

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
(Fisiopatologia e Toxicologia)
Área: Análises Clínicas

Avaliação do tratamento quimioterápico paliativo com o esquema LDE- paclitaxel em
pacientes portadores de metástases ósseas por neoplasia maligna

Carolina Graziani Vital

Tese para obtenção do Título de DOUTOR
Orientador: Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão

São Paulo

2022

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
(Fisiopatologia e Toxicologia)
Área: Análises Clínicas

Avaliação do tratamento quimioterápico paliativo com o esquema LDE- paclitaxel em
pacientes portadores de metástases ósseas por neoplasia maligna

Carolina Graziani Vital

Versão Original

Tese para obtenção do Título de DOUTOR
Orientador: Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão

São Paulo

2022

Carolina Graziani Vital

Avaliação do tratamento quimioterápico paliativo com o esquema LDE- paclitaxel em
pacientes portadores de metástases ósseas por neoplasia maligna

Comissão Julgadora da Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão
Orientador/Presidente

1o. examinador

2o. examinador

3o. examinador

4o. examinador

São Paulo, ____ de _____ de 2022.

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

Vital, Carolina Graziani
V836a Avaliação do tratamento quimioterápico paliativo com o esquema
LDE-paclitaxel em pacientes portadores de metástases ósseas por
neoplasia maligna / Carolina Graziani Vital. -- São Paulo, 2022.
95p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas
e Toxicológicas - Programa de Pós-Graduação em Farmácia
(Fisiopatologia e Toxicologia)
Orientador: Maranhão, Raul Cavalcante

1. Metástases ósseas. 2. Nanopartícula lipídica artificial.
3. Paclitaxel. 4. Toxicidades clínicas e laboratoriais. I. T. II.
Maranhão, Raul Cavalcante, orientador.

DEDICATÓRIA

À minha querida mãe, por idealizar e acreditar nesse projeto.

Aos pacientes, pelas valiosas contribuições.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão, meu orientador: por permitir novamente o meu desenvolvimento acadêmico, pela oportunidade única em estar em seu laboratório, por acreditar no meu potencial e pelos ensinamentos compartilhados ao longo desta jornada.

À minha mãe: por estar sempre ao meu lado, apoiando e incentivando, não somente na realização deste trabalho, mas em minha vida toda.

Aos amigos e funcionários do Laboratório de Metabolismo e Lípidos do Instituto do Coração-HCFMUSP: pela ajuda sempre que necessária e pelos momentos agradáveis de descontração durante a minha jornada no laboratório.

Ao Serviço de Oncologia Clínica do Instituto de Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho: local de atendimento dos pacientes.

Às Secretárias do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP: pelo auxílio e orientação sempre que necessários.

Ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia (Fisiopatologia e Toxicologia) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP: pela oportunidade.

A CAPES: o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

A FAPESP: o presente trabalho foi realizado com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, Projeto Número: 2014/03742-0.

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”

(Albert Einstein)

RESUMO

VITAL, C.G. **Avaliação do tratamento quimioterápico paliativo com o esquema LDE- paclitaxel em pacientes portadores de metástases ósseas por neoplasia maligna.** 2022. 95f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Introdução: Pacientes com câncer em estádios avançados e metástases ósseas frequentemente não apresentam condições clínicas para a realização de esquemas quimioterápicos convencionais subsequentes, restringindo as opções de tratamento. Anteriormente, demonstramos que nanopartículas artificiais lipídicas (LDE), semelhantes à lipoproteína de baixa densidade (LDL) rica em colesterol, são captadas por tecidos malignos, e quando associadas aos quimioterápicos, após injeção pela via endovenosa, reduz drasticamente a toxicidade do tratamento. Os objetivos deste presente estudo foram avaliar a resposta clínica ao tratamento quimioterápico com paclitaxel (PTX) associado à LDE; avaliar as toxicidades clínicas e laboratorial, e a capacidade da associação LDE-PTX em reduzir a dor oncológica relacionada às metástases ósseas em pacientes com carcinoma de mama, próstata e pulmão, previamente tratados e não elegíveis para tratamento quimioterápico convencional subsequente. **Métodos:** Dezoito pacientes (8 com câncer de mama, 5 de próstata e 5 de pulmão) com metástases ósseas foram incluídos. O tratamento consistiu no esquema LDE-PTX na dose convencional do PTX (175 mg/m² de superfície corpórea de 3/3 semanas) e os pacientes foram avaliados por resposta clínica, redução da dor óssea, uso de medicamentos opióides, e ocorrência de fraturas ósseas patológicas. **Resultados:** No total, 104 ciclos de quimioterapia foram realizados, e nenhum paciente apresentou toxicidade clínica, laboratorial, assim como não houve fraturas patológicas. Dos 18 pacientes incluídos, 9 tiveram sobrevida livre de progressão de doença ≥ 6 meses. Houve em todos os pacientes redução da dor óssea, permitindo substituição da medicação opióide por analgésico não opióide. **Conclusão:** A melhora significativa na dor óssea sem que tenha ocorrido toxicidade do tratamento, e o tempo de não progressão de doença ≥ 6 meses na metade dos pacientes sugere que esses pacientes tenham se beneficiado consistentemente do tratamento com a LDE-PTX. Portanto, a LDE-PTX pode tornar-

se uma opção terapêutica interessante em pacientes com carcinomas de próstata, mama ou pulmão em estágios avançados e sem condições clínicas de se submeterem a outros esquemas quimioterápicos convencionais.

Palavras-chave: metástases ósseas, nanopartícula lipídica artificial, paclitaxel, toxicidades clínicas e laboratoriais

ABSTRACT

VITAL, C.G. **Evaluation of palliative chemotherapy treatment with the LDE-paclitaxel regimen in patients with bone metastases from malignant neoplasm** 2022. 95f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Introduction: Patients with advanced cancer and bone metastases usually do not have clinical conditions to perform additional conventional chemotherapy regimens, restricting treatment options. Previously, we showed that lipid core nanoparticles (LDE), similar to cholesterol-rich low-density lipoprotein (LDL), are taken up by malignant tissues, and when associated to chemotherapy, after endovenous injection, it drastically decreases the toxicity of the treatment. The objectives of this study were to evaluate the clinical response to chemotherapy treatment with paclitaxel (PTX) associated with LDE; to evaluate the clinical and laboratorial toxicities, and the ability of the LDE-PTX to reduce cancer pain related to bone metastases in patients with breast, prostate or lung carcinoma, previously treated and not eligible for subsequent conventional chemotherapy treatment. **Methods:** Eighteen patients (8 with breast cancer, 5 with prostate and 5 with lung) with bone metastases were included. Treatment consisted of the LDE-PTX regimen at a conventional dose of PTX (175 mg/m^2 body surface area, 3/3 weeks) and patients were evaluated for clinical response, reduction in bone pain, use of opioid medications, and the occurrence of pathological bone fractures. **Results:** In total, 104 chemotherapy cycles were performed, and none of the patients showed clinical or laboratorial toxicities, as well as there were no pathological fractures. Of the 18 patients evaluated, 9 had progression-free survival ≥ 6 months. Patients had decrease in bone pain allowing replacement of opioid medication by another non-opioid analgesic. **Conclusion:** Significant improvement in bone pain without treatment toxicity, and time to disease progression of ≥ 6 months in half of the patients suggest that these patients have consistently benefited with LDE-PTX treatment. Therefore, LDE-PTX may become an interesting therapeutic option in patients with advanced

stage of prostate, breast or lung carcinomas and without clinical conditions to undergo other conventional chemotherapy regimens.

Keywords: bone metastases, artificial lipid nanoparticle, paclitaxel, clinical and laboratorial toxicities

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Incidência de metástases ósseas cumulativa por estágios no diagnóstico para todos os tumores sólido.....	19
Figura 2 – Microambiente ósseo com a presença de células tumorais (metástases ósseas).....	21
Figura 3 – Lipoproteína de baixa densidade (esquerda) e nanopartícula lipídica artificial LDE (direta).....	33
Figura 4 – Captação tumoral da LDE no câncer de mama (A, B e C) e em sítios-órgãos metastáticos: fígado (D e E), ossos de membros inferiores (F) e linfonodos axilares (G).....	35
Figura 5 – Representação esquemática da Escala Verbal Numérica utilizada neste Protocolo.....	48
Figura 6 – Tratamento quimioterápico com LDE-PTX, em meses, dos pacientes com câncer de mama (1-8), próstata (9-13) e pulmão (14-18)	54
Figura 7 - Avaliação da dor em pacientes com câncer de mama.....	58
Figura 8 - Avaliação da dor em pacientes com câncer de próstata.....	59
Figura 9 - Avaliação da dor em pacientes com câncer de pulmão.....	59
Figura 10 - Sobrevida livre de progressão da doença.....	61
Figura 11 - Representação do ensaio de imunohistoquímica para os receptores LDLR nos tumores primários de mama (A-D), próstata (B e E) e pulmão (C e F).....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Incidência e sobrevida de pacientes com metástases ósseas em 5 anos por tipo de tumor primário.....	18
Tabela 2 – Dados clínicos dos pacientes com câncer de mama (1-8), próstata (9-13) e pulmão (14-18) tratados com o esquema LDE-PTX.....	43
Tabela 3 – Tipos de lesões ósseas por metástases ósseas nos pacientes com câncer de mama (1-8), próstata (9-13) e pulmão (14-18).....	52
Tabela 4 – Toxicidades (perfil hematológico e não hematológico) do tratamento com LDE-PTX, de acordo com o CTCAE v.5.0.....	55
Tabela 5 – Toxicidades clínicas do tratamento com LDE-PTX, de acordo com o CTCAE v.5.0.....	56
Tabela 6 – Avaliação da intensidade da dor pela Escala Verbal Numérica antes e após o tratamento com LDE-PTX nos pacientes com câncer de mama (1-8), próstata (9-13) e pulmão (14-18).....	57
Tabela 7 – Avaliação do uso de opióides pelo Algoritmo de Quantificação de Analgésicos, antes e após o tratamento com LDE-PTX nos pacientes com câncer de mama (1-8), próstata (9-13) e pulmão (14-18).....	60

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

ALT: alanina aminotransferase

Apo B-100: apolipoproteína B-100

Apo E: apolipoproteína E

AQA: algoritmo de quantificação de analgésicos

AST: aspartato aminotransferase

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos)

DAB: diaminobenzidina

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGF: fator de crescimento epidérmico

EVN: Escala Verbal Numérica

HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

ICAVC: Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho

INCA: Instituto Nacional de Câncer

LDE-PTX: Paclitaxel associado à nanopartícula lipídica LDE

LDL: lipoproteína de baixa densidade

LDLR: receptores de LDL

LLA: leucemia linfóide aguda

LMA: leucemia mieloide aguda

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos)

SC: superfície corpórea

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGF- β : fator de crescimento transformante beta

SUMÁRIO

1. Introdução.....	17
2. Justificativa.....	38
3. Objetivos.....	39
3.1 Primários.....	39
3.2 Secundários.....	39
4. Material e Métodos.....	40
4.1 Critérios de Elegibilidade.....	40
4.2 Critérios de Inclusão.....	40
4.3 Critérios de Exclusão.....	41
4.4 Protocolo Clínico.....	46
4.4.1 Plano de Tratamento.....	46
4.4.2 Avaliação da resposta clínica ao tratamento.....	46
4.4.3 Avaliação das toxicidades laboratoriais hematológicas e não hematológicas.....	47
4.4.4 Avaliação das toxicidades clínicas.....	47

4.4.5 Avaliação da dor e eventos relacionados ao esqueleto.....	48
4.4.6 Avaliação do controle da dor pelo uso de analgésicos.....	49
4.4.7 Avaliação da performance status.....	49
4.5 Nanopartícula artificial lipídica (LDE) associada ao quimioterápico paclitaxel (PTX).....	49
4.5.1 Síntese e modificação química do PTX.....	49
4.5.2 Preparo da LDE associada ao PTX.....	50
4.6 Ensaio de imunohistoquímica para os receptores de LDL (LDLR).....	50
4.7 Análise estatística.....	51
5. Resultados.....	52
6. Discussão.....	64
7. Conclusão.....	74
8. Referências Bibliográficas.....	75
ANEXOS.....	87

1. Introdução

O câncer é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo e é a terceira causa de morte no Brasil. As doenças do sistema circulatório lideram o ranking de maior mortalidade no país (MENDOZA, 2020). Esse panorama está prestes a mudar nos próximos 20 anos, o que fará com que o câncer seja a principal causa de morte no mundo, com 29 milhões de novos casos diagnosticados e 17 milhões de mortes (União Internacional contra o Câncer – UIIC, 2018).

No Brasil, segundo dados estimados por incidência de tumor primário, pelo Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde (INCA/MS) para o ano de 2020, o câncer de mama foi o tipo de câncer de maior incidência em mulheres com 66.280 (29,7%) de casos novos, seguido de câncer de cólon e reto e câncer de colo do útero com 20.470 (9,7%) e 16.590 (7,4%) casos novos, respectivamente (MS/INCA/Estimativas de câncer no Brasil, 2020). Nos homens, o câncer de maior incidência foi o de próstata com incidência de 65.840 (29,2%) casos novos, seguido de câncer de traqueia, brônquio ou pulmão e câncer de cólon e reto, com incidência de 20.520 (9,1%) e 17.760 (7,9%) casos novos, respectivamente (MS/INCA/Estimativas de câncer no Brasil, 2020).

Em relação à mortalidade do câncer, no ano de 2019 e de acordo com os dados do MS/INCA, o câncer de mama liderou os casos de óbito em mulheres (18.068 óbitos) seguido de câncer de traquéia, brônquios e pulmão (12.624 óbitos) e câncer de cólon e reto (10.385 óbitos). Em homens, os cânceres de traquéia, brônquio e pulmão lideraram os casos de óbito (16.733 óbitos) seguido de câncer de próstata (15.983 óbitos) e câncer de cólon e reto (10.191 óbitos) (INCA- Estimativas de câncer, 2019). Para os próximos 20 anos no Brasil, a incidência de novos casos de câncer na população em geral será de 998.000 com gastos públicos triplicados. (DATASUS – INCA, 2018).

Em tumores sólidos as metástases ósseas correspondem a, aproximadamente, 90% das mortes relacionadas ao câncer, o que reduz drasticamente a sobrevida dos pacientes em cinco anos. As metástases nos ossos, frequentes em pacientes com tumores sólidos como o câncer de mama, próstata e pulmão, estão associadas a sérias e devastadoras complicações ósseas (BERRUTI

et al., 2000; ADJEI *et al.*, 2018; HERNANDEZ *et al.*, 2018) conhecidas como eventos relacionados ao esqueleto, incluindo hipercalcemia, fraturas patológicas (POLASCIK, 2009), compressão da espinha, e dor severa óssea. Os eventos relacionados ao esqueleto, estão relacionados à malignidade, o que indica a progressão da doença e como consequência os pacientes apresentam péssimo fator prognóstico (HIRAGA, 2019). Todos esses eventos estão associados com uma sobrevida curta, com interferência direta na qualidade de vida dos pacientes e aumento considerável no custo médico do tratamento (ADJEI *et al.*, 2018).

Como mostra a Tabela 1, a incidência de metástases ósseas em pacientes com câncer de mama é de 6%, já em pacientes com câncer de próstata é mais incidente, 24.5%. Em pacientes com câncer de pulmão a incidência é de 12,4%. No tocante à sobrevida dos pacientes, o câncer de mama apresenta maiores taxas de sobrevida em 5 anos, 13%, seguido de câncer de próstata, 6%, e câncer renal, 5%. Já o câncer de pulmão tem incidência de 1% (ADJEI *et al.*, 2018).

Tabela 1 - Incidência e sobrevida de pacientes com metástases ósseas em 5 anos por tipo de tumor primário.

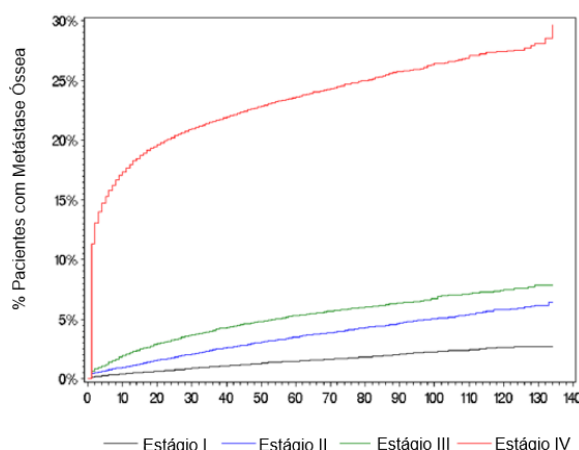
Tipo de tumor primário	Incidência de metástases ósseas (%) – (95% IC)	Sobrevida em 5 anos (%) – (95% IC)
Próstata	24,5 (23,9 – 25,1)	6 (5 a 7)
Pulmão	12,4 (12,1 – 12,7)	1 (0,5 a 1)
Renal	8,4 (8,0 – 8,9)	5 (4 a 7)
Mama	6,0 (5,8 – 6,1)	13 (11 a 14)
Gastrointestinal	3,2 (3,0 – 3,4)	3 (2 a 5)

Fonte: Adjei *et al.* (2018).

Aproximadamente 13% das pacientes diagnosticadas com câncer de mama metastático sobrevive em 5 anos, comparando com 99% quando o diagnóstico é

realizado em estágios iniciais da doença (ADJEL *et al.*, 2018). A incidência de metástase óssea aumenta juntamente com o estadiamento no diagnóstico, conforme observado na Figura 1 (HERNANDEZ *et al.*, 2018).

Figura 1 - Incidência de metástases ósseas cumulativa por estágio no diagnóstico para todos os tumores sólidos



Fonte: (adaptado de Hernandez *et al.*, 2018).

O carcinoma de pulmão de subtipo de células não pequenas é o tumor clinicamente mais agressivo e de crescimento mais rápido entre os tumores de pulmão, com altos índices de metástases, abrangendo aproximadamente 13% dos casos diagnosticados. Cerca de 2/3 dos pacientes com câncer de pulmão apresentam metástases em outros órgãos além dos ossos, como o cérebro, fígado, no pulmão contralateral e nas glândulas adrenais (NIHO *et al.*, 2011; GOVINDAN *et al.*, 2006; MASTERS, 2010). Há relatos na literatura de que pacientes que apresentam múltiplos sítios de metástases ósseas e a presença de metástases viscerais estão associadas ao pior fator prognóstico (JANJAN, 2001).

