exemplo. Ademais, o nome segundo a IUPAC é “*(2-aminoethoxy) phosphonic acid*”. De qualquer modo, o nome “fosfamina” não é errado, pois ele representa o composto zwitteriônico que contém um grupamento fosfato, com carga negativa, em uma extremidade e o grupamento amina, com carga positiva, na outra extremidade (Figura-1). Um zwitterion é um composto com grupos funcionais com carga negativa e positiva (pode doar ou receber carga).

Entre todos os átomos, o de hidrogênio é o menor existente, composto pelo núcleo e apenas um elétron, contudo, devido a instabilidade da eletrosfera, um átomo pode perder ou ganhar elétrons, quando um átomo está trocando carga ele é considerado um íon. Um íon pode ter carga positiva (cátion) ou carga negativa (ânion), o íon de hidrogênio é considerado um cátion. Quando uma substância é capaz de liberar (doar) íons de hidrogênio (cátions) é considerada um ácido, quando a substância é capaz de captar íons de hidrogênio é considerado uma base. Um zwitterion pode se comportar como um ácido ou uma base, dependendo do meio em que se encontra. Um trabalho sobre o comportamento do sal de fosfamina sugere que entre o pH 1 e 5 ele se comporta como zwitterion e entre o pH 5-11 se comporta como ânion.¹⁰

São as características zwitteriônica da fosfamina, que proporciona o comportamento de zwitterion do fosfolipídio de membrana chamado fosfatidiletanolamina (PE).¹¹ A PE é considerada o segundo fosfolipídio mais abundante,

ocupando predominantemente a face interna da membrana plasmática, possuindo, também, importante papel na composição da membrana das mitocôndrias e retículos,¹² devido à sua cabeça polar relativamente pequena, possui um formato de cone facilitando áreas de “dobras” negativas na membrana. Essas regiões são os locais em que ocorrem fusões e fissões, assim como o ancoramento de proteínas.¹¹ É possível conceber a existência de uma célula sem material genético como a hemácia que, sem o material genético, continua exercendo sua função de transportar oxigênio. Já uma célula sem fosfolípido de membrana, não existe, é impossível de conceber. A membrana celular é a estrutura responsável por limitar o meio externo com o interno de um ser vivo.

Na década de 1980, Eugene P. Kennedy publicou um estudo sobre a fosfamina em seres procariontes como a *Escherichia coli*.¹³ Nesta mesma década e na década posterior, estudos com ressonância magnética e fósforo-31 apontaram alterações do metabolismo de fosfolípidios, e da fosfamina em estados patológicos como nos tumores,¹⁴⁻¹⁷ ao mesmo tempo, a mesma tecnologia mostrou que o metabolismo de fosfamina também pode estar alterado em estados fisiológicos como na produção do leite materno humano.¹⁸ Foi nessa mesma época que o professor titular de química da USP de São Carlos, Gilberto Orivaldo Chierice despertou interesse pela relação da fosfamina com os tumores. A hipótese de Chierice era que a fosfamina atuava como um composto antitumoral endógeno e o acúmulo em tecidos tumorais era reflexo de uma tentativa do corpo inibir ou reverter aquele estado patológico, foi então que buscou uma nova rota de síntese do sal de fosfamina.¹⁹ Chierice orientou a dissertação de mestrado de pesquisas pré-clínicas sobre o potencial antitumoral do composto.²⁰ Durvanei Augusto Maria participou da banca da dissertação do mestrado que foi presidida pelo orientador Prof. Dr. Gilberto Orivaldo Chierice em 2007.²⁰