Nos tumores de próstata, o predomínio é de lesões do tipo blásticas, líticas ou uma mistura de ambas, e estima-se que aproximadamente 10% desses pacientes apresentem doença metastática ao diagnóstico (IHLE *et al.*, 2019; IHLE; OWENS, 2020). Neste tipo de neoplasia, há interação molecular entre a célula tumoral e o microambiente ósseo, com o favorecimento deste sítio de metástase através da

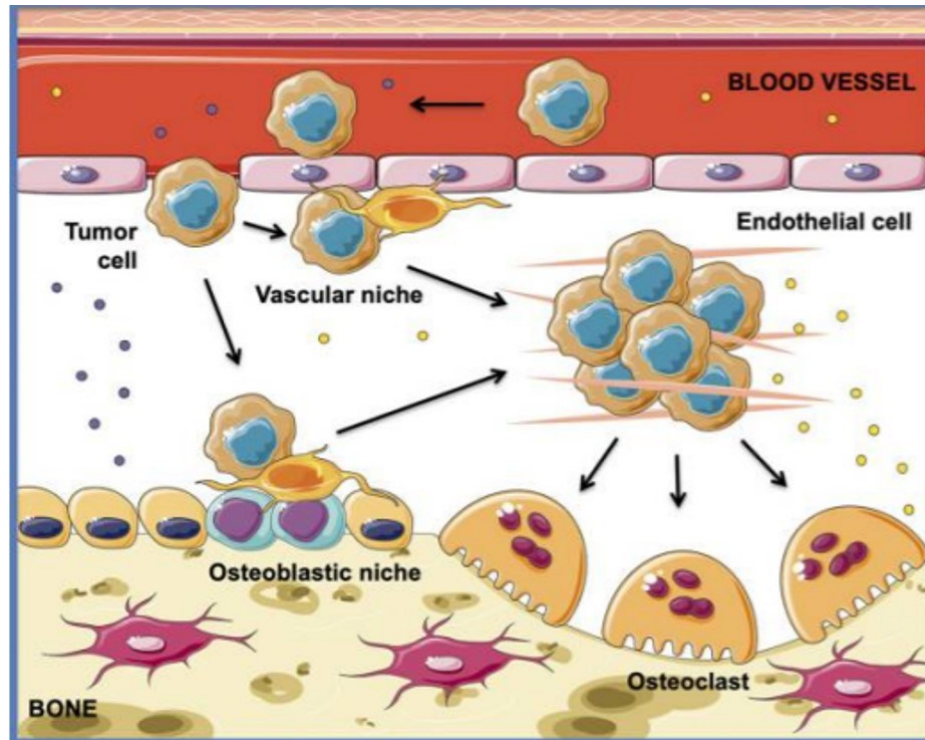
modulação da atividade dos osteoclastos pelas células tumorais (IHLE; OWENS, 2020).

Já os tumores de mama apresentam mais frequentemente lesões do tipo mistas com predomínios de lesões osteoblásticas, nas pacientes com linfonodo positivos e os subtipos com receptores hormonais positivos (LIPTON, 2004; CHAUHAN; SACHAN; CHAUAN, 2016).

Os tumores de maior incidência em homens e mulheres como o câncer de próstata e câncer de mama, respectivamente, possuem alta propensão de evoluir em metástases ósseas resultando em doença terminal e incurável (BAEK *et al.*, 2019), o que torna o tratamento um grande desafio na Oncologia Clínica.

De uma forma geral, as metástases ósseas no câncer são um conjunto de processos complexos que envolvem múltiplas etapas nas quais as células tumorais se desprendem do tumor ou sítio primário e se alocam em órgãos adjacentes ou distantes, se instalando no microambiente celular e gerando dessa forma um tumor secundário no osso (GUISE *et al.*, 2006; FORNETTI; WELM; STEWART, 2018). O esqueleto axial é o terceiro sítio mais frequente de acometimento metastático em tumores sólidos de adultos como o câncer de mama, pulmão e próstata (ARAUJO *et al.*, 2013). Para de fato ocorrer metástase, as células tumorais necessitam se desprender do tumor primário, invadir o tecido adjacente e extravasar para o sistema circulatório e linfático, conforme demonstrado na Figura 2.

Figura 2 – Microambiente ósseo com a presença de células tumorais (metástases ósseas)



Fonte: Clézardin *et al.*, 2021

Este processo envolve a perda da adesão intracelular, a migração e invasão celular, formação de novos vasos sanguíneos através da angiogênese (CARMELIET; JAIN, 2000), extravasamento para o sistema circulatório e linfático, etapas fundamentais para as células tumorais sobreviverem durante este percurso. Em seguida ocorrem a evasão e recrutamento de células de resposta do sistema imune, como por exemplo, macrófagos, monócitos, linfócitos e neutrófilos, e o crescimento e proliferação celular tumoral no microambiente ósseo, e também há participação de moléculas de adesão com importante papel na formação do sítio metastático (WOODHOUSE; CHUAQUI; LIOTTA, 1997).

As células tumorais no microambiente ósseo sofrem a ação constante de citocinas e proteínas, como por exemplo, o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de transformação de crescimento beta ($TGF-\beta$), atuando como fatores

antiproliferativos para paralisar e interromper o processo de diferenciação tumoral celular no sítio metastático (BUIJS *et al.*, 2007; COLEMAN *et al.*, 2020).

Alguns autores descrevem que as células tumorais se comportam como as “sementes” e que elas precisam de um microambiente agradável e favorável, sendo este conhecido como o “solo”, para sobreviver, crescer e se desenvolver. Isso implica que as células tumorais se disseminam para todos os tecidos, mas alcançam o crescimento bem-sucedido nos ambientes que são mais adequados e propícios. Além disso, sabe-se que o estroma ósseo e a medula óssea são os ambientes perfeitos para células de câncer de próstata se desenvolver e iniciar um sítio metastático secundário (HENSEL; THALMANN, 2016)

A expressão de moléculas na superfície da célula, como as quimiocinas da família CXC (POLAMINO; MARTI, 2015) o complexo das integrinas $\alpha\beta3$ / RANK (HOUBAUER; SCHOPPET, 2004; LIU *et al.*, 2008; IZAWA *et al.*, 2012), o receptor de adesão celular CD 44 (SENBANJO; CHELLAIAH, 2017) e os receptores de anexina permitem que as células tumorais se liguem às células endoteliais, com consequente desenvolvimento de um microambiente favorável no osso para a célula tumoral se proliferar (HENSEL; THALMANN, 2016). Além disso, as células tumorais secretam substâncias pró-inflamatórias que estimulam a osteólise óssea e desta forma há o favorecimento do desenvolvimento das células metastáticas no ambiente ósseo (GENANT *et al.*, 1996). Alguns autores descrevem na literatura que essa interação entre célula tumoral e as células do microambiente ósseo favorece a progressão tumoral (KINGSLEY *et al.*, 2007; HIRAGA, 2019), as células tumorais que apresentam características mais favoráveis para formar metástase nos ossos, causam uma perturbação nas interações normais entre os osteoclastos e os osteoblastos, promovendo um desequilíbrio no remodelamento ósseo (JANJAN, 2001; POLASCIK, 2009).

As interações entre as células ósseas e as células tumorais podem ser responsáveis pela evolução da resistência aos quimioterápicos e da habilidade dessas células tumorais controlarem a biologia óssea para sua própria sobrevivência (ALASMARI *et al.*, 2016).

Em condições fisiológicas e normais do organismo, o remodelamento ósseo envolve um balanço entre a atividade dos osteoblastos que são as células

responsáveis pela síntese de osso novo, e os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea. As interações entre essas células mantêm a homeostase óssea (JANJAN, 2001).

A doença óssea metastática altera o processo de remodelamento ósseo causando assim estruturação óssea osteolítica e formação óssea anormal pelos osteoblastos, com um processo mais frequentemente dominante do que o outro, resultando no desbalanceamento da homeostase óssea (POLASCIK, 2009). As células tumorais circulantes e primárias provenientes do câncer de mama e de próstata, possuem afinidade particular pelos ossos. Sabe-se que a maioria das células tumorais de fato não sobrevive no microambiente ósseo, e este pode ser um reservatório para as células malignas, mas as células tronco hematopoiéticas podem ainda favorecer as células tumorais dormentes que se manifestam muitos anos após o diagnóstico, o que caracteriza a sua evolução lenta (ESMO Clinical Practice Guidelines, 2014).

As metástases ósseas correspondem às causas mais frequente de dor relacionada ao câncer e representam a forma mais comum de progressão da doença (ARAUJO *et al.*, 2013). A doença metastática óssea é associada com altas incidências de mortalidade e causa a incapacidade do indivíduo com dor. As complicações por metástases ósseas podem aumentar com a progressão da doença e reduzem as possibilidades de tratamento, com consequências importantes e significativas na qualidade de vida, saúde e na *performance status* do indivíduo, o que afeta potencialmente de forma negativa nas atividades diárias e também na sobrevida dos pacientes (COLEMAN, 2006; TCHEKMEDYIAN; CHEN; SAAD, 2010; KUCHUK *et al.*, 2013; CHUNG *et al.*, 2014). Dessa forma, apesar da metástase óssea não envolver órgãos vitais, os pacientes podem apresentar efeitos deletérios e o comprometimento do seu quadro geral (BISKUP; CAI; VETTER, 2017).

De acordo com a Associação Internacional sobre Estudo da Dor (AIED) a dor é descrita como “uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano” (IASP, 2008). A dor é considerada um fenômeno complexo proveniente de causas e intensidades variadas.

Segundo dados publicados por CHUNG *et al.* em 2014, cerca de 75% dos pacientes com metástases ósseas, já em estágios avançados da doença apresentam dor moderada a severa no diagnóstico (CHUNG *et al.*, 2014). Na fisiopatologia da dor óssea deve-se considerar que a principal causa é a dor decorrente de microfraturas ósseas e utiliza-se o conceito clássico de que a sensação é definida por estímulos nociceptivos inerentes a ação da célula tumoral no sistema nervoso (CUMMINGS; NEVITT; BROWNER, 1995).

A dor no câncer é descrita como “dor total”, pois é uma síndrome em que, além da nocicepção causada por danos teciduais tanto somática quanto visceral (ESMO, Clinical Practice Guidelines, 2018), existem outros fatores envolvidos como, por exemplo, os físicos, os emocionais, os sociais e até os espirituais influenciam na gênese e na expressão da queixa. A dor pode também ser neuropática causada por danos ou disfunção no sistema nervoso, como no plexo braquial por compressão medular (ESMO, Clinical Practice Guidelines, 2018).

A avaliação da dor na clínica médica é muitas vezes complexa, devido à variedade de aspectos que compõem o quadro algico do paciente, sendo a base para a formulação diagnóstica, a proposição terapêutica e a apreciação dos resultados obtidos (SILVA; DAMIANI, 2014).

Alguns pesquisadores estudaram a relação entre a invasão óssea e o desenvolvimento da dor, porém esta relação não foi muito bem elucidada e esclarecida, apenas surgiram algumas hipóteses. A principal hipótese é de que quando se tem um depósito metastático muito grande e extenso, a massa tumoral comprime o periósteo, ocorrendo assim fraturas patológicas, ou há ainda o crescimento tumoral em nervos e tecidos adjacentes causando a dor. A dor também pode ser resultado do estímulo de uma terminação nervosa causada pela liberação de fatores e substâncias inflamatórias, como por exemplo, as prostaglandinas e histaminas (JANJAN, 2001).

Para mensurar a dor em pacientes alguns pesquisadores utilizam e validaram o método de Escalas de mensuração e avaliação da dor, o que vem se tornando instrumentos eficazes nos estudos de pacientes com câncer (CHUNG *et al.*, 2014; PAICE; COHEN, 1997; BRUNELLI *et al.*, 2010; FORTUNATO *et al.*, 2013), pois

facilitam o entendimento da dor referida pelo paciente com padronização de valores e torna assim, a avaliação mais eficiente.

Esses instrumentos são indicados e utilizados com uma escala de 11 pontos que se inicia no zero até 10, sendo que zero indica ausência de dor e 10 indica dor intensa, insuportável (CHUNG *et al.*, 2014; ESMO, Clinical Practice Guidelines, 2018; PAICE; COHEN, 1997; BRUNELLI *et al.*, 2010).

Os “scores” utilizados nas avaliações do uso de analgésicos também são importantes ferramentas que auxiliam nos estudos clínicos a adequação do tratamento atual em uso pelo paciente contribuindo para compreender a intensidade da dor, (DE WIT *et al.*, 1999) sendo que no tratamento da dor há indicação de medicamentos opióides (POLASCIK, 2009) ou ainda a indicação de radiofármacos (TRIEDMAN; RADIE-KEANE, 1996; DE FELICE *et al.*, 2017; LUTZ *et al.*, 2017; GILBERT *et al.*, 1977). O uso prolongado de opióides pode levar ao surgimento de múltiplos eventos adversos indesejáveis, como por exemplo, tolerância analgésica, náusea e vômito, constipação, entre outros, durante o tratamento (PAUL *et al.*, 2021; CHUNG *et al.*, 2014; SCHUG; ZECH; GROND, 2012; DUTHIE; NIMMO, 1987), o que também acaba necessitando o seu manejo e acompanhamento médico e farmacoterapêutico adequado das doses para os pacientes.

Diagnóstico

O diagnóstico deve ser direcionado para avaliação do envolvimento ósseo pela metástase definindo a extensão da doença (MAGID, 1993; BOHNDORF *et al.*, 1986; HAYES; CONWAY; SUNDARAN, 1992; BERQUIST, 2000). Os exames a serem avaliados estão descritos a seguir:

- Cintilografia óssea (tecnécio ^{99m}), onde o radioisótopo se liga no osso neo-formado e em áreas com aumento da vascularização;
- Ressonância nuclear magnética, exame considerado o mais adequado para avaliação da extensão da lesão, localização e sua relação com o músculo e o feixe vâsculo-nervoso;

- PSMA – PET – CT, exame que realiza a detecção de lesões de metástases ósseas, principalmente em câncer de próstata (HAMMES; TÄGER; DRZEZGA, 2018);

- Radiografia do acometimento da lesão óssea.

Tratamento oncológico das metástases ósseas

A abordagem oncológica deve ser sempre direcionada para a detecção do local da lesão com a devida avaliação da dor, uma vez que são de múltiplas causas o mecanismo de dor. Em primeiro lugar deve-se realizar uma avaliação detalhada do local e a intensidade da dor. Deve-se prosseguir com a investigação radiológica do local da dor, para se afastar a presença de fraturas patológicas.

Na abordagem oncológica deve ser considerada a possibilidade de eventos relacionados ao acometimento do esqueleto axial o qual servirão de parâmetro para avaliação e acompanhamento do paciente. O tratamento oncológico deverá ser reavaliado e se necessário deve trocar o esquema instituído por outra opção terapêutica específica e direcionada para o tratamento da doença base. Outros recursos são radioterapia, uso de bifosfonados e analgésicos adequados, sendo que a intenção terapêutica é paliativa (SAAD, 2004; SAAD; GLEASON; MURRAY, 2004; STEENLAND *et al.*, 1999; HENSEL; THALMANN, 2016; MS-MANUAL DE BASES TÉCNICAS DA ONCOLOGIA – SIA/SUS - SISTEMA DE INFORMAÇÕES, 2015)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em conceito definido em 1990 e atualizado em 2002, os cuidados paliativos consistem na assistência promovida por uma equipe multidisciplinar, que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e também de seus familiares, diante de uma doença que ameace a vida, por meio da prevenção e alívio do sofrimento, da identificação precoce, avaliação impecável e tratamento de dor e demais sintomas físicos, sociais, psicológicos espirituais (MS-SERVIÇOS DE CUIDADO PALIATIVO GESTÃO DA QUALIDADE, 2018).

O cuidado paliativo envolve uma equipe multiprofissional e proporciona controle continuado de sintomas, a manutenção da função, apoio psicossocial e espiritual para o paciente e a família, com acolhimento no fim da vida (AMADORI; TASSINARI; MALTONI, 2005; ZIMMERMANN *et al.*, 2016; WILKIE; EZENWA, 2012).

Já de acordo com a Associação Internacional para *Hospice e Cuidados Paliativos*, os cuidados paliativos são cuidados holísticos ativos, ofertados a pessoas de todas as idades que se encontram em intenso sofrimento relacionado à sua saúde, proveniente de doença grave, como o câncer em estádios avançados, especialmente aquelas que estão no final da vida. O objetivo dos cuidados paliativos é, portanto, melhorar a qualidade de vida dos pacientes, de suas famílias e de seus cuidadores. (International Association for Hospice & Palliative Care, Palliative Care Definition. 2018).

A quimioterapia paliativa está indicada para a paliação de sinais e sintomas que comprometem a capacidade funcional do paciente, mas não repercutirá, obrigatoriamente, sobre a sua sobrevida. Independentemente da via de administração é de duração limitada, tendo em vista a incurabilidade do tumor (estádio IV, doença recidivada ou metastática), que tende a tornar-se progressivo a despeito do tratamento aplicado. Como já dito, a quimioterapia paliativa, quando não há limite de número de ciclos tecnicamente definidos, tem mudança de linha, ou é suspensão, na existência de progressão tumoral (MS- MANUAL DE BASES TÉCNICAS DA ONCOLOGIA, 2015).

Os agentes antineoplásicos do grupo dos taxanos, como o paclitaxel (PTX) e o seu análogo, o docetaxel, possuem ação inibidora de microtúbulos, polimerizando a β -tubulina e assim induzindo a célula à apoptose, e são indicados para o tratamento de câncer de próstata, mama e pulmão em estágios avançados (HUIZING *et al.*, 1995; MORRIS; FORNIER, 2008). O tratamento de pacientes com câncer de mama consiste na indicação de quimioterápicos da classe das antraciclinas (inibidores da síntese de DNA e RNA e radicais livres), taxanos, vinorelbina, capecitabina e as platinas, principalmente em pacientes refratárias à hormônio terapia.

A quimioterapia com o PTX, agente antitumoral utilizado neste presente estudo, é a primeira opção sistêmica para pacientes com doença sistêmica, mas causa diversos eventos adversos e toxicidades incluindo neutropenia febril, reações de hipersensibilidade, neuropatia periférica e neurotoxicidade (MAIER-LENZ *et al.*, 1997).

O quimioterápico PTX apesar de ser um agente antitumoral amplamente indicado no tratamento de diversos tipos de tumores, possui alta incidência de toxicidade que está relacionada ao seu veículo/diluyente Cremophor EL (DORR, 1994).

A radioterapia é um tratamento eficaz indicado para pacientes com metástases ósseas, e apresenta poucos eventos adversos. O tratamento consiste no uso de feixe externo (prótons ou radiação gama) de acordo com a Sociedade Americana de Oncologia por Radiação (LUTZ *et al.*, 2011) ou radiofármacos (Fósforo-32, Radio-233, entre outros) que induzem dano no DNA e causam apoptose das células tumorais (ADJEI *et al.*, 2018; PANDIT-TASKAR; BATRAKI; DIVGI, 2004; FERREIRA; DORMEHL; BOTELHO, 2012).

Alguns subtipos de câncer de mama e câncer de próstata dependem de hormônios para o crescimento e desenvolvimento tumoral e a hormônio terapia é o pilar do tratamento para pacientes com tumores receptor-hormônio-positivo. O uso de antagonistas receptor-hormônio positivo, como o citrato de tamoxifeno, juntamente com outras terapias aliviam a dor em até 70% das pacientes com câncer de mama tratadas (ADJEI *et al.*, 2018). Já, os pacientes com câncer de próstata são frequentemente tratados com terapia de privação androgênica (HENSEL; THALMANN, 2016). O tratamento de pacientes com câncer de pulmão células não pequenas metastáticas é indicado o uso de cisplatina ou carboplatina com gentamicina, vinorelbina ou taxanos (DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019).

O alívio adequado da dor pode ser obtido em mais de 75% dos pacientes que recebem tratamento analgésico ótimo usando meios simples tais como opiáceos, analgésicos não-opiáceos, e medicações adjuvantes, como sugerido pela escada analgésica da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1990; WHO, 1996, 2009).

Os bifosfonados são amplamente utilizados como tratamento alvo de lesão óssea em vários tumores sólidos. Os bifosfonados consistem em um grupo

farmacológico de moléculas que fixam ao tecido mineral ósseo adjacente ao osteoclasto e em seguida são incorporados pelos osteoclastos levando ao bloqueio da atividade osteoclástica. Esses fármacos foram sintetizados na década de 1970, e após inúmeras evidências científicas do benefício dessa terapia na metástase óssea, várias outras moléculas derivadas foram sintetizadas (SAAD, 2004; SAAD; GLEASON; MURRAY, 2004; STEENLAND *et al.*, 1999).

Os bifosfonados no tratamento da dor oncológica deve ser utilizado por via parenteral, independentemente do tipo de metástase óssea (lítica ou blástica). A administração por via oral não demonstrou evidência nesta situação específica, provavelmente pela baixa absorção no trato gastrointestinal (<5%) (STEENLAND *et al.*, 1999).

Nos tumores de mama e próstata quando o sítio único de metástases é o tecido ósseo, o prognóstico é melhor e a tendência de tratamento de ser menos agressiva, com o uso de hormonioterapia nos tumores hormoniodependentes associado aos bifosfonados.

Apesar do uso de bifosfonados e outros agentes direcionados à lesão óssea ser mais amplo em outros tumores sólidos, como câncer de mama e câncer de próstata, no câncer de pulmão com metástases ósseas é usado com certa restrição, principalmente com indicação de uso em pacientes jovens, com melhor prognóstico da doença e menores comorbidades (CHARPIDOU *et al.*, 2016). E consequentemente, pouco se conhece sobre o impacto no prognóstico de pacientes tratados com várias modalidades de tratamento.

Na prática clínica o principal mecanismo de ação dos agentes direcionados à lesão óssea é através da inibição osteoclástica, resultando na redução de eventos relacionados ao esqueleto (ADDISON *et al.*, 2016).

O ácido zolêndrônico, medicamento bifosfonado de 3ª geração, possui comprovação clínica do seu efeito em prevenir complicações relacionadas ao esqueleto (KAMBA; KAMOTO; MARUO, 2017).

Sem o tratamento com bifosfonados, estima-se que pacientes com doença metastática óssea terão de 2 a 4 eventos relacionados ao esqueleto por ano. Além disso, as complicações ósseas são consideradas uma preocupação clínica, e a sua

prevenção ou atraso é importante no manejo clínico, objetivando o tratamento adequado (POLASCIK, 2009).

Com os novos tratamentos alvo para metástases ósseas, além dos bifosfonados, há indicação do anticorpo monoclonal (denosumab) apresentam eficácias comprovadas em reduzir e prevenir os eventos relacionados ao esqueleto nos pacientes com câncer de mama e próstata (LIPTON, 2003; GAINFORD *et al.*, 2005; COLEMAN, 2005; PAPAPOULOS, 2000) e câncer de pulmão (LIU *et al.*, 2015), mas possuem eventos adversos significantes e graves como toxicidade renal, hipocalcemia e osteonecrose de mandíbula (DIEL *et al.*, 2007; ROSS *et al.*, 2004; ABRAHAMSEN, 2010; ADJEI *et al.*, 2018; KHAN, 2008; CHAURAND-LARA *et al.*, 2019; LOYSON *et al.*, 2018). Apesar destes medicamentos serem indicados no tratamento de metástases ósseas, foi relatada a ocorrência de fratura óssea atípica decorrente do uso de bisfosfonados (LOCKWOOD *et al.*, 2019).

Os bisfosfonados possuem como mecanismo de ação, inibir a reabsorção óssea osteoclástica na osteoporose e também previnem ou retardam o surgimento de reações relacionadas ao esqueleto em pacientes com câncer (POLASCIK, 2009) e são análogos do piro fosfato presente na matriz óssea, possuindo alta afinidade e seletividade à hidroxiapatita. Bifosfonados são frequentemente indicados para o tratamento de doenças do esqueleto, como a osteoporose. Em pacientes com metástases osseas, os bifosfonados reduzem a frequência e ocorrência dos eventos relacionados ao esqueleto em 30-40%. Existem 2 classes de bifosfonados: os medicamentos que não contêm nitrogênio na sua formulação (clodronato, etidronato, tiludronato) e os que são nitrogenados (alendronato, zolendronato, pamidronato, entre outros). Bifosfonados podem reduzir o crescimento tumoral prevenindo a liberação de fatores de crescimento no osso, resultado da inibição dos osteoclastos e perda óssea (ADJEI *et al.*, 2018; DRAKE; CLARKE; KHOSLA, 2008).

Uso de nanopartículas para o tratamento oncológico

Atualmente existe o grande potencial e interesse no desenvolvimento de fármacos nanotecnológicos que visam melhorar os tratamentos médicos, principalmente na clínica oncológica, e neste caso, em pacientes com câncer em estágios avançados e progressão da doença, sempre pensando no benefício clínico terapêutico (MARANHÃO *et al.*, 2017). Como consequência, é imprescindível melhorar ainda mais a resposta clínica e qualidade de vida dos pacientes.

O intuito de novos tratamentos quimioterápicos com alternativa terapêutica é a redução ou a não ocorrência de toxicidades, tanto hematológicas quanto não hematológica, e potencializar a atividade terapêutica do fármaco, direcionando o princípio ativo às células tumorais, reduzindo drasticamente os eventos adversos (ADJEI *et al.*, 2018; ALEXIS *et al.*, 2008; MISRA; ACHARYA; SAHOO, 2010; GMEINER; GHOSH, 2015).

Atualmente a área da Nanotecnologia Farmacêutica vem ganhando destaque no desenvolvimento de nano fármacos com o propósito de modernizar o tratamento do câncer, através da produção de nanopartículas, como por exemplo, lipossomas, nanogéis, partículas metálicas e nanoemulsões (NASIR *et al.*, 2021). A Nanotecnologia se baseia na junção da nanopartícula, que é desenvolvida e visa direcionar e transportar o fármaco ao alvo tumoral, e o próprio fármaco que será incorporado ao agente nanotecnológico (THAKOR; GAMBHIR, 2013).

Baseado nas estratégias de desenvolver um sistema capaz de reduzir a toxicidade e melhorar a biodistribuição dos agentes quimioterápicos atualmente utilizados na clínica oncológica, e principalmente proporcionar o direcionamento e transporte dos agentes quimioterápicos ao tumor, o presente estudo teve a finalidade de tratar pacientes portadores de metástases ósseas por tumores sólidos (câncer de mama, câncer de próstata e câncer de pulmão) que apresentaram progressão da doença sem evidência do benefício e resposta clínica anterior.

Foi sugerida uma nova introdução no esquema quimioterápico subsequente desses pacientes com o agente quimioterápico PTX em nova formulação, associado à nanopartícula lipídica desenvolvida e sintetizada por Maranhão e colaboradores em 1992. Esta nanopartícula possui estrutura molecular e

composição química semelhantes à lipoproteína lipídica de baixa densidade (LDL), porém não contém a porção proteica.

LDE: estudo da nanopartícula lipídica rica em colesterol

A LDL possui um papel importante no organismo ao transportar o colesterol no plasma humano a órgãos e tecidos (FIELDING; FIELDING, 2002). Alguns autores já relataram a associação entre baixos níveis plasmáticos de LDL-colesterol e o câncer (KNAPP; AL-SHEIBANI; RICHES, 1991; MAHLEY *et al.*, 1984; FIORENZA; BRANCHI; SOMMARIVA, 2000; LONG *et al.*, 2018). Essa associação pode estar relacionada à maior captação da LDL por células tumorais, devido à alta necessidade por lípidos para realizar a síntese de novas membranas celulares, processo este aumentado no câncer (HO *et al.*, 1978).

A LDL é uma partícula esférica, com tamanho de partícula de, aproximadamente, 20 nm de diâmetro e sua composição contém um núcleo de éster de colesterol e triglicérides residuais, e uma monocamada de fosfolipídios e colesterol livre em sua parte externa. Na circulação sanguínea, a LDL interage e liga-se aos receptores de LDL (LDLR) por afinidade a apolipoproteína B-100 (apoB-100), que se encontra na superfície celular (especificamente na monocamada de fosfolipídios) (BROWN; GOLDSTEIN, 1986).

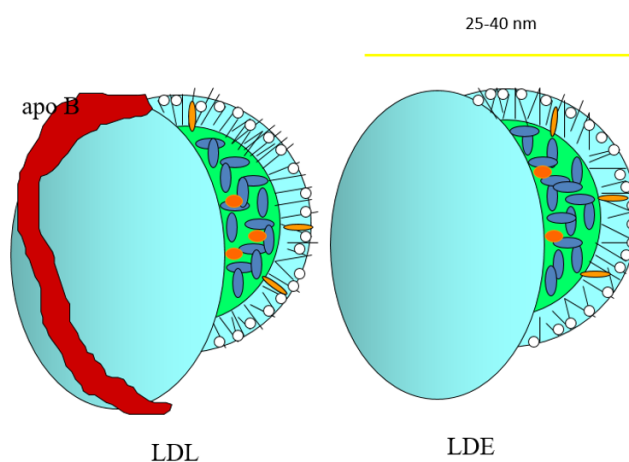
Em 1978, Ho e colaboradores observaram o fenômeno de superexpressão dos LDLR nas células mononucleares de pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA), quando comparadas à indivíduos saudáveis, e em pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) e crônica, ou ainda em pacientes com doenças não hematológicas. Com isso, foi sugerido que o aumento da captação da LDL pela célula tumoral é devido ao aumento da atividade dos LDLR, assim como o aumento na síntese de colesterol pelas células mononucleares provenientes de LMA (HO *et al.*, 1978).

A superexpressão dos LDLR também foi demonstrada no carcinoma do tipo epidermóide vaginal e cervical e o adenocarcinoma endometrial expressando, aproximadamente, de 15 a 30 vezes mais LDLR do que células de linhagem normal,

como por exemplo, células fibroblásticas cervicais e células epiteliais de glândula endometrial (GAL *et al.*, 1981).

Com o intuito de direcionar fármacos quimioterápicos às células tumorais, uma nanopartícula artificial lipídica denominada LDE foi desenvolvida por Maranhão e colaboradores (1992). A LDE é composta por um núcleo contendo éster de colesterol (33%) e triglicérides (1%), e envolta por uma monocamada de fosfolípides (66%) e colesterol livre (15%), bastante semelhante à LDL, porém não contém a apolipoproteína (apo) B conforme observado na Figura 3 (MARANHÃO *et al.*, 1992). Na corrente sanguínea, a LDE entra em contato com as lipoproteínas naturais, e adquire a apolipoproteína (apo) E por afinidade, sendo reconhecida pelos LDLR. Essa teoria foi ainda mais fortalecida com os resultados da evidência das taxas de remoção plasmática da LDE superior à LDL de ratos, resultados estes encontrados nos estudos de Hirata e colaboradores em 1999 (HIRATA *et al.*, 1999).

Figura 3 – Lipoproteína de baixa densidade (esquerda) e nanopartícula lipídica artificial LDE (direita)



Fonte: Adaptado de Maranhão *et al.* (1992)

Em 1994, Maranhão e colaboradores realizaram um estudo com pacientes com leucemia mielocítica aguda (LMA). Foi demonstrado que a LDE teve a sua remoção mais acelerada nos pacientes com LMA, comparando-os com indivíduos do grupo controle. Após os tratamentos quimioterápicos convencionais, a remoção plasmática da LDE se tornou mais lenta. Foi demonstrado que células de LMA, expressando quantidades maiores dos LDLR, removeram mais rapidamente a nanopartícula artificial lipídica (MARANHÃO *et al.*, 1994)

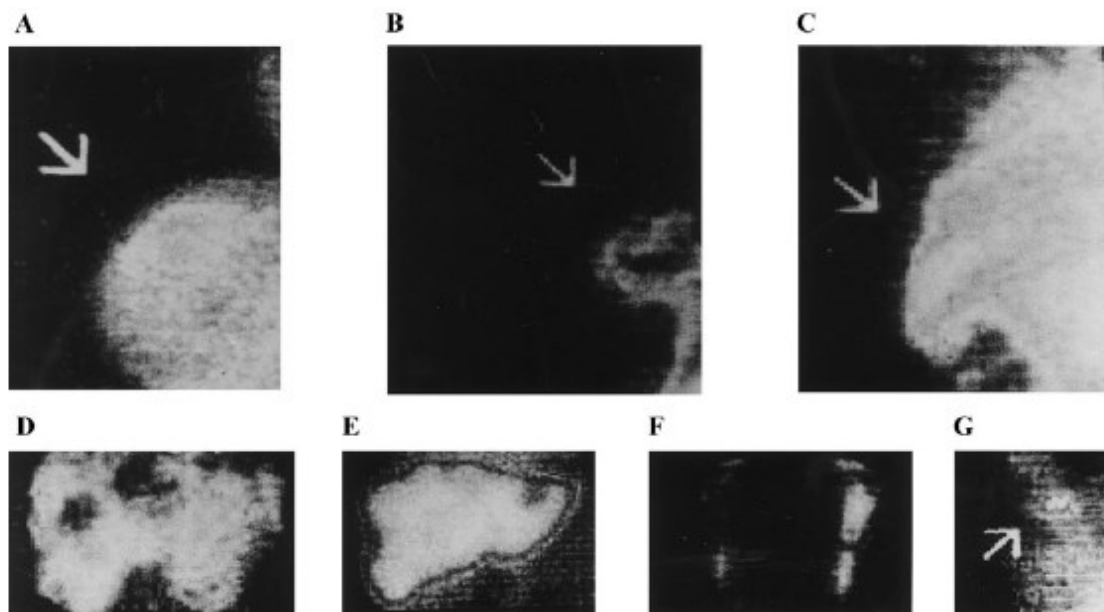
Nesse mesmo estudo, as células leucêmicas captaram cerca de 70% da LDE injetada, o que foi observado em imagens de medicina nuclear obtidas com LDE marcada com o radioisótopo tecnécio^{99m} indicativas da captação direta da nanopartícula pelas células da medula óssea com infiltrado tumoral de LMA (MARANHÃO *et al.*, 1994).

Nos anos seguintes, alguns experimentos envolvendo a captação e a concentração da LDE também foram demonstrados e relatados em pacientes portadores de tumores sólidos. Estudos realizados em pacientes com carcinoma de ovário (ADES *et al.*, 2001) e carcinoma de mama (GRAZIANI *et al.*, 2002) demonstraram que a LDE se concentra preferencialmente nos tecidos neoplásicos.

Em pacientes com carcinoma de ovário, foi comprovada a captação da LDE injetada por via endovenosa, em média, dez vezes maior no tecido neoplásico comparando-se com o tecido normal contralateral (ADES *et al.*, 2001) e 4,5 vezes maior também nos tecidos neoplásicos de pacientes com carcinoma de mama (GRAZIANI *et al.*, 2002).

Neste mesmo estudo de captação da LDE, conforme a Figura 4, em tecido primário de câncer de mama (A, B e C), foi evidenciada também a captação da nanopartícula em tecidos metastáticos como fígado (D e E), ossos de membros inferiores, fêmur e tíbia (F), e linfonodos axilares (G) (GRAZIANI *et al.*, 2002).

Figura 4 - Captação tumoral da LDE no câncer de mama (A, B e C) e em sítios-órgãos metastáticos: fígado (D e E), ossos de membros inferiores (F) e linfonodos axilares (G).



Fonte: Graziani *et al.* (2002).

Com base em todo esse conhecimento de captação e farmacocinética da nanopartícula artificial lipídica, foi levantada a hipótese de que a LDE poderia ser utilizada como veículo para transportar e direcionar quimioterápicos aos tumores, dessa forma, aumentando a eficiência terapêutica e a resposta ao tratamento quimioterápico, e ao mesmo tempo, reduzindo drasticamente os efeitos adversos, diferentemente do que se observa nos tratamentos quimioterápicos convencionais (LOWENTHAL; EATON, 1996).

O fármaco antineoplásico de escolha foi a carmustina devido a sua propriedade lipofílica, portanto não havia a necessidade de se realizar uma modificação química em sua fórmula molecular. Foi demonstrada a estabilidade físico-química da associação da carmustina à LDE em cultura de células tumorais de carcinoma mucoepidermoide de pulmão (NCI-H292, ATCC), evidenciando a ação citostática e o aumento da captação da LDE-carmustina pelas células tumorais em comparação com tecido normal (MARANHÃO *et al.*, 2002).

A associação LDE-carmustina também não alterou a biodistribuição do fármaco quando estudado em ratos e a cinética plasmática em pacientes foram preservadas (MARANHÃO *et al.*, 2002). Em estudo clínico-piloto em pacientes com vários tipos de câncer em estágios avançados, como por exemplo, câncer de mama, cólon, próstata, estômago, pulmão, melanoma, entre outros, foi comprovado que o escalonamento de doses da associação LDE-carmustina reduziu os eventos adversos, mesmo em doses altas (MARANHÃO *et al.*, 2002). A associação da LDE-carmustina também foi estudada em pacientes com mieloma múltiplo e demonstrou ausência de toxicidade durante o tratamento (HUNGRIA *et al.*, 2004).