Durvanei se consolidou no universo *stricto sensu*. Juntamente com seus alunos que orientou, produziu conhecimento sobre a fosfamina: desde o aspecto bioético sobre o fenômeno²¹ até a segurança^{22,23} passando inúmeros estudos pré-clínicos sobre o efeito antitumoral da fosfamina em diversas linhagens de tumores.²⁴⁻³³ Os inúmeros alunos orientados por Durvanei

na carreira *stricto sensu*, lhe tornou referência nacional e internacional no assunto, a plataforma COSMIC (*the Catalog of Somatic Mutations in Cancer*)³⁴ cita um dos trabalhos do Durvanei como referência do gene ETNK1.³⁵ Foi uma honra poder ter Durvanei como orientador. O orientador representa a base científica sólida de uma tese, o pilar que possui o conhecimento e a sabedoria sobre o fenômeno estudado. Nos momentos de dúvidas sobre qual caminho seguir, Durvanei me apontou caminhos seguros e sólidos.

A defesa

Além da pergunta sobre a minha motivação, outras perguntas surgiram durante a arguição: a fosfamina é um composto endógeno e pode ser administrado exógeno? Assim como o corticóide? Onde está a falha inata a ser reparada? Ou a insuficiência de fosfamina? A analogia com o corticóide é um *insight* muito feliz em relação ao assunto. Sabemos que o corticóide, em determinadas doses, possui efeito anti-inflamatório e, ao mesmo tempo, em outras doses, pode ter um efeito imunomodulador. A partir da minha tese, pode-se observar que a fosfamina também pode ser considerada um composto com múltiplas funções biológicas. Acredito que não existe uma única “falha inata” que poderia ser corrigida ao ofertar a fosfamina exógena, por exemplo: pesquisadores alemães constataram que trombócitos de pacientes portadores de doença arterial crônica possuíam significativamente menos fosfamina endógena do que trombócitos de pacientes normais (sem doença arterial crônica), 36 será que a fosfamina poderia reverter esta disfunção patológica? Por fim, acredito que é importante transcrever alguns comentários de um dos docentes presentes na banca que me impactaram:

“Quem busca um PhD teoricamente é porque tem paixão por ensinar. A paixão por ensinar descortina novas perspectivas no pesquisador, no médico, que começou a trilhar o caminho de professor. Como diz uma autora contemporânea, entendida nos clássicos:

(...) Anos depois, quando eu própria tive de enfrentar a vertigem de uma aula, compreendi que precisamos de gostar dos nossos alunos para despirmos perante eles aquilo que amamos: para nos arriscarmos a oferecer a um grupo de adolescentes os nossos autênticos entusiasmos,

os nossos próprios pensamentos, aqueles versos que nos emocionam, sabendo que poderíamos fazer troça ou responder inexpressivamente e com uma evidente indiferença. (Irene Vallejo, O infinito em um junco, Bertrand Editora. Lisboa. 2020)

E a coragem de enfrentar um tema que era no momento polêmico no cenário político brasileiro o que nos faz evocar o pensamento de pensadores clássicos:

(...)um homem para quem tudo na vida é aventura é um grande homem; Para ele, cada rosto, cada palavra, cada boato, é uma janela que se abre para o maravilhoso, e a grande ocupação dos humanos mais nobres sempre foi encontrar essa janela para se atirar por ela e assim escapar da atonia mortal do mundo, de uma vida apenas medíocre e suportável. As aventuras não se encontram, não existem fora dos grandes homens: eles as inventam, as criam, as forjam, com o espírito sempre em brasa. (José Ortega y Gasset. Estudos sobre o amor, Revista de Occidente. Alianza Editorial, Madrid. 1980)

E dos pensadores nossos, brasileiros, médicos humanistas que nos empurram para essas aventuras:

Todo caminho da gente é resvaloso. Mas, também, cair não prejudica demais. A gente levanta, a gente sobe, a gente volta. O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem. (Guimarães Rosa. Grande Sertão: Veredas. Rio de Janeiro: Nova Aguilar, 1994.)”