Nosso laboratório também estudou outros quimioterápicos, porém desta vez foi necessário realizar a modificação química na fórmula molecular para atingir elevado grau de lipofilicidade, e assim, ocorrer a incorporação com a LDE. Os fármacos estudados foram o etoposídeo (AZEVEDO *et al.*, 2005; LO PETRE *et al.*, 2006; PINHEIRO *et al.*, 2006), a daunorubicina (TEIXEIRA *et al.*, 2008) e o PTX (RODRIGUES *et al.*, 2002; DIAS *et al.*, 2007). O estudo realizado com a LDE-PTX demonstrou a estabilidade físico-química da associação, a preservação da atividade citotóxica em cultura de células tumorais e a boa tolerabilidade da associação LDE-PTX em ratos, evidenciado pela dose letal da LDE-PTX ser 10 vezes maior em comparação com o fármaco comercial (RODRIGUES *et al.*, 2002). Em 2007, Dias e colaboradores demonstraram que a captação em tecidos malignos da associação LDE-PTX foi 3,5 vezes maior em pacientes com tumores ginecológicos, como o câncer de ovário, mama, endométrio e cérvix uterino, comparando com tecido normal (DIAS *et al.*, 2007).

Em estudo clínico piloto realizado com a associação LDE-PTX em pacientes portadoras de câncer de mama refratário aos tratamentos anteriores, também demonstrou a redução de toxicidades laboratoriais e clínicas, assim como a captação no tecido maligno mamário foi maior em comparação com o tecido mamário normal contralateral (PIRES *et al.*, 2009).

Anos mais tarde, no estudo publicado por Graziani e colaboradores (2017), foi reportada a ausência de toxicidade clínica e laboratorial em pacientes com câncer de ovário em estágio avançado quando tratadas em terceira linha de quimioterapia com a associação da LDE ao PTX. O estudo também revelou que, das 14 pacientes

tratadas com o esquema quimioterápico, quatro pacientes permaneceram com doença estável por mais de 6 meses de tratamento, visto que na literatura é difícil encontrar trabalhos científicos demonstrando essa evolução do tratamento em pacientes com doença em estágios avançados. (GRAZIANI *et al.*, 2017).

Rohr e colaboradores (2020) também demonstraram a boa tolerabilidade e segurança no estudo piloto com pacientes portadores de LMA durante o condicionamento do transplante de medula óssea com LDE-etoposídeo em doses escalonadas (ROHR *et al.*, 2020).

2. Justificativa

Devido ao fato das opções terapêuticas convencionais serem ineficientes no tratamento de pacientes com doença avançada e a LDE ter apresentado ausência de toxicidade quando associada aos quimioterápicos (MARANHÃO *et al.*, 2002; GRAZIANI *et al.*, 2017; HUNGRIA *et al.*, 2004) este estudo propõe utilizar o quimioterápico PTX associado à LDE, com intenção paliativa em pacientes com doença metastática óssea avançada, que já foram tratados com o PTX, ou docetaxel convencionais em linhas anteriores de quimioterapia.

3. Objetivos

3.1 Primários:

- Avaliar a tolerabilidade e a segurança do tratamento com LDE-PTX em pacientes com metástases ósseas;
- Avaliar o efeito antitumoral da associação LDE-PTX e o impacto na redução da dor relacionada às metástases ósseas e no uso de analgésicos;
- Determinar o período-livre de progressão da doença.

3.2 Secundários:

- Identificar a expressão de LDLR nos tecidos tumorais primários de câncer de mama, próstata e pulmão.

4. Material e Métodos

4.1 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos 20 pacientes no total previamente tratados com quimioterapia convencional e medicamentos bifosfonados, porém com progressão da doença. Foram 8 portadoras de câncer de mama, 5 portadores de câncer de próstata e 5 portadores de câncer de pulmão.

Durante o período do tratamento proposto pelo presente estudo, foram excluídos 2 pacientes. O paciente com câncer de pulmão foi excluído por ter apresentado fratura patológica na coluna lombar não relacionada ao tratamento, logo no 1º ciclo de quimioterapia proposto, já a pacientes com câncer de mama foi excluída por perda de seguimento terapêutico, alterando a casuística para 18 pacientes tratados.

Os pacientes incluídos neste protocolo foram selecionados no ambulatório do Serviço de Oncologia Clínica do Instituto de Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC) na cidade de São Paulo, local onde foi realizado o tratamento quimioterápico e acompanhamento propostos no atual estudo.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do ICAVC aprovou este projeto em março de 2011, sob o número 216/09. Todos os pacientes foram devidamente esclarecidos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.2 Critérios de Inclusão

Os critérios adotados para a inclusão dos pacientes neste estudo foram:

- Idade entre 18 a 80 anos;
- Metástases ósseas por tumores primários de mama, próstata e pulmão com a comprovação histológica no diagnóstico;

- Exames radiológicos demonstrando uma ou mais lesões das metástases ósseas;
- Estadiamento clínico IV (doença avançada);
- Doença mensurável;
- “*Performance status*” de 0 a 2 classificado pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG – Anexo A) (OKEN *et al.*, 1982);
- Terem recebido tratamento quimioterápico e/ou hormonioterapia anterior para metástases ósseas/tumores primários com pelo menos duas linhas de quimioterapia, sem a comprovação da evidência clínica do benefício dos tratamentos e progressão da doença e apresentando metástases ósseas e recidivas da doença;
- Terem recebido tratamento anterior com medicamentos bifosfonados (ácido zolendrônico ou denosumabe);
- Pacientes portadores de câncer de próstata que apresentaram falha terapêutica anterior com tratamento hormonal (hormônio-resistentes). Os pacientes com câncer de próstata receberam tratamento anterior com inibidores hormonais (acetato de goserrelina) em 1ª linha de tratamento quimioterápico.

4.3 Critérios de Exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- Presença de metástase cerebral;
- Gravidez ou lactação;
- Arritmia cardíaca grave;

- Infecções ativas;
- Icterícia;
- Insuficiência renal aguda ou crônica;
- Insuficiência hepática;
- Infarto agudo do miocárdio há pelo menos 3 meses;
- Acidente vascular cerebral há pelo menos 6 meses.

Outras informações como dados clínicos dos pacientes podem ser observadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados clínicos dos pacientes com câncer de mama (1-8); próstata (9-13) e pulmão (14-18) tratados com o esquema LDE-PTX.

Nº do paciente	Idade (anos)	Gênero (F/M)	Subtipo do tumor primário	Tratamentos quimioterápicos anteriores
1	54	F	luminal A/B	1ª linha: PTX + carboplatina; 2ª: PTX + gemcitabina; 3ª: docetaxel + fluorouracil
2	58	F	luminal A/B	1ª linha: PTX + carboplatina; 2ª: PTX + gemcitabina; 3ª: PTX + fluorouracil; 4ª: PTX + tartarato de vinorelbina
3	45	F	HER+	1ª linha: fluorouracil + adriamicina + ciclofosfamida; 2ª: PTX + carboplatina; 3ª: fulvestrano
4	55	F	luminal A/B	1ª linha: fluorouracil + adriamicina + ciclofosfamida; 2ª: PTX + carboplatina; 3ª: fulvestrano; 4ª: PTX
5	63	F	HER+	1ª linha: PTX + tartarato de vinorelbina + gemcitabina; 2ª: acetato de gosserrelina; 3ª: tartarato de vinorelbina + gemcitabina

“Continua”

“Continuação”

Nº do paciente	Idade (anos)	Gênero (F/M)	Subtipo do tumor primário	Tratamentos quimioterápicos anteriores
6	66	F	luminal A/B	1ª linha: fluorouracil + adriamicina + ciclofosfamida; 2ª: PTX + carboplatina
7	44	F	HER+	1ª linha: fluorouracil + adriamicina + ciclofosfamida; 2ª: PTX + carboplatina; 3ª: tartarato de vinorelbina + gemcitabina; 4ª: PTX
8	57	F	HER+	1ª linha: fluorouracil + adriamicina + ciclofosfamida; 2ª: PTX; 3ª: gemcitabina
9	65	M	--	1ª linha: acetato de goserrelina; 2ª: docetaxel
10	67	M	--	1ª linha acetato de goserrelina; 2ª: docetaxel; 3ª: mitoxantrona
11	66	M	--	1ª linha acetato de goserrelina; 2ª, docetaxel; 3ª, mitoxantrona
12	67	M	--	1ª linha: acetato de goserrelina; 2ª: docetaxel; 3ª: mitoxantrona

“Continua”

“Conclusão”

Nº do paciente	Idade (anos)	Gênero (F/M)	Subtipo do tumor primário	Tratamentos quimioterápicos Anteriores
13	76	M	--	1ª linha: acetato de gosserrelina; 2ª: docetaxel; 3ª: mitoxantrona
14	59	M	células não pequenas	1ª linha: PTX + carboplatina; 2ª: PTX + gemcitabina + bevacizumabe; 3ª: tartarato de vinorelbina
15	71	M	células não pequenas	1ª: linha PTX + carboplatina; 2ª: PTX + gemcitabina + bevacizumabe; 3ª: tartarato de vinorelbina
16	45	F	células não pequenas	1ª linha: PTX + carboplatina; 2ª: PTX + gemcitabina + bevacizumabe; 3ª: tartarato de vinorelbina
17	61	M	células não pequenas	1ª linha: PTX + gemcitabina; 2ª: PTX + carboplatina; 3ª: tartarato de vinorelbina; 4ª: docetaxel; 5ª: gemcitabina
18	46	M	células não pequenas	1ª linha: gemcitabina + cisplatina; 2ª: PTX

4.4 Protocolo Clínico

4.4.1 Plano de Tratamento

Os pacientes receberam o esquema de quimioterapia LDE-PTX por via endovenosa na dose convencional do PTX (175 mg/m² de superfície corpórea), diluído em bolsa de 200 mL contendo solução fisiológica 0,9%, a cada 3 semanas.

Com finalidade profilática e reduzindo possíveis eventos adversos antecipatórios à quimioterapia, como por exemplo, náusea e vômito, cada paciente recebeu uma combinação de pré-medicações contendo medicamentos anti-heméticos e corticosteroides.

O tratamento foi interrompido e as pacientes excluídas do protocolo se houvesse a manifestação de toxicidades laboratoriais ou clínicas, ou ainda de forma voluntária a pedido do paciente para não continuar no protocolo.

4.4.2 Avaliação da resposta clínica ao tratamento

A avaliação clínica com o médico oncologista foi realizada no momento da consulta após cada ciclo de quimioterapia. Seguindo os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST, versão 1.1, 2009, anexo B), os exames de cintilografia óssea, antes e após 4 meses do tratamento, e tomografia computadorizada, foram utilizados para avaliação da evolução, acompanhamento e/ou surgimento de possíveis novas lesões ou metástases.

A resposta clínica para lesões mensuráveis (*target lesions*) foi definida conforme o RECIST:

- Resposta Completa – regressão completa da lesão com desaparecimento de todas as lesões;
- Resposta Parcial – regressão de pelo menos 30% do diâmetro da lesão mensurável inicial;

- Progressão da doença – aumento em 20% no diâmetro das lesões mensuráveis;

- Doença estável – estabilização da lesão, sem aumento ou regressão da lesão.

A sobrevida livre de progressão correspondendo ao período do início do tratamento até a progressão da doença (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2011) também foi avaliado.

4.4.3 Avaliação das toxicidades laboratoriais hematológicas e não hematológicas

Para a coleta de amostras de sangue dos pacientes, os mesmos foram orientados sobre a necessidade de jejum de 12 horas. As coletas de sangue periférico dos pacientes foram realizadas no dia de cada ciclo de quimioterapia realizado.

Foram avaliados os seguintes indicadores bioquímicos: perfil hematológico (hemoglobina, neutrófilos, leucócitos, contagem das plaquetas), perfil renal (uréia e creatinina) e perfil hepático (aspartato aminotransferase-AST e alanina aminotransferase-ALT) de acordo com a graduação de toxicidade pelos Critérios Comuns de Terminologia de Toxicidade de Eventos Adversos (CTCAE- Department of Health & Human Services, versão 5.0, 2017, National Cancer Institute, USA).

4.4.4 Avaliação das toxicidades clínicas

No momento da consulta com o médico oncologista, para a avaliação clínica e indicação de ciclos subsequentes, os parâmetros de avaliação da toxicidade clínica, seguindo os critérios do Critério Comum de Terminologia de Toxicidade de Eventos Adversos (CTCAE- Department of Health & Human Services, versão 5.0, 2017, National Cancer Institute, USA) foram a ocorrência de:

- Reações de hipersensibilidade;

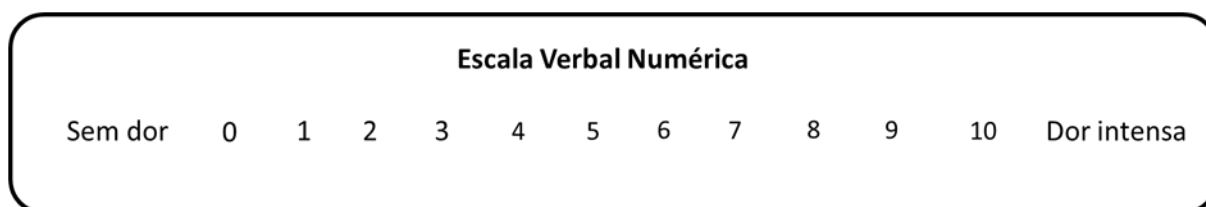
- Alopecia;
- Fadiga;
- Náusea e/ou vômito;
- Mialgia;
- Cefaleia;
- Neuropatia periférica;

4.4.5 Avaliação da dor e eventos relacionados ao esqueleto

Para avaliação da dor, no momento da consulta médica, os pacientes classificaram a dor através da escala unidimensional: Escala Verbal Numérica (EVN), antes e após cada ciclo de quimioterapia. Essa escala possui 11 pontos (de zero a 10), sendo que o ponto zero significa ausência de dor e o ponto 10 significa dor intensa (Figura 5).

Os eventos relacionados aos esqueletos foram avaliados com a ocorrência de fraturas ósseas patológicas ou compressão espinhal.

Figura 5 - Representação esquemática da Escala Verbal Numérica utilizada neste Protocolo



Fonte: adaptado de ESMO, Clinical Practice Guidelines (2018)

4.4.6 Avaliação do controle de dor pelo uso de analgésicos

O uso de medicamentos opióides para alívio da dor também foi avaliado no início do protocolo e ao final do tratamento com LDE-PTX. O Algoritmo de Quantificação de Analgésico (AQA) foi utilizado para avaliar o uso de analgésicos.

4.4.7 Avaliação da performance status

A performance status foi avaliada através da escala de Karnofsky (YATES; CHALMER; MCKEGNEY, 1980) para determinar o nível de atividade dos pacientes.

4.5 Nanopartícula artificial lipídica (LDE) associada ao quimioterápico paclitaxel (PTX)

4.5.1 Síntese e modificação química do PTX

A síntese do PTX ocorreu em duas etapas a partir da adaptação do método de Lundberg e colaboradores (1994) como descrito a seguir (LUNDBERG *et al.*, 1994). Foram dissolvidos 378 mg (1,34 mmol) de ácido oléico em diclorometano e adicionados 35 μ L (4,02 mmol) de cloreto de oxalila dissolvido em diclorometano, sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi seco e o produto imediatamente utilizado. O cloreto de oleíla preparado foi dissolvido em 10 mL de acetonitrila anidra em temperatura ambiente; em seguida foi rapidamente adicionada sobre esta solução uma mistura de 1 g (1,11 mmol) de PTX e 32 μ L (3,17 mmol) de trietilamina dissolvidos em 50 mL de acetonitrila anidra. Esta solução foi mantida sob agitação por 45 minutos. A fase orgânica foi lavada com solução de HCl 0,5N, em seguida com água e, por último, com uma solução de cloreto de sódio saturada.

O produto foi seco com sulfato de magnésio e filtrado posteriormente. O solvente foi removido em rotaevaporador (Buchi, Flawil, Suíça). Ao sólido ligeiramente amarelado obtido foi adicionada lentamente uma mistura de 1:10 de diclorometano/hexano, sob agitação. O precipitado branco (oleato de PTX) foi filtrado e lavado com hexano anidro e seco a vácuo.

4.5.2 Preparo da LDE associada ao PTX

De acordo com a técnica descrita por Maranhão e colaboradores (1993), a LDE foi preparada em um frasco de vidro adicionando 40 mg de fosfatidilcolina (Lipoid GmbH, Ludwigshafen, Germany), 20 mg de oleato de colesterol (Alfa Aesar, Harverhill, MA, USA), 1,0 mg de triglicerídeos (Mygliol 812N, Sasol Germany GmbH, Hamburg, Germany) e 0,5 mg de colesterol (FabriChem, Milford, CT, USA). O fármaco oleato de PTX foi associado à nanopartícula em razão de massa lípides: fármaco, na proporção de 10:1.

A emulsificação dos lípides foi iniciada adicionando-se solução tampão Tris-HCl (0,001 M e pH 8,05), e o agente tensoativo Tween 80® (Merck, Hohenbrum, Alemanha) no equipamento homogeneizador de alta pressão Emulsiflex C5 (Avestin, Otawwa, Canada). A homogeneização ocorreu entre 30 e 40 minutos em temperatura constante (55-60°C). A nanopartícula foi esterilizada em filtro Milipore® (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, USA) de 0,22 µm e armazenada a 4°C até o seu uso. A denominação da associação do PTX modificado à nanopartícula foi LDE-PTX).

A quantificação da incorporação na associação de LDE-PTX foi determinada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) (Shimadzu, Columbia, MD, USA) com sistema de modo isocrático, fase móvel constituindo de 100% do solvente metanol e detector UV-visível a 227 nm de comprimento de onda do detector.

4.6 Ensaio de imunohistoquímica para os receptores de LDL (LDLR)

Para o ensaio de imunohistoquímica, os fragmentos de tecidos tumorais dos pacientes foram seccionados em cortes para confecção das lâminas. A desparafinização dessas lâminas consistiu em três banhos de xilol por 10 minutos cada, seguidos de banhos com concentrações decrescentes de etanol, sendo 2 etanóis absoluto, 1 de etanol 95%, 1 de etanol 75% e 1 de etanol 50%. As lâminas foram então lavadas com água corrente. Para o antígeno LDLR, não foi necessário proceder a recuperação antigênica. A atividade da peroxidase endógena foi bloqueada com 4 banhos de 5 minutos com peróxido de hidrogênio a 3%. O

bloqueio de reações inespecíficas foi realizado com soro fetal bovino durante 1 hora em estufa umidificada a 37° C. Em seguida, as lâminas foram incubadas por 18 horas a 4°C com o anticorpo primário anti-LDLR (LifeSpan Biosciences, Seattle, WA, USA), na titulação 1:50 (anticorpo primário: diluente). O sistema de detecção foi o polímero SuperPicture (Invitrogen, Camarillo, CA, USA) para o anticorpo anti-LDLR. A reação foi revelada com 3,3'-diaminobenzidina (DAB) (Agilent Dako, Santa Clara, CA, USA) e contra corado com Hematoxilina de Harris. Para a captura das imagens, foi utilizado o microscópio óptico equipado com o software Leica® Q500+ (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany).

4.7 Análise Estatística

A sobrevida livre de progressão de doença foi calculada no software do programa SPSS Estatística para Windows, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

5.Resultados

Durante o tratamento de quimioterapia com a LDE-PTX foi realizado o total de 104 ciclos nos pacientes. A idade média dos pacientes foi de 59 ± 9 anos. Os pacientes 1, 2, 3, 4 (mama) e 9 (próstata) também tinham metástase no fígado. Todos os pacientes receberam tratamento quimioterápico anterior com taxanos (PTX ou docetaxel) no esquema de dose convencional e também foram tratados com medicamentos bifosfonados, porém apresentaram progressão da doença. A maioria das lesões ósseas encontradas no presente estudo foram as lesões do tipo osteoblásticas em 13 pacientes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15 e 17), e os ossos mais acometidos foram da coluna vertebral (cervical, torácica, lombar e lombo sacral), conforme observado na Tabela 3.

Tabela 3 - Tipos de lesões ósseas por metástases ósseas nos pacientes com câncer de mama (1-8), próstata (9-13) e pulmão (14-18).

Pacientes	Lesões ósseas	Ossos acometidos
1	Osteoblásticas	Vértebra lombar L3, bacia (ílio e ísquio), fêmur direito
2	Osteoblásticas	Vértebra torácica T5
3	Osteoblásticas	3º arco costal direito
4	Osteoblásticas	Vértebra lombo sacral S1, bacia (ílio e ísquio), vértebra cervical C2, fêmur esquerdo, 5º arco costal direito
5	Osteoblásticas	Calota craniana, mandíbula, esterno, fêmur esquerdo, úmero esquerdo
	Osteolítica	Vértebra torácia T2 e vértebra lombar L3

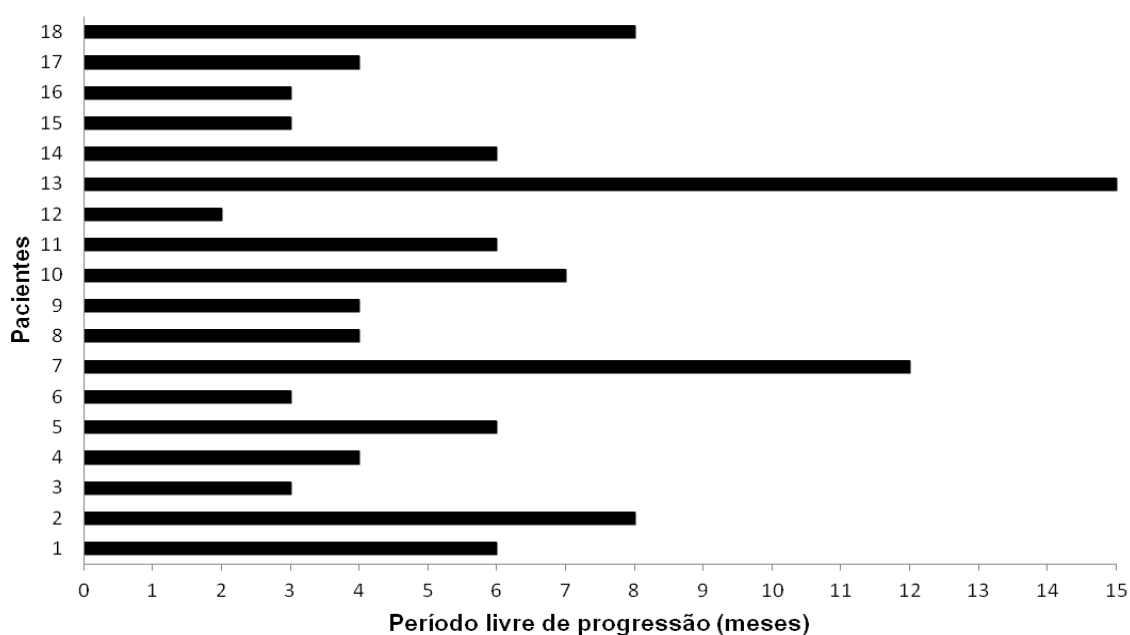
“Continua”

“Continuação”

Pacientes	Lesões ósseas	Ossos acometidos
6	Osteoblásticas	Esterno e vertebral lombar L4
7	Osteogênica	5º arco costal, vértebras lombares L3 e L4
8	Osteoblástica	Esterno e 5º arco costal
9	Osteoclástica	3º arco costal
10	Osteoclásticas	2º arco costal, bacia (ílio e ísquio) e fêmur esquerdo
11	Osteoblásticas	Bacia (ílio e ísquio), vértebra lombar L4 e 2º arco costal
12	Osteoblásticas	6º arco costal bilateral, vértebra lombar L5, bacia, fêmur direito
13	Osteoblásticas	Bacia (ílio, ísquio e púbis) e fêmur direito
14	Osteoblásticas	Vértebra lombar L4, 2º arco costal
15	Osteoblástica	Clavícula esquerda, esterno clavicular esquerdo e vértebras lombares L3 e L4
16	Osteolíticas	Vértebras lombares L3 e L4, bacia
17	Osteoblásticas	Mandíbula direita, vértebras torácicas, vértebras lombares L1, L2 e L3, bacia
18	Osteolíticas	Vértebras torácicas T2 e T3, vértebras lombares L4 e L5

A Figura 6 representa a evolução do tratamento dos pacientes. Podemos observar que 5 pacientes (2, 7, 10, 13 e 18) receberam 6 ou mais meses de tratamento quimioterápico e 2 pacientes (7 e 13) receberam 12 ou mais meses de tratamento quimioterápico com LDE-PTX.

Figura 6 - Tratamento quimioterápico com LDE-PTX, em meses, dos pacientes com câncer de mama (1-8), próstata (9-13) e pulmão (14-18)



Durante o tratamento proposto, observamos através de exames de imagem que o paciente nº. 18, com câncer de pulmão apresentou resposta parcial, com redução do tumor.

Como mostrado na Tabela 4, não houve alterações nos perfis hematológicos, renal ou hepático, que caracterizassem evento adverso ao tratamento quimioterápico, segundo a classificação pelo CTCAE. Com esses dados, a toxicidade laboratorial foi classificada como grau zero.

Tabela 4 - Toxicidades (perfil hematológico e não hematológico) do tratamento com LDE-PTX, de acordo com CTCAE v.5.0.

Eventos Adversos	N= 18				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Hematológicos					
Anemia	0	0	0	0	0
Neutropenia	0	0	0	0	0
Leucopenia	0	0	0	0	0
Plaquetopenia	0	0	0	0	0
Neutropenia febril	0	0	0	0	0
Não hematológicos					
Insuficiência renal (ureia e creatinina)	0	0	0	0	0
Insuficiência hepática (AST e ALT)	0	0	0	0	0

Em relação à avaliação das toxicidades clínicas, como observado na Tabela 5, não houve manifestações que caracterizassem evento adverso ao tratamento quimioterápico proposto, pois não houveram reações de hipersensibilidade no momento da infusão da quimioterapia LDE-PTX, nem a ocorrência de alopecia, mialgia e cefaleia. Náusea e vômito também não foram

relatados durante o período do tratamento. Deste modo, a toxicidade clínica também foi classificada como grau zero, de acordo com o CTCAE (Tabela 5).

Tabela 5 - Toxicidades clínicas do tratamento com LDE-PTX, de acordo com CTCAE v.5.0.

Eventos Adversos	N= 18				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Reações de hipersensibilidade	0	0	0	0	0
Alterações cardiovasculares	0	0	0	0	0
Neuropatia periférica	0	0	0	0	0
Mucosite	0	0	0	0	0
Alopecia	0	0	0	0	0
Náusea	0	0	0	0	0
Vômito	0	0	0	0	0
Diarréia	0	0	0	0	0
Artralgias	0	0	0	0	0
Mialgias	0	0	0	0	0
Infecções	0	0	0	0	0
Fadiga	0	0	0	0	0

Durante o tratamento dos pacientes ocorreu apenas 1 fratura óssea patológica, porém houve a exclusão desse paciente (câncer de pulmão), pois ele apresentou fratura óssea patológica logo após o 1º ciclo de quimioterapia com LDE-PTX.

Com relação à avaliação da dor, houve redução dos “scores” pela EVN, antes e após o tratamento, a média do “score” antes do tratamento foi 8 (dor intensa) e após o tratamento o “score” foi para 5 (dor moderada), considerando pacientes nesta condição, o resultado encontrado é satisfatório e não houve piora na qualidade de vida, como por exemplo, a paciente 8 apresentou um “score” zero, indicando a ausência de dor após o tratamento. Podemos observar esses resultados na Tabela 6 e nas Figuras 7, 8 e 9.

Tabela 6 - Avaliação da intensidade da dor pela Escala Verbal Numérica antes e após o tratamento com LDE-PTX nos pacientes com câncer de mama (1-8), próstata (9-13) e pulmão (14-18).

Nº do paciente	“Score” EVN	
	Antes	Após
1	8	6
2	6	5
3	10	7
4	8	5
5	8	8
6	10	8
7	7	4
8	8	0
9	5	3
10	3	2
11	9	2
12	10	8
13	7	4
14	9	4

“Continua”

“Conclusão”

Nº do paciente	“Score” EVN	
	Antes	Após
15	8	5
16	9	7
17	8	4
18	8	4

Figura 7 - Avaliação da dor em pacientes com câncer de mama

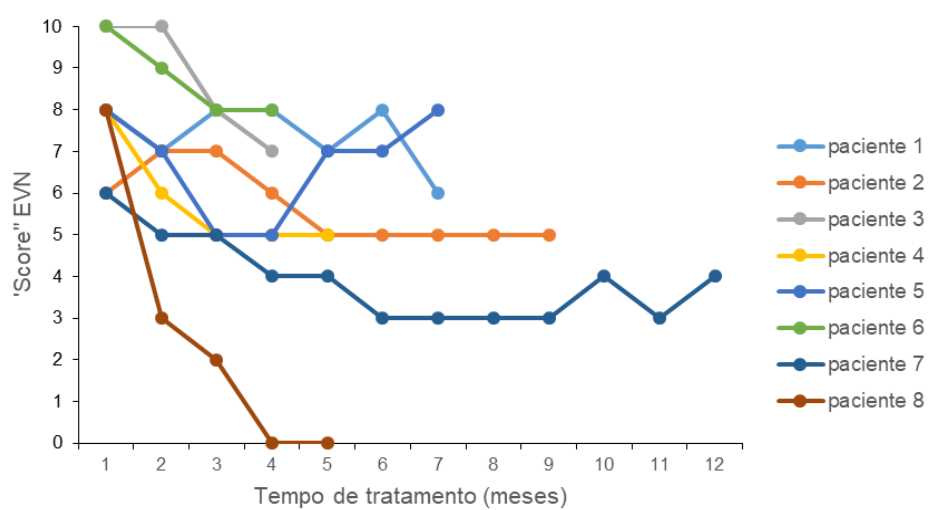


Figura 8 - Avaliação da dor em pacientes com câncer de próstata

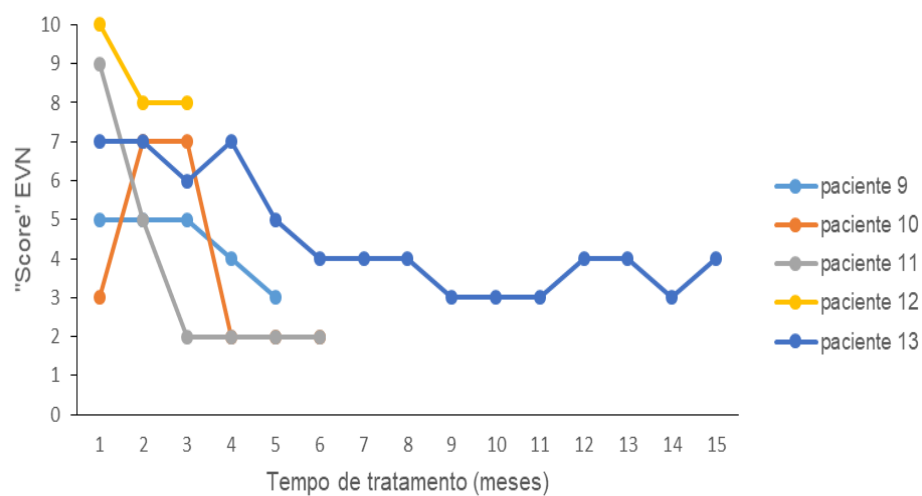
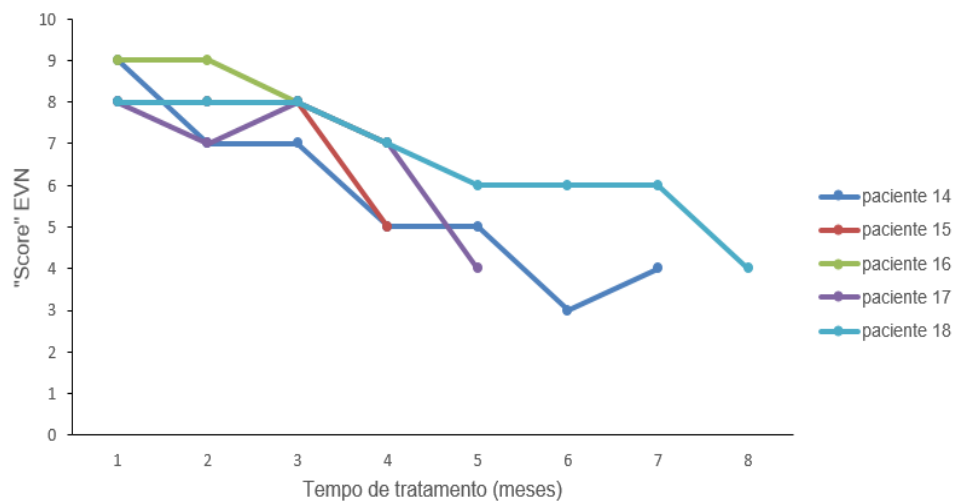


Figura 9 - Avaliação da dor em pacientes com câncer de pulmão



O uso de opióides, avaliado pelo AQA (Algoritmo de Quantificação de Analgésicos) também foi reduzido. Houve a substituição do opióide forte, como a oxicodona, por um medicamento não opióide (paracetamol), em todos os pacientes, conforme observado na Tabela 7.

Tabela 7 - Avaliação do uso de opióides pelo AQA antes e após o tratamento com LDE-PTX nos pacientes com câncer de mama (1-8), próstata (9-13) e pulmão (14-18).

Nº do paciente	"Score" AQA	
	Antes	Após
1	4	2
2	4	2
3	4	2
4	4	2
5	4	2
6	4	2
7	4	2
8	4	2
9	4	2
10	4	2
11	4	2
12	4	2
13	4	2
14	4	2

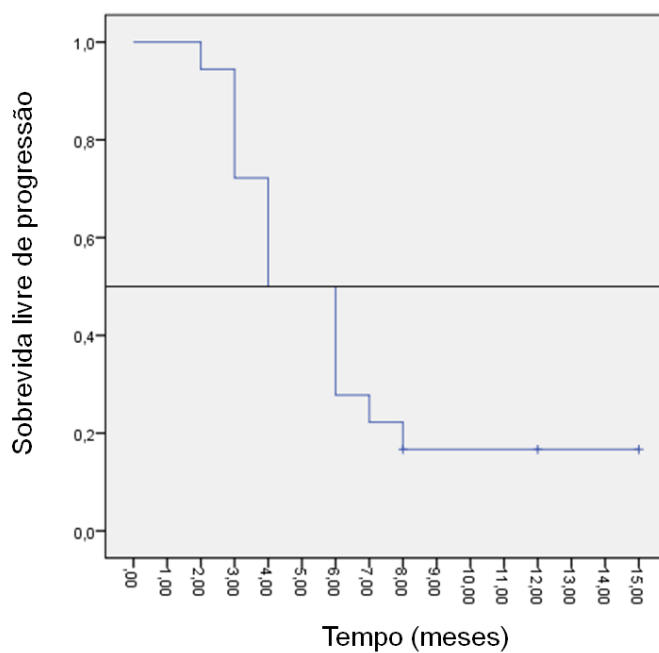
"Continua"

“Conclusão”

Nº do paciente	“Score” AQA	
	Antes	Depois
15	4	2
16	4	2
17	4	2
18	4	2

A Figura 10 demonstra a análise da sobrevida livre de progressão da doença, na qual obtivemos a mediana de 4 meses (95% CI 2,4-5,5)

Figura 10 - Sobrevida livre de Progressão da doença

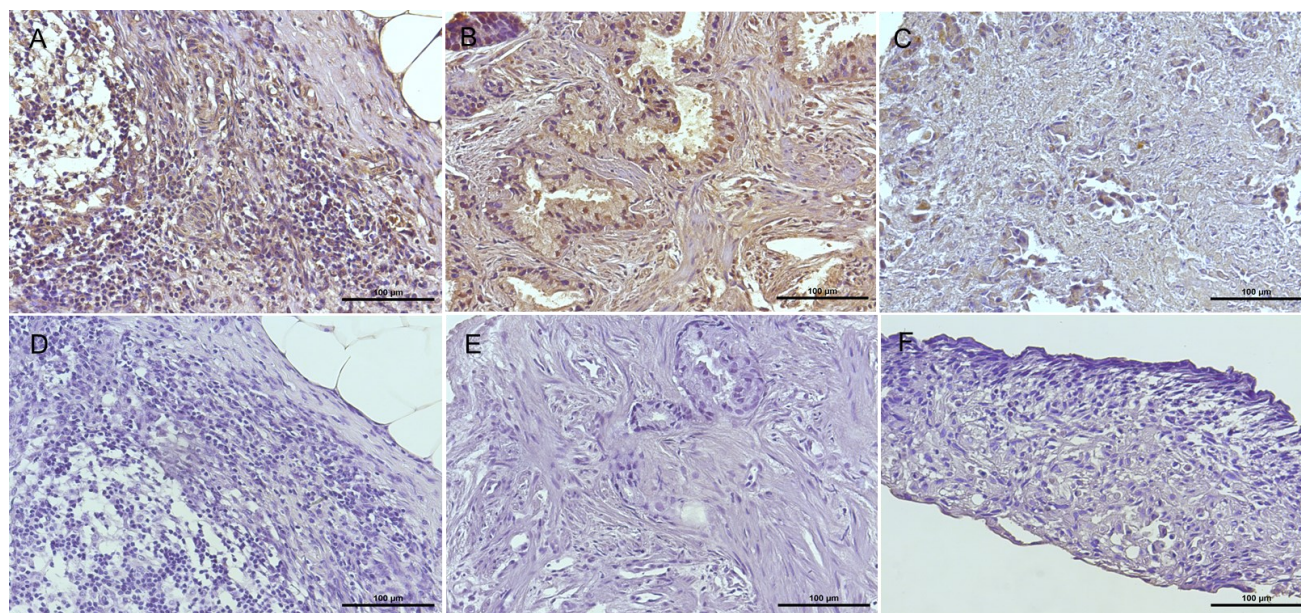


Tempo (meses)	2	3	4	6	7	8	12	15
Nº pacientes	1	4	4	4	1	2	1	1

Ao final do tratamento, todos os pacientes apresentaram performance status >80%, avaliados pela escala de Karnofsky.