Referências

- Ledford, H. Brazilian courts tussle over unproven cancer treatment. *Nature*. 527:420-421. 2015.
- Paumgartten, FJ. Ethical issues on the “synthetic” phosphoethanolamine clinical trial. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 63(5):388-392. 2017
- Santos, T. Nogueira, IP. Icesp apresenta resultados detalhados de ensaio clínico com fosfoetanolamina. *Medscape*, 6 de novembro, 2017
- ClinicalTrialsID: NCT02950103. Efficacy and Safety of Synthetic Phosphoethanolamine in Solid Tumors. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02950103>
- Alves, G. Por falta de eficácia, pesquisa com a ‘pílula do câncer’ é suspensa. *Folha de São Paulo*, 31 de março, 2017. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/eqilibrioesaude/2017/03/1871509-por-falta-de-eficacia-pesquisa-com-pilula-do-cancer-e-sus-pensa.shtml>
- Silverthorn, DU. Fisiologia Humana: uma abordagem integrada. 1(1):1-3. *Artmed*, 2017.
- Outhouse, EL. Amino-ethyl phosphoric esters from Tumors. *Biochem J*. 30(2):197-201. 1936.
- Nieper, HA. The colamine phosphate salts as a membrane integrity factor. *Medical Department, Paracellus Clinic am Silbersee*. 1989. Disponível em: <https://brewersciencelibrary.com/proddetail.php?prod=Colamine+Phosphate+Salts+as+Membrane+Integrity+Factor>
- Miyazaki M, Yamamoto K, Hosoki K. Renin inhibitory effect of synthetic phosphorylethanolamine (PE-104) in rats. *Cen Sci Mol Med Suppl*. 3:895-915. 1976.
- Myller AT, Karhe JJ, Hauka M, Pakkanen TT. The pH behaviour of a 2- aminoethyl dihydrogen phosphate zwitterion studied with NMR-titrations. *J Mol Structure*. 1033(6):171-5. 2013.
- Holthuis J, Menon A. Lipid landscapes and pipelines in membrane homeostasis. *Nature*. 510:48-57. 2014.
- Flis VV, Daum G. Lipid transport between the endoplasmic reticulum and mitochondria. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 5(6):a013235. 2013
- Miller KJ, Kennedy EP. Transfer of phosphoethanolamine residues from phosphatidylethanolamine to the membrane-derived oligosaccharides of *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 169(2):682-6. 1987.
- Oberhaensli RD, Hilton-Jones D, Bore PJ, Hands LJ, Rampling RP, Radda GK. Biochemical investigation of human tumours in vivo with phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *Lancet*. 2(8497):8-11. 1986
- Daly PF, Lyon RC, Faustino PJ, Cohen JS. Phospholipid metabolism in cancer cells monitored by 31P NMR spectroscopy. *J Biol Chem*. 262(31):14875-8. 1987
- Daly PF, Cohen JS. Magnetic resonance spectroscopy of tumors and potential in vivo clinical applications: a review. *Cancer Res*. 49(4):770-9. 1989
- Cadoux-Hudson TA, Blackledge MJ, Rajagopalan B, Taylor DJ, Radda GK. Human primary brain tumour metabolism in vivo: a phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Br J Cancer*. 60(3):430-6. 1989.
- Twelves CJ, Lowry M, Porter DA, Dobbs NA, Graves PE, Smith MA, Richards MA. Phosphorus-31 metabolism of human breast--an in vivo magnetic resonance spectroscopic study at 1.5 Tesla. *Br J Radiol*. 67(793):36-45. 1994.
- Ribeiro Filho OM, Chierice GO. Síntese, caracterização, estudo de equilíbrio químico e agregação do 2-aminoetanol dihidrogenofosfato. São Carlos: USP IQSC; 1998.
- Meneguelo R, Chierice GO. Efeitos antiproliferativos e apoptóticos da fosfoetanolamina sintética no melanoma B16F10 [dissertação]. São Carlos: Universidade de São Paulo, Bioengenharia; 2007
- Iyusuka AMLP, Maria DA. Análise bioética da fosfoetanolamina em tratamento oncológico. [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2022.
- Cunha OGAL, Maria DA. Estudo da segurança farmacológica e dose escalonada para uso da fosfoetanolamina sintética em cães portadores de neoplasia [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2019.
- Araújo AVP, Maria DA. Estudos pré-clínicos de toxicidade aguda e de doses repetidas da fosfoetanolamina sintética [dissertação]. São Paulo: Universidade de