Quanto aos LDLR, a Figura 11 representa a expressão dos receptores LDLR (A-C) e o controle negativo do ensaio (D-F), nos tumores primários dos pacientes com câncer de mama (A e D), câncer de próstata (B e E) e câncer de pulmão (C e F). O controle negativo foi realizado com a substituição do anticorpo primário (anti-LDLR) pela albumina sérica bovina (BSA).

Figura 11 - Representação do ensaio de imunohistoquímica para os receptores LDLR nos tumores primários de mama (A-D), próstata (B e E) e pulmão (C e F).



6. Discussão

Os pacientes incluídos neste protocolo apresentaram doença avançada no diagnóstico inicial e já foram tratados previamente com várias linhas de quimioterapia convencional, porém não tiveram benefício clínico satisfatório evoluindo assim com progressão da doença. Eles apresentaram falhas terapêuticas em seus tratamentos anteriores, por isso com o intuito de avaliar um possível tratamento quimioterápico, subsequente, com intensão paliativa, foi proposta a indicação do esquema quimioterápico LDE- PTX na mesma dosagem do PTX em esquemas convencionais indicados para tumores sólidos, como o câncer de mama (ref.) e o câncer de pulmão não pequenas células. Os pacientes com câncer de próstata receberam como tratamento anterior o quimioterápico docetaxel, um análogo semi-sintético do PTX. Isso significa que os pacientes receberam novamente o PTX, porém associado a nanopartículas lipídicas ricas em colesterol, já estudada em vários outros tipos de tumores, tanto com o PTX (PIRES *et al.*, 2009; GRAZIANI *et al.*, 2017) quanto com outros quimioterápicos, como a carmustina (MARANHÃO *et al.*, 2002; HUNGRIA *et al.*, 2004) e o etoposídeo (PINHEIRO *et al.*, 2006; ROHR *et al.*, 2020).

Estudos publicados anteriormente demonstraram a eficácia do tratamento com quimioterápicos associados à LDE e a ausência das toxicidades, tanto laboratoriais quanto clínicas, especialmente em pacientes com câncer de ovário avançado, onde foi indicado o tratamento com LDE-PTX em terceira linha de quimioterapia, pois as pacientes também apresentaram falhas terapêuticas anteriores, incluindo o PTX como 1ª linha de tratamento (GRAZIANI *et al.*, 2017). Neste mesmo estudo a mediana de sobrevida livre de progressão de doença foi de 3 meses e neste presente estudo, nos pacientes com metástases ósseas a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 4 meses, bastante semelhante. Das 14 pacientes com câncer de ovário tratadas no estudo, quatro apresentaram a doença estável durante o tratamento com LDE-PTX (GRAZIANI *et al.*, 2017), e no presente estudo, foi possível observar que 1 paciente (nº 18) apresentou resposta parcial ao tratamento, com redução da massa tumoral.

No tocante referente à uma reintrodução do quimioterápico PTX, ao analisarmos na literatura, também se encontram outros estudos, como por exemplo, de Di Lorenzo *et al.* (2011), Gradishar *et al.* (2005), Yuan (2012).

Há evidência científica reportada na literatura referente à um possível novo tratamento (retratamento) com um fármaco que tenha sido utilizado em linhas de quimioterapia anteriores. No estudo conduzido por Di Lorenzo e colaboradores (2011), pacientes com câncer de próstata, resistentes à castração química, e portadores de metástases, não somente ósseas, mas também em outros órgãos como o fígado, foram retratados com docetaxel, o análogo semi-sintético do PTX, e também receberam doses de bifosfonados, concomitantemente. O re-tratamento com docetaxel foi seguro e eficaz, e o mais importante foi bem tolerado pelos pacientes, o que se assemelha com o presente estudo, devido ao fato de termos reintroduzido um tratamento com o quimioterápico PTX, neste caso semelhante ao docetaxel, e que também demonstrou ser seguro e eficaz. Apesar de, no estudo de Di Lorenzo e colaboradores (2011), terem sido reportadas mínimas toxicidades (classificadas como grau 1-2, de acordo com a classificação pelo CTCAE 5.0: neutropenia, trombocitopenia, vômitos e neuropatia periférica) (DI LORENZO *et al.*, 2011), pode-se enfatizar a notável ausência de toxicidade, tanto laboratorial quanto clínica no tratamento com LDE-PTX .

Ao observarmos o mesmo estudo conduzido por Di Lorenzo e colaboradores (2011), os pacientes retratados com o docetaxel receberam uma média de 4,5 ciclos (DI LORENZO *et al.*, 2011). Ao analisar os pacientes com câncer de próstata neste protocolo, observa-se uma média de 7 ciclos realizados pelos pacientes, sendo que o paciente 13 atingiu mais de 1 ano de tratamento. Apesar da amostra de pacientes com câncer de próstata ser pequena neste presente estudo, esses resultados encorajam a realização de estudos futuros com a LDE-PTX em uma quantidade maior de pacientes.

Já em relação a um retratamento de pacientes com câncer de mama avançado e metastático, na literatura há relatos do estudo de Fase III conduzido por Gradishar e colaboradores (2005), onde foi avaliado a comparação do tratamento de pacientes com câncer de mama metastático, com a albumina ligada ao PTX (dose 260 mg/m²) em um braço, que é uma nova formulação contendo o PTX porém sem

seu veículo Cremophor EL, assim como a LDE-PTX, e no outro braço as pacientes receberam PTX convencional (dose 175 mg/m²), ambos com administração por via endovenosa. As pacientes incluídas nesse estudo também receberam tratamento anterior com o PTX e apresentaram falhas terapêuticas e dessa forma, progressão da doença. Existe a semelhança quanto as características das pacientes, pois elas apresentavam doença metastática e foram expostas anteriormente com o PTX e também apresentavam metástases ósseas, apesar da predominância ser visceral, no fígado e pulmões em ambos braços do estudo. Como resultado dos tratamentos ocorreu como reação adversa, neuropatia sensorial, mais incidente com a albumina ligada ao PTX, porém não houveram reações de hipersensibilidade (GRADISHAR *et al.*, 2005).

O câncer de pulmão não pequenas células em estágios avançados também foi avaliado com a albumina ligada ao PTX no estudo conduzido por Yuan e colaboradores (2012). As metástases ósseas de maiores prevalências foram nos ossos (63,6%), no pulmão contralateral (48,5%), na pleura (45,5%). Os 33 pacientes receberam doses diferentes (260 mg/m² SC) da albumina ligada ao PTX e a mediana da sobrevida livre de progressão da doença foi de 5 meses, também bastante semelhante ao presente estudo (4 meses). Já em relação à toxicidade, os pacientes apresentaram toxicidades grau 3 ou 4, tanto hematológicas (anemia, leucopenia e trombocitopenia) quanto não hematológicas (alterações hepáticas, fadiga, neuropatia periférica e alopecia) (YUAN *et al.*, 2012).

Já em relação ao tratamento como uma nova introdução de uma medicação já utilizada anteriormente, diferentemente da quimioterapia, é importante destacar o estudo conduzido por Sartor e colaboradores em 2017. Neste estudo, foram avaliados pacientes com câncer de próstata resistentes à castração retratados com o radiofármaco Radio-²²³, sendo este um agente radiofarmacêutico indicado para tratamento de metástases ósseas em pacientes com câncer de próstata. O resultado foi demonstrado com a segurança do retorno deste tratamento, com boa tolerabilidade e ocorrência de poucas progressões ósseas (SARTOR *et al.*, 2017)

Nos estudos conduzidos com a LDE associada a outros quimioterápicos é importante destacar e enfatizar a ausência, ou até mesmo a drástica redução, de toxicidades em pacientes com outros tipos de neoplasias, também em estágios

avançados da doença. A carmustina, quimioterápico que apresenta características lipofílicas, foi estudada associada à LDE com escalonamento de doses no tratamento de pacientes com câncer de bexiga, mama, pulmão, próstata, estômago, entre outros, e demonstrou redução nos eventos adversos (MARANHÃO *et al.*, 2002), diferentemente do que acontece em tratamentos convencionais (BRANDES *et al.*, 2004; YERRAM *et al.*, 2019).

O etoposídeo, outro quimioterápico estudado pelo grupo de Maranhão e colaboradores, também associado à LDE, foi indicado para o tratamento de pacientes com linfoma refratário, não responsivo à terapia antineoplásica anterior, e o resultado foi o benefício terapêutico dos pacientes, pois não demonstrou toxicidade considerável e a doença permaneceu estável durante todo o período de tratamento (PINHEIRO *et al.*, 2006). No estudo piloto mais recentemente publicado por Rohr *et al.*, (2020) a LDE associada ao etoposídeo também demonstrou uma segurança e boa tolerabilidade com o seu uso no condicionamento para transplante de medula óssea em pacientes com leucemia mielóide aguda e em pacientes com a fase blástica de leucemia mielóide crônica. No estudo de Rhor e colaboradores (2020) os pacientes tinham como característica serem não responsivos à terapia de indução e refratários ao tratamento anterior com inibidores de tirosina quinase de 2ª geração, respectivamente (RHOR *et al.*, 2020).

O quimioterápico PTX associado à LDE, por sua vez, também já foi estudado em pacientes com câncer de mama avançado e refratário com os esquemas de dose 175 e 220 mg/m² (PIRES *et al.*, 2009). O resultado foi a redução da toxicidade, assim como no presente estudo. Desta forma pode-se afirmar com esses resultados anteriores a comprovada indicação do esquema LDE-quimioterápicos em outros pacientes, também portadores de tumores em estágios avançados da doença, como neste protocolo.

A formulação convencional do PTX, fármaco hidrofóbico utiliza como veículo para solubilização o excipiente Cremophor EL, que é um óleo de rícino polioxiletilado (ZHANG *et al.*, 2005). No presente estudo, a proposta da nova formulação do PTX associado à nanopartícula lipídica LDE, não há necessidade de solubilizá-lo com o Cremophor EL, pois é realizada uma síntese orgânica que faz com que o PTX se torne lipofílico, através de uma modificação na fórmula química do fármaco

adicionando uma cadeia de ácidos graxos, e dessa forma, favorece a incorporação com a nanopartícula lipídica (RODRIGUES *et al.*, 2005)

Há relatos na literatura que o veículo Cremophor EL é a substância responsável pelas frequentes e importantes reações adversas que o tratamento convencional com PTX causa nos pacientes, como por exemplo, neutropenia periférica, neutropenia, náuseas e vômitos, alopecia, fadiga, artralgia, mialgias e reações de hipersensibilidades, sendo essas reações observadas logo no início da infusão intravenosa do quimioterápico, entre outras toxicidades (ROWINSKY, DONEHOWER, 1995; WEISS *et al.*, 1990), o que requer um manejo adequado e cuidadoso do paciente, pois afeta diretamente a sua qualidade de vida e as atividades diárias. Com esse conhecimento, pode-se justificar a ausência de toxicidade observada nos estudos conduzidos com a LDE associada aos quimioterápicos, pois em sua formulação não apresenta o Cremophor EL, e assim não há relatos de toxicidades.

O tratamento padrão para pacientes com tumores sólidos e metástases ósseas é a indicação de quimioterapia, radioterapia e medicamentos que aliviam a dor (ZHANG *et al.*, 2021). As metástases ósseas acometem pacientes em estágios avançados da doença e afeta drasticamente a qualidade de vida, pois há dor relacionada ao câncer e isso impossibilita a realização de atividades diárias, além de ser péssimo fator prognóstico (RUSTØEN *et al.*, 2005). De acordo com guidelines internacionais (ESMO, Clinical Practice Guidelines, 2014; ESMO, Clinical Practice Guidelines, 2018) é importante haver o manejo de dor pelo câncer, assim como a avaliação da dor e a substituição de medicamentos opióides.

O alívio da dor e a melhora nas funções fisiológicas do sistema esquelético são o propósito do tratamento direcionado às metástases ósseas. Observamos que a melhora da dor ocorreu nos pacientes, pois houve uma redução na avaliação dos “scores” da escala verbal numérica após o tratamento, e essa escala é um instrumento consolidado, simples e confiável para a avaliação de dor em pacientes portadores de tumores sólidos avançados (PATRICK *et al.*, 2015). Os resultados do atual estudo podem ser evidenciados pela possível ação anti-inflamatória do PTX na metástase óssea. Anteriormente foi demonstrado que houve redução de citocinas

pró-inflamatórias em coelhos que desenvolveram aterosclerose e foram tratados com taxanos (estudo realizado com docetaxel) (MENECHINI *et al.*, 2019).

Pacientes com câncer avançado frequentemente usam analgésicos para o alívio da dor e o uso de instrumentos para a sua mensuração e avaliação é indicada, como por exemplo, o algoritmo de quantificação analgésica, com o uso de medicamentos opiáceos fortes (CHUNG *et al.*, 2014). No atual estudo, os pacientes apresentaram o “score” de 4, que significa o uso de opiáceo forte em uma dose equivalente de morfina entre 75-150 mg por dia. Após o tratamento a avaliação do “score” de dor foi reduzido para 2, o que significa a sua substituição por medicamento não opiáceo. Os pacientes foram monitorados em relação ao manejo dos eventos adversos com o uso de opiáceos. Portanto, na avaliação da dor houve a substituição do analgésico opiáceo por um não opiáceo avaliado pelo algoritmo de quantificação de analgésico.

Ao analisarmos o estudo de Bertrand e colaboradores em 2018, no qual pacientes com metástases ósseas sintomática foram tratados com ultrassom focado através de ressonância magnética foi observado redução significativa na dor óssea dos pacientes. Foi utilizado um instrumento para a avaliação da dor, a Escala Analogical Visual durante um período pré-estabelecido no estudo (antes, após 1 semana e após 1 mês de tratamento) (BERTRAND *et al.*, 2018).

O estudo de Zhang *et al.* (2021) avaliou pacientes com câncer de pulmão do subtipo células não pequenas, sintomáticos para dor e com múltiplas metástases ósseas, sendo indicado o tratamento com ácido zolendrônico concomitantemente com a quimioterapia, assim como os pacientes do presente estudo receberam os tratamentos anteriores à LDE-PTX. O tratamento em associação foi eficaz, porém foram relatados efeitos adversos importantes, como náusea e vômito, depressão da medula óssea, febre, alopecia, *rash* cutâneo e insuficiências renal e hepática. No tocante aos eventos ósseos observados, houve dor óssea, compressão vertebral e da medula espinhal (ZHANG *et al.*, 2021). Esses resultados comparando com o presente estudo, fortalecem a teoria de que o uso de LDE-PTX em pacientes com metástases ósseas foi seguro, pois não houve eventos adversos observados, assim como em outros pacientes também tratados com o mesmo esquema terapêutico (PIRES *et al.*, 2009; GRAZIANI *et al.*, 2017).

O período livre de progressão da doença foi bastante interessante, onde 9 pacientes tiveram 6 meses ou mais do benefício terapêutico (3 pacientes com câncer de próstata, 2 pacientes com câncer de pulmão e 4 pacientes com câncer de mama) e 2 pacientes tiveram mais de 1 ano de tratamento (1 paciente com câncer de mama e 1 paciente com câncer de pulmão). Foi observado que o paciente número 18 apresentou regressão da doença, documentado por exames de imagem. Esses dados sugerem que o tratamento com LDE-PTX teve um possível efeito antitumoral. Com esses resultados, levantamos a hipótese de que a LDE usada como veículo para o PTX poderia melhorar a resistência aos quimioterápicos. Para fortalecer essa hipótese, há relatos na literatura de que a associação de fármacos com a LDE altera a biodistribuição e captação celular tumoral do fármaco em comparação com fármacos convencionais (RODRIGUES *et al.*, 2005). Dessa mesma forma encontramos trabalho recentemente publicado (GRAZIANI *et al.*, 2017) no qual pacientes com câncer de ovário em estágios avançados e metastático, que foram também tratadas com PTX em linhas quimioterápicas anteriores e receberam tratamento com LDE-PTX em 3 ou mais linhas subsequentes. Essas pacientes tiveram um período livre de progressão extenso (maior que 6 meses) assim como no presente estudo. Todos os pacientes do atual estudo apresentaram uma melhora na performance status, durante o período de tratamento, ao ser avaliada pela escala de Karnofsky.

As fraturas patológicas, evento que frequentemente ocorre em metástases ósseas, não foram observadas no atual estudo, com exceção ao paciente portador de câncer de pulmão que foi excluído logo no início do tratamento, mais especificamente após o seu 1º ciclo de quimioterapia. Este paciente apresentou fratura patológica que não foi possível correlacionar com o tratamento recebido com LDE-PTX. Há evidência científica na literatura de que ocorrem fraturas patológicas em pacientes em uso de medicamentos bifosfonados, usados anteriormente pelos pacientes do presente estudo (LOCKWOOD *et al.*, 2019). Outras complicações relacionadas ao esqueleto em metástases óssea, como por exemplo, compressão da medula óssea, não também não foram observadas.

Há relatos na literatura através da revisão realizada por Lockwood e colaboradores (2019) da ocorrência de fratura femoral atípica, uma complicação que

está relacionada com o uso prolongado e acúmulo de doses dos bifosfonados. Apesar de reconhecer a existência desse tipo de fratura, a sua incidência e a patogênese em pacientes com câncer não são muito bem elucidadas, e existe a hipótese de seus mecanismos incluírem angiogênese tumoral, alteração em propriedades mecânicas dos ossos e supressão do remodelamento ósseo. Nesta revisão de Lockwood (2019) há o relato de uma paciente portadora de câncer de mama do subtipo HER-2 metastático que apresentou fratura atípica no fêmur direito, muito provavelmente relacionada ao uso prolongado de bifosfonados. Esses dados são intrigantes com o presente estudo, pois, 1 paciente portador de câncer de pulmão, foi excluído logo no início do tratamento, sendo realizado apenas 1 ciclo de quimioterapia, apresentando 1 fratura patológica no fêmur direito. Hipoteticamente, pode-se associar este fato com o uso de bifosfonados (anterior à inclusão no presente estudo) e não relacionar com o tratamento recebido com LDE-PTX. Apesar desse relato na literatura, serão necessários estudos mais aprofundados para relacionar o uso de bifosfonados e a ocorrência de fraturas atípicas.

Na literatura existem autores (VON MOOS *et al.*, 2016) que observaram o “score” AQA maior que 5, ou seja, com doses maiores de morfina, o que foi diferentemente do resultado encontrado no atual estudo, que demonstrou um AQA de 4 no início do tratamento e após o tratamento com LDE-PTX, o “score” reduziu para 2.

No trabalho conduzido por Beltran-Bless e colaboradores (2021) no qual foi realizado uma análise histomorfométrica de osteoclastos e osteoblastos em pacientes com câncer de mama avançados, além das múltiplas metástases ósseas houve também a presença de metástases em outro órgão, no fígado (BELTRAN-BLESS *et al.*, 2021), assim como no presente trabalho, 5 pacientes apresentaram nódulos no fígado.

No estudo não intervencional conduzido por Mark e colaboradores (2019), onde foram avaliados 417 pacientes em uso de medicamentos direcionados ao tratamento de metástases ósseas, como por exemplo, os bifosfonados e o denosumabe, foi encontrado que a maior localização e porcentagem de acometimento ósseo no momento do diagnóstico dos pacientes foram os ossos das vértebras (75%), seguido do osso do quadril (aproximadamente 66%) e costelas

(42%) em pacientes com câncer de mama, próstata e pulmão, o se assemelha com o presente estudo, pois o maior acometimento ósseo encontrado nos pacientes em tratamento com LDE-PTX foram as vértebras e nas costelas (em pacientes com os 3 tipos de tumores) e ossos do quadril (em pacientes com câncer de próstata). Embora o estudo de Mark et al. (2019) seja um estudo bastante interessante devido à localização do acometimento ósseo por metástases ósseas, ele não indica com precisão se as vértebras são cervicais, lombares ou torácicas (MARK *et al.*, 2019).

Já em relação aos receptores LDL, que possuem superexpressão em células tumorais (HO et al., 1978), na literatura foram reportados os resultados através da análise de imunohistoquímica, de Pires e colaboradores (2012) e Graziani e colaboradores (2017). O estudo de Pires e colaboradores relatou o efeito do tratamento quimioterápico neoadjuvante convencional em pacientes com câncer de mama na expressão dos LDLR, tanto antes como após a quimioterapia (PIRES *et al.*, 2012). Como resultado do estudo, houve a expressão dos LDLR em ambos os momentos, apesar de ter reduzido a sua expressão após a quimioterapia e essa estava acima do normal. E o estudo de Graziani e colaboradores demonstrou a presença dos LDLR em pacientes com câncer de ovário em estágios avançados da doença (GRAZIANI *et al.*, 2017).

As lesões ósseas causadas por metástases ósseas no câncer de mama como tumor primário são lesões do tipo osteoblásticas, assim como no câncer de próstata. Já no câncer de pulmão não pequenas células, essas lesões são do tipo osteolíticas (ZHANG *et al.*, 2021). Estes relatos na literatura condizem com o presente estudo, pois a maioria das pacientes com câncer de mama (7/8) apresentaram lesões osteoblásticas; pacientes com câncer de próstata (3/5) também apresentaram lesões osteoblásticas e 3 pacientes com câncer de pulmão apresentaram lesões osteolíticas. Sabe-se que as metástases ósseas são responsáveis pelo acometimento ósseo na coluna vertebral, assim como no fêmur, tíbia, costela e crânio. No atual estudo, a coluna vertebral foi o osso de maior acometimento.

É importante destacar algumas limitações do atual estudo no que se refere a amostra com poucos pacientes, mas com os resultados apresentados promissores para a população idosa devido à baixa toxicidade e a possibilidade de respostas objetivas com impacto na melhora da qualidade de vida desta população, cujos estudos são limitados com poucos pacientes inclusos na faixa etária a partir de 60 anos. Este sistema LDE-PTX demonstrou atividade antitumoral e baixa toxicidade que é o objetivo do tratamento nos estágios avançados da doença em pacientes idosos.

7. Conclusão

-O tratamento com LDE-PTX foi bem tolerado, não tendo sido observadas toxicidades clínicas ou laboratoriais.

- A dor óssea, causada pelas metástases ósseas e avaliada por escala verbal numérica foi reduzida significativamente pelo tratamento com LDE-PTX, possibilitando a substituição de analgésicos opióides por não-opióides.

-Em metade dos pacientes houve período livre de progressão da doença 6 meses, apesar do uso do PTX convencional em esquemas quimioterápicos prévios.

Esses resultados indicam que a LDE-PTX possua grande potencial como opção terapêutica em pacientes com tumores sólidos e doença metastática, mesmo que o PTX convencional já tenha sido empregado.

8. Referências Bibliográficas

ABRAHAMSEN, B. Adverse Effects of Bisphosphonates. **Calcified Tissue International**, v. 86, n. 6, p. 421-435, Jun 2010.

ADES, A. et al. Uptake of a protein free lipid emulsion by normal and neoplastic ovarian tissue. **Gynecologic Oncology**, v. 82, n. 1, p. 84-7, Jul 2001.

ADDISON, C.L. et al. A phase 2 trial exploring the clinical and correlative effects of combining doxycycline with bone-targeted therapy in with metastatic breast cancer. **Journal of Bone Oncology**, v. 5, n. 4, Jul 2016.

ADJEL, I.M. et al. Targeted Nanomedicine patients to Treat Bone Metastasis. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 4, p. 205, Oct 2018.

ALASMARI, A. et al. Bone microenvironment-mediated resistance of cancer cells to bisphosphonates and impact on bone osteocytes/stem cells. **Clinical & Experimental Metastasis**, v. 33, n. 6, p. 563-588, Aug 2016.

ALEXIS, F. et al. New frontiers in nanotechnology for cancer treatment. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, v. 26, n. 1, p. 74-85, Jan-Feb 2008.

AMADORI, D.; TASSINARI, D.; MALTONI, M. Palliative care in advanced cancer. **Minerva Chir**, v.60, n. 4, p. 205-2016, Ago 2005.

ARAUJO, J.L. et al. Management of metastatic spinal column neoplasms - an update. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 40, n. 6, p. 508-514, Nov-Dec 2013.

AZEVEDO, C.H. et al. Plasma kinetics and uptake by the tumor of a cholesterol-rich microemulsion (LDE) associated to etoposide oleate in patients with ovarian carcinoma. **Gynecologic Oncology**, v. 97, n. 1, p. 178-182, Apr 2005.

BAEK, Y.H. et al. Incidence of skeletal-related events in patients with breast or prostate cancer-induced bone metastasis or multiple myeloma: A 12-year longitudinal nationwide healthcare database study. **Cancer Epidemiology**, v. 61, p. 104-110, Ago 2019.

BERRUTI, A. et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. **The Journal of Urology**, v. 164, n. 4, p. 1248-1253, Oct 2000.

BELTRAN-BLESS, A. et al. Histomorphometric and microarchitectural analysis of bone in metastatic breast cancer patients. *Bone Reports*, v. 15, p. 101145, Oct 2021.

BERQUIST, T.H. Magnetic resonance imaging of musculoskeletal neoplasm. **Clinical Orthopedy Relat Research**, v. 244, p. 101-116, Jul 2000.

BERTRAND, A.S. et al. Focused ultrasound for the treatment of bone metastases: effectiveness and feasibility. **Journal of Therapeutic Ultrasound**, v. 6, n.8, p. 1-9, Nov 2018.

BISKUP, E.; CAI, F.; VETTER, M. Bone targeted therapies in advanced breast cancer. **Swiss Medical Weekly**, v. 100, p. 14440, Jul 2017.

BOHNDORF, K. et al. Magnetic resonance imaging of primary tumors and tumor like lesions of bone. **Skeletal Radiology**, v. 15, n. 7, p. 511-517, 1986.

BRANDES, A.A. et al. Second-Line Chemotherapy With Irinotecan Plus Carmustine in Glioblastoma Recurrent or Progressive After First-Line Temozolomide Chemotherapy: A Phase II Study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 23, p. 4779-4786, Dec 2004.

BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. **Science**, v. 232, n. 4746, p. 34-47, Apr 1986.

BRUNELLI, C. et al. Comparison of numerical and verbal rating scales to measure pain exacerbations in patients with chronic cancer pain. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 8, n. 42, p. 2-8, Apr 2010.

BOYLE, W.J.; SIMONET S.W.; LACEY D.L. Osteoclast differentiation and activation. **Nature**, v. 23, p. 337-341, May 2003.

BUIJS, J.T. et al. TGF- β and BMP7 interactions in tumor progression and bone metastasis. **Clinical & Experimental Metastasis**, v. 24, p. 609-617, Nov 2007.

CARMELIET, P.; JAIN, R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. **Nature**, v. 407, p. 249-257, Sep 2000.

CHARPIDOU, A. et al. Bone metastases in patients with small cell lung carcinoma: rate of development, early versus late onset, modality of treatment, and their impact on survival. A single-institution retrospective cohort study. **Clinical & Experimental Metastasis**, v. 33, n. 5, p. 453-460, Jun 2016.

CHAUHAN, A.; SACHAN, P. K.; CHAUAN, N. A study of correlation between molecular subtypes of breast cancer and site of metastasis. **Clinical Cancer Investigation Journal**, v. 5, p. 383-397, Jan 2016.

CHAURAND-LARA, J., et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw by the use of osteoclast inhibitors in patients with bone metastases: a retrospective cohort study. **Cirurgia y Cirujanos**, v. 87, n.4, p. 396-401, 2019.

CHUNG, K.C. et al. Assessing Analgesic Use in Patients with Advanced Cancer: Development of a New Scale—The Analgesic Quantification Algorithm. **Pain Medicine**, v. 15, p. 225-232, Feb 2014.

CLÉZARDIN, P. et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers. **Physiological Reviews**, v. 101, n. 3, p. 797-855, Jul 2021.

COLEMAN, R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. **Cancer Treatment Reviews**, v. 27, p. 165-176, Jun 2001.

COLEMAN, R.E. Bisphosphonates in breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 16, n. 5, p. 687-695, May 2005.

COLEMAN, R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. **Clinical Cancer Research**, v. 12, p. 6243s–6249s, Oct 2006.

COLEMAN, R.E. et al. Bone Metastasis. **Nature Reviews, Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 83, Oct 2020.

CUMMINGS, S.R.; NEVITT, M.C.; BROWNER, W.S. For the study of osteoporotic fractures research group. Risk factors for hip fracture in white women. **New England Journal of Medicine**, v. 332, p. 763-773, Mar 1995.

DE FELICE, F. et al. The role of radiation therapy in bone metastases management. **Oncotarget**, v. 8, n. 15, p. 25691-25699, Apr 2017.

DE SMIDT, P.C.; VAN BERKEL, T.J. Prolonged serum half-life of antineoplastic drug by incorporation into the low-density lipoprotein. **Cancer Research**, v. 50, n. 23, p. 7476-7482, Dec 1990.

DE WIT, R. et al. Empirical comparison of commonly used measures to evaluate pain treatment in cancer patients with chronic pain. **Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 4, p. 1280, Apr 1999.

DEVITA, V.T.; LAWRENCE, T.S.; ROSENBERG, S.A. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

DIAS, M.L. et al. Pharmacokinetics and tumor uptake of a derivatized form of paclitaxel associated to a cholesterol-rich nanoemulsion (LDE) in patients with gynecologic cancers. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 59, n. 1, p. 105-111, Jan 2007.

DI LORENZO, G.D. et al. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. **BJU International**, v. 107, n.2, p. 234-239, Jan 2011.

DIEL, I.J.; BERGNER, R.; GRÖTZ, K.A. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. **Journal of Support Oncology**, v. 5, n. 10, p. 475-482, Nov-Dec 2007.
DORR, R.T. Pharmacology and toxicology of chremophor EL diluent. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 28, n.5, p. S11-14, May 1994

DRAKE, M.T.; CLARKE, B.L.; KHOSLA, S. Biphosphonates: mechanisms of action and role in clinical practice. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 83, n. 9, p. 1032-1045, Sep 2008.

DUMA, N.; SANTANA-DAVILA, R.; MOLINA, J.R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n .8, p.1623-1640, Aug 2019.

DUTHIE, D.J.R.; NIMMO, W.S. Adverse effects of opioid analgesic drugs. **BJA British Journal of Anaesthesia**, v. 59, p. 61-77, Feb 1987.

EISENHAUER, E. A. et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1). **European Journal of Cancer**, v. 45, n. 2, p. 228-47, Jan 2009.

ESMO, Clinical Practice Guideline. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, v. 25, s. 3, p. iii 124-iii 137, Apr 2014.

ESMO, Clinical Practice Guidelines. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, n. 29, s. 4, p. iv166-iv191, 2018.

FERREIRA, S.; DORMEHL, I.; BOTELHO, M.F. Radiopharmaceuticals for bone metastasis therapy and beyond: a voyage from the past to the present and look to the future. **Cancer biotherapy and radiopharmaceuticals**, v. 27, n. 9, p. 535-551, 2012.

FIELDING, P.E.; FIELDING, C.J. Dynamics of lipoprotein transport in the human circulatory system. **Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes**. New York: Elsevier, 4th ed, 2002.

FIORENZA, A.M.; BRANCHI, A.; SOMMARIVA, D. Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects. **International Journal of Clinical and Laboratory Research**, v. 30, p. 141-145, Feb 2000.

FORNETTI, J.; WELM, A.L.; STEWART, S.A. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. **Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.**, v. 33, n. 12, p. 2099-2113, Dec 2018.

FORTUNATO, J.G.S.; et al. Escalas de dor no paciente crítico: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health and Biomedical Science (BJHBS)**, v. 12, n. 3, p. 110-7, 2013.

GAINFORD, M.C.; DRANITSARIS, G.; CLEMONS, M. Recent developments in bisphosphonates for patients with metastatic breast cancer. **BMJ**, v. 330, n. 7494, p. 769-773, Apr 2005.

GENANT, H.K. et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure. State of the art. **Journal of Bone Mineral Research**, v. 11, n. 6, p. 707-730, Jun 1996.

GILBERT, H.A. et al. Evaluation of radiation therapy for bone metastases: pain relief and quality of life. **AJR American Journal of Roentgenology**, v. 129, n. 6, p. 1095-1096, Dec 1977.

GMEINER, W.H.; GHOSH, S. Nanotechnology for cancer treatment. **Nanotechnology Reviews**, v. 3, n. 2, p. 111-122, Jun 2015.

GOVINDAN, R. et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, p. 4539–4544, Oct 2006.

GRADISHAR, W. J. et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 31, p. 7794-7803, Nov 2005.

GRAZIANI, S.R. et al. Uptake of a cholesterol rich emulsion by breast cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 85, n. 3, p. 493-7, Jun 2002.

GRAZIANI, S.R. et al. Phase II study of paclitaxel associated with lipid core nanoparticles (LDE) as third-line treatment of patients with epithelial ovarian carcinoma. **Medical Oncology**, v. 34, n. 9, p. 151, Sep 2017.

GUISE, T.A. et al. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. **Clinical Cancer Research**, v. 12, n. 20, p. 6213s-6216s, Oct 2006.

HAMMES, J.; TÄGER, P.; DRZEZGA, A. EBONI: A Tool for Automated Quantification of Bone Metastasis Load in PSMA PET/CT. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 59, n. 7, p. 1070-1075, Jul 2018.

HAYES, C.W.; CONWAY, N.F.; SUNDARAN, M. Mistaking aggressive MR imaging appearance of some benign musculoskeletal lesions. **Radiographics**, v. 12, n. 6, p. 1119-1134, Nov 1992.

HENSEL, J.; THALMAN, G.N. Biology of Bone Metastases in Prostate Cancer. **Urology**, v. 92, p. 6-13, Jun 2016.

HERNANDEZ, R. K. et al. Incidence of Bone Metastases in Patients With Solid Tumors: Analysis of Oncology Electronic Medical Records in the United States. **BMC Cancer**, v. 18, n. 44, p. 1-11, Jan 2018.

HIRAGA, T. Bone metastasis: Interaction between cancer cells and bone microenvironment. **Journal of Oral Biosciences**, v. 61, p. 95-98, Jun 2019.

HIRATA, M.; GARCIA, P.B.; MARANHÃO, R.C. Metabolism of triglyceride-rich emulsions in rats with protein malnutrition. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 12, n. 1, p. 47-52, Feb 1992.

HIRATA, R.D.; HIRATA, M.H.; MESQUITA, C.H.; CESAR, T.B.; MARANHÃO, R.C. Effects of apolipoprotein B-100 on the metabolism of a lipid microemulsion model in rats. **Biochimica et Biophysica Acta**, n. 53, p. 1437, Jan 1999.

HO, Y.K.; et al. Low-density lipoprotein (LDL) receptors activity in human acute myelogenous leukemia cells. **Blood**, v. 52, v.6, p. 1099-1104, Dec 1978.

HOUBAUER, L.C.; SCHOPPET, M. Clinical implications of osteo-protegerin/RANKL/Rank system for bone and vascular diseases. **JAMA**, v. 292, n. 4, p. 490-495, Jul 2004.

HUIZING, M.T. et al. Taxanes: A New Class of Antitumor Agents, **Cancer Investigation**, v. 13, n. 4, p. 381-404, 1995.

HUNGRIA, V.T.M. et al. Metabolism of a cholesterol-rich microemulsion (LDE) in patients with multiple myeloma and preliminar clinical study of LDE as a drug vehicle for the treatment of the disease. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 53, n.1, p. 51-60, Jan 2004.

IHLE C.L., et al. Distinct tumor microenvironments of lytic and blastic bone metastases in prostate cancer patients. **Journal of ImmunoTherapy of Cancer**, v. 7, n. 1, p. 293, Nov 2019.