- São Paulo, Faculdade de Medicina; 2018.
24. Silva MGL, Maria DA. Avaliação antitumoral da fosfoetanolamina sintética e da formulação lipossomal DODAC/fosfoetanolamina em células tumorais de mama humana [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2016.
 25. Silva MGL, Maria DA. Efeitos moduladores da atividade mitocondrial do cloridrato de Meclizina, 2-4-dinitrofenol e metil-beta-ciclodextrina, associados com a fosfoetanolamina sintética em linhagem de câncer de mama triplo negativo [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2020.
 26. Conceição TO, Maria DA. Caracterização das propriedades antitumorais da fosfoetanolamina sintética e da formulação lipossomal DODAC/fosfoetanolamina em células de leucemia humana K-562 [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2017.
 27. Conceição TO, Maria DA. Avaliação do potencial antiproliferativo do composto 2-aminoetil dihidrogeno fosfato e associações farmacológicas em linhagem de células de leucemia mielóide crônica humana K562. [tese]; São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2022
 28. Cabral LGS, Maria DA. Potencial antiproliferativo do monofosfoester 2-aminoetil dihidrogeno fosfato associado ao peptídeo penetrante de tumor BR2 em células tumorais de mama triplo negativo. [dissertação]; São Paulo: Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina; 2021.
 29. Alves MG, Maria DA. Avaliação farmacológica sinérgica do composto monofosfoester 2-AEH₂F associado com fármacos envolvidos no metabolismo tumoral no modelo de carcinomatose de mama de Ehrlich. [dissertação]; São Paulo: Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina; 2022.
 30. Carvalho LKH de, Maria DA. Avaliação dos efeitos pró apoptóticos da fosfoetanolamina sintética e da formulação lipossomal DODAC/FOS em células de carcinoma espinocelular da cavidade oral. [dissertação]; São Paulo: Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina; 2017.
 31. Bonfim Neto AP, Maria DA. O papel pró-apoptótico da fosfoetanolamina sintética na formulação lipossomal DODAC na via envolvida na quimiorresistência de células de câncer de mama [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2018.
 32. Luna ACL, Maria DA. Potencial antitumoral da formulação lipossomal DODAC/fosfoetanolamina sintética no modelo de hepatocarcinoma [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2017
 33. Ferreira AK, Maria DA. Alquil fosfatado sintético precursor dos fosfolipídios da membrana celular com potencial efeito antitumoral e apoptótico em modelos de tumores experimentais [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2013
 34. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, Sondka Z, et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Res.* 47(D1):D941-D947. 2019.
 35. Ferreira AK, Santana-Lemos B, Rego EM, Mendonça Filho O, Chierice GO, Maria DA. Synthetic phosphoethanolamine has in vitro and in vivo anti-leukemia effects. *Br J Cancer.* 109:2819-28. 2013.
 36. Bruhn HD, Jipp P, Ravens KG. Plasma and platelet phospholipids in normal subjects and in patients with chronic arterial obliterations. *Haemostasis.* 6(3):197-202. 1977

Addendum



Autores do artigo: Doutor Guilherme Ayres Rossini, Doutor Pablo González Blasco.



Da esquerda para direita: Doutor Pedro Augusto Carlos Magno Fernandes, Doutor Augusto Maria Durvanei, Doutor Guilherme Ayres Rossini, Doutora Graziela Ravacci Mucciaccito, Doutor Pablo González Blasco.