IHLE C.L., OWENS P. Integrating the immune microenvironment of prostate cancer induced bone disease. **Molecular Carcinogenesis**, v. 59, n. 7, p. 822-829, Jul 2020.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estatísticas do Câncer, Incidência do Câncer no Brasil. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em:<<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>> Acesso em: agosto 2020.

IZAWA, T. et al. c-Src Links a RANK/ α v β 3 Integrin Complex to the Osteoclast Cytoskeleton. **Molecular and Cellular Biology**, v. 32, n. 14, p. 2943-2953, Jul 2012.

JANJAN, N. Bone Metastases: Approaches to Management. **Seminars in Oncology**, v. 28, n. 4, s.11, p. 28-34, Aug 2001.

KAMBA, T.; KAMOTO, T.; MARUO, S. A phase III multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: results of the ZAPCA trial. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 22, p. 166-173, Feb 2017.

KHAN, A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **Canadian Family Physician**, v. 54, n.7, p. 1019-1021, Jul 2008.

KINGSLEY, L.A. et al. Molecular biology of bone metastasis. **Molecular Cancer Therapy**, v. 6, n. 10, p. 2609-2617, Oct 2007.

KNAPP, M.L.; AL-SHEIBANI, S.; RICHES, P.G. Alterations of serum lipids in breast cancer: Effects of disease activity, treatment and hormonal factors. **Clinical Chemistry Winston-Salem**, v. 37, p. 2093-2101, Dec 1991.

KUCHUK, M. et al. Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients. **Journal of Bone Oncology**, v. 2, n. 1, p. 22–29, Feb 2013.

LIPTON, A. Bisphosphonates and Metastatic Breast Carcinoma. **CANCER**, v. 97, n. 3, p. 848-853, Feb 2003.

LIPTON, A. Management of bone metastasis in patients with renal cell carcinoma and other malignances of the genitourinary tract. **Oncology publishing group**, p. 207-233, 2004.

LIU, J. et al. Bisphosphonates in the Treatment of Patients With Metastatic Breast, Lung, and Prostate Cancer. A meta-analysis. **Medicine**, v. 94, n. 46, p. 1-5, Nov 2015.

LIU, Z. et al. Integrin $\alpha\beta 3$ -Targeted Cancer Therapy. **Drug Development Research**, v. 69, n. 6, p. 329-339, 2008.

LOYSON, T. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. **Acta Clinica Belgica**, v. 73, n. 2, p. 100-109, Abr 2018.

LOWENTHAL, R.M.; EATON, K. Toxicity of chemotherapy. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 10, n.4, p. 967-990, Aug 1996.

LUNDBERG, B. et al. The solubilization of lipophilic derivatives of podophyllotoxins in sub-micron sized lipid emulsions and their cytotoxic activity against cancer cells in culture. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 1, n. 109, p. 73-81, Aug 1994.

LUTZ, S. et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based Guideline. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 79, n. 4, p. 965-976, Mar 2011.

LUTZ, S. et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. **Practical Radiation Oncology**, v. 7, n. 1, p. 4-12, Jan-Feb 2017.

LOCKWOOD, M., et al. Atypical femoral fractures from bisphosphonate in cancer patients – Review. **Journal of Bone Oncology**, v. 18, p. 100259, Aug 2019.

LONG, J. et al. Lipid metabolism and carcinogenesis, cancer development. **American Journal of Cancer Research**, v. 8, n. 5, p. 778-791, May 2018.

MAHLEY, R.W, et al. Plasma lipoproteins: Apolipoprotein structure and function. **Journal of Lipids Research NY**, v. 25, p. 1277-1294, Dec 1984.

MAIER-LENZ, H. et al. Phase I study of paclitaxel administered as a 1-hour infusion: toxicity and pharmacokinetics. **Seminars in Oncology**, v. 24, (6 Suppl 19), S19-16-S19-19, Dec 1997.

MAGID, D. Two-dimensional and three-dimensional computed tomographic imaging in musculoskeletal tumors. **Radiology Clinical North American**, v. 31, n. 2, p. 425-447, Mar 1993.

MARANHÃO, R.C. et al. Increased plasma removal of microemulsions resembling the lipid phase of low-density lipoproteins (LDL) in patients with acute myeloid leucemia: a possible new strategy for the treatment of the disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 25, n. 10, p. 1003-1007, 1992.

MARANHÃO, R.C. et al. Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling LDL. **Lipids**, v. 28, n. 8, p. 691-696, Aug 1993.

MARANHÃO, R.C. et al. Plasma kinetics and biodistribution of a lipid emulsion resembling low-density lipoprotein in patients with acute leucemia. **Cancer Research**, v. 54, n. 17, p. 4660-4666, Sep 1994.

MARANHÃO, R.C. et al. Plasma kinetic behavior in hyperlipidemic subjects of a lipidic microemulsion that binds to low density lipoprotein receptors. **Lipids**, v. 32, n. 6, p. 627-633, Jun 1997.

MARANHÃO, R.C. et al. Association of carmustine with a lipid emulsion: in vitro, in vivo and preliminary studies in cancer patients. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 49, n. 6, p. 487-498, Jun 2002.

MARANHÃO, R.C. et al. Clinical experience with drug delivery systems as tools to decrease the toxicity of anticancer chemotherapy agents. *Expert Opin Drug Delivery*, v. 14, n. 10, p. 1217-1226, Oct 2017.

MARK, M. et al. Patterns of care for patients with metastatic bone disease in solid tumors: A cross-sectional study from Switzerland (SAKK 95/16). **Journal of Bone Oncology**, v. 21, p. 100273, Dec 2019.

MASTERS, G.A. Clinical presentation of small-cell lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Turrissi AT (eds) Principles and practice of lung cancer: the official reference text of the international association for the study of lung cancer (IASLC), 4th edn. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 341–352, 2010.

MENDOZA, J. Leading causes of death in Brazil in 2020. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/1036195/brazil-causes-death/#statisticContainer>. Acesso em: 20 Jan 2021.

MENEGHINI, B.C. et al. Lipid core nanoparticles as vehicle for docetaxel reduces atherosclerotic lesion, inflammation, cell death and proliferation in na atherosclerosis rabbit model. **Vascular Pharmacology**, v. 115, p. 46-54, Apr 2019.

MISRA, R.; ACHARYA, S.; SAHOO, S.K. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. **Drug Discovery Today**, v. 15, n. 19-20, p. 842-850, Oct 2010.

MORRIS, P.G.; FORNIER, M.N. Microtubule Active Agents: Beyond the Taxane Frontier, **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 22, p. 7167-7172, Nov 2008.

NASIR, A. et al. Nanotechnology, A Tool for Diagnostics and Treatment of Cancer. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 15, p. 1360-1376, 2021.

NIHO, S. et al. Clinical outcome of small cell lung cancer with pericardial effusion but without distant metastases. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 6, n. 4, p. 796–800, Apr 2011.

OKEN, M.M. et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 5, n. 6, p. 649-655, Dec 1982.

PAICE, J.A.; COHEN, F.L. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure câncer pain intensity. **Cancer Nursing**, v. 20, n. 2, p. 88-93, Apr 1997.

PANDIT-TASKAR, N.; BATRAKI, M.; DIVGI, C.R. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 45, p. 1358-1365, 2004.

PAPAPOULOS, S.E. Bisphosphonates in the Management of Prostate Carcinoma Metastatic to the Skeleton. **CANCER**, v.88, n. 12, p. 3047-3053, Jun 2000.

PATRICK, et al. Pain outcomes in patients with bone metastases, from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agentes. **Supportive Care in Cancer**, v. 23, p. 1157-1168, Apr 2015.

PAUL, A.K. et al. Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 11, p. 1091, Oct 2021.

PINHEIRO, K.V. et al. Plasma kinetics of a cholesterol-rich microemulsion (LDE) in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma and preliminar study on the toxicity of etoposide associated with LDE. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 57, n. 5, p. 624-630, May 2006.

PIRES, L.A. et al. Use of cholesterol-rich nanoparticles that bind to lipoprotein receptors as a vehicle to paclitaxel in the treatment of breast cancer: pharmacokinetics, tumor uptake and a pilot clinical study. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 63, n.2, p. 281-287, Jan 2009.

PIRES, L.A. et al., Effect of neoadjuvant chemotherapy on low-density lipoprotein (LDL) receptor and LDL receptor-related protein 1 (LRP-1) receptor in locally advanced breast cancer. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 45, p. 557-564, 2012.

POLASCIK, T. J. Bisphosphonates in oncology: evidence for the prevention of skeletal events in patients with bone metastases. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 3, p. 27-40, Sep 2009.

RODRIGUES, D.G. et al. Use of a cholesterol-rich emulsion that binds to low-density lipoprotein receptors as a vehicle for paclitaxel. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 54, n. 6, p. 765-772, Jun 2002.

RODRIGUES, D.G. et al. Improvement of paclitaxel therapeutic index by derivatization and association to a cholesterol-rich microemulsion: in vitro and in vivo studies. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 55, n. 6, p. 565, Jun 2005.

ROSS, J.R., et al. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. **Health Technology Assessment**, v. 8, n. 4, p. 1-176, 2004.

ROWINSKY, E.K.; DONEHOWER, R.C. Paclitaxel (Taxol). *New England Journal of Medicine*, v. 332, p. 1004-1014, 1995.

RUSTØEN, T. et al. redictors of quality of life in oncology outpatients with pain from bone metastasis. **Journal of Pain and Sympton Management**, v. 30, n. 3, p. 234-242, Sep 2005.

SAAD, F. Role of biposphonates in the management of skeletal complications of prostate cancer. **Oncology publishing group**, p. 153-206, May 2004.

SAAD, F.; GLEASON, D.; MURRAY R. Long-term efficacy of zoledronic acid for prevention of skeletal complications in with metastatic hormone-refractory prostate cancer. **Journal of National Cancer Institute**, v. 96, n. 11, p. 879-882, Jun 2004.

SAAD, F.; CLARKE, N.; COLOMBEL, M. Natural history and treatment o bone complications in prostate cancer. **European Urology**, v. 49, n. 3, p. 429-440, Mar 2010.

SARTOR, O. et al. Re-treatment with radium-223: first experience from an international, open-label, phase I/II in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. **Annals of Oncology**, v. 28, n.10, p. 2464-2471, Oct 2017.

SENBANJO, L.T.; CHELLAIAH, M.A. CD44: A Multifunctional Cell Surface Adhesion Receptor Is a Regulator of Progression and Metastasis of Cancer Cells. **Frontiers in Cell and Development Biology**, v. 18, n. 5, p. 1-6, Mar 2017.

SERVIÇOS DE CUIDADO PALIATIVO GESTÃO DA QUALIDADE, Ministério da Saúde, 2018. Disponível em:<
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/gestao_da_qualidade.pdf> Acesso em: setembro 2020.

SCHUG, S.A.; ZECH, D.; GROND, S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. **Drug Safety**, v. 7, p. 200-213, Oct 2012.

STEENLAND, E. et al. The effect of a single fractor compared to multiple fractions on painfull bone metastasis: a global analysis of the ducth bone metastasis study. **Radiotherapy Oncology**, v. 52, n. 2, p. 101-109, Aug 1999.

TEIXEIRA, R.S. et al. Delivery of daunorubicin to cancer cells with decreased toxicity by association with a lipidic nanoemulsion that binds to LDL receptors. **The Journal Pharmacy and Pharmacology**, v. 60, n. 10, p. 1287-1295, Oct 2008.

TCHEKMEDYIAN, N.S.; CHEN, Y.M.; SAAD, F. Disease progression increases the risk of skeletal-related events in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer, lung cancer, or other solid tumors. **Cancer Investigation**, v. 28, n. 8, p. 849–855, Oct 2010.

TRIEDMAN, S.A.; RADIE-KEANE, K. The role of radiation therapy in the management of bone metastases. **Med Health R I.**, v. 79, n. 4, p. 135-138, Apr 1996.

VON MOOS, et al. Pain and analgesic use associated with skeletal-related events in patients with advanced cancer and bone metastases. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, p. 1327-1337, Mar 2016.

WEISS, R.B. et al. Hypersensitivity reactions from Taxol. **Journal of Clinical Oncology**, v. 8, p. 1263-1268, 1990.

WILKIE, D.J; EZENWA, M.O. Pain and symptom management in palliative care and at end of life. *Nurs Outlook*, v. 60, n.6, p. 357-364, Nov 2012.

WOODHOUSE, E.C.; CHUAQUI, R.F.; LIOTTA, L.A. General mechanisms of metastasis. **Cancer Supplement**, v. 80, n. 8, p. 1529-1537, Oct 1997.

World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Expert Committee Report. Technical Series 804. Geneva: World Health Organization; 1990

World Health Organization. Cancer pain relief, 2nd edition with a guide to opioid availability. Geneva: WHO; 1996.

YATES, J.W.; CHALMER, B.; MCKEGNEY, F.P. Evaluation of Patients with Advanced Cancer Using the Karnofsky Performance Status. *Cancer*, v. 45, n. 8, p.2220-2224, 1980.

YERRAM, P. et al. Evaluation of toxicity of carmustine with or without bevacizumab in patients with recurrent or progressive high-grade gliomas. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 145, n. 1, p. 57-63, Oct 2019.

YUAN, D.M. et al. Efficacy and safety of Abraxane in treatment of progressive and recurrent non-small cell lung cancer patients: A retrospective clinical study. **Thoracic Cancer**, v. 3, n. 4, p. 341-347, Nov 2012.

ZHANG, J.A. Development and characterization of a novel Cremophor® EL free liposome-based paclitaxel (LEP-ETU) formulation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 59, p. 177-187, 2005.

ZHANG, F.; DU, G. Dysregulated lipid metabolism in cancer. **World Journal of Biological Chemistry**, v. 3, n. 8, p. 197-174, Aug 2012.

ZHANG, J. et al. Zolendronic acid combined with chemotherapy in non-small cell lung cancer with bone metastasis. **JBUON**, v. 26, n. 3, p. 830-836, 2021.

ZIMMERMANN, C., et al. Perceptions of palliative care among patients with advanced cancer and their caregivers. **CMAJ**, v. 188, n. 10, p. E217-E227, Jul 2016.

ANEXOS

ANEXO A - Classificação da escala de “*performance status*” pelo ECOG (OKEN *et al.*, 1982).

Grau	ECOG
0	Completamente ativo capaz de realizar todas as atividades sem restrição
1	Restrição em atividade física rigorosas, é capaz de realizar trabalhos leves e de natureza sedentária, como por exemplo, em casa ou no escritório
2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira

ANEXO B - RECIST. Definições de resposta clínica no tratamento com a LDE-paclitaxel (EISENHAUER *et al.*, 2009).

Tipo de Resposta ao tratamento	Definição
Resposta Completa (RC)*	Desaparecimento de todas as lesões incluindo os linfonodos
Resposta Parcial (RP)*	Redução de pelo menos 30% na soma dos diâmetros das lesões
Progressão da Doença (PD)	Aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das lesões e o surgimento de novas lesões
Doença Estável (DE)	Quando não se observa nenhuma das definições acima

Nota: * as respostas completas e as respostas parciais caracterizam a resposta objetiva global do tratamento.

ANEXO C - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa do ICAVC.


INSTITUTO DO CÂNCER
DR. ARNALDO

Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho
Fundado em 19/02/1920 – CGC 60.945.854/0001-72
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS – CEP
APROVADO PELA CONEP/MS EM 25/08/97 CARTA Nº 1555/97

São Paulo, 01 de março de 2011

Ilmo Sra Dra.
Silvia Regina Graziani
Investigador Principal
Serviço de Oncologia Clínica do ICAVC (chefe: Dra. Brigitte van Eyell)

CEP: 216/09

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto do Câncer Dr. Arnaldo, reunido no dia **24 de fevereiro de 2010** e no cumprimento de suas atribuições, de acordo com Resolução CNS 196/96, após revisão do seu protocolo de pesquisa, "Avaliação do tratamento quimioterápico paliativo LDE-carmustina(LDE-BCNU) em pacientes portadores de metástase óssea por neoplasia maligna" e das pendências posteriormente entregues, emitiu parecer enquadrando-o na seguinte categoria:

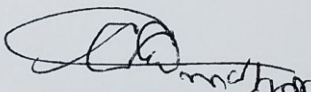
☐ Aprovado;

☐ com pendência modificações ou informação relevante, a serem atendidas em 60 dias;

☐ retirado, por não ser reapresentado no prazo determinado;

☐ Não aprovado

☒ (X) Aprovado Protocolo e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Enviar todo trimestre relatório - MS, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias.


Prof. Dr. Carlos Elias Fristachi
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisas
Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho

Rua Dr. Cesário Motta Júnior, 112 - Vila Buarque - São Paulo - SP - Tel.: 222-7081 - CEP - 01221-020
Cep@doutorarnaldo.org

ANEXO D – Histórico escolar – Sistema Janus

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 7493 em vigor a partir de 29/03/2018).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 19/07/2021

Impresso em: 27/01/2022 16:46:05

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
FICHA DO ALUNO

9136 - 8092867/2 - Carolina Graziani Vital

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
FBC5792-5/1	Tópicos em Fisiopatologia e Toxicologia III	05/03/2018	19/06/2018	15	1	75	B	N	Concluída
BMH5772-1/4	Prática de Ensino em Biologia Tecidual com Recursos Digitais (Instituto de Ciências Biomédicas - Universidade de São Paulo)	03/08/2018	25/10/2018	60	0	-	-	N	Turma cancelada
ICB5769-1/1	Divulgação Científica (Instituto de Ciências Biomédicas - Universidade de São Paulo)	06/08/2018	29/10/2018	60	0	-	-	N	Pré-matrícula indeferida
FBC5766-6/2	Tópicos em Fisiopatologia e Toxicologia IV	07/08/2018	19/11/2018	15	1	100	A	N	Concluída
BTC5743-3/10	Seminários Gerais (Curso Interunidades: Biotecnologia - Universidade de São Paulo)	15/08/2018	27/11/2018	30	0	-	-	N	Matrícula cancelada
QBQ5759-10/1	Tópicos Avançados de Bioquímica e Biologia Molecular I (Instituto de Química - Universidade de São Paulo)	16/08/2018	28/11/2018	30	0	-	-	N	Matrícula cancelada
BTC5828-2/1	Biossegurança em Laboratórios (Curso Interunidades: Biotecnologia - Universidade de São Paulo)	04/02/2019	14/04/2019	60	0	-	-	N	Matrícula cancelada
QFL5930-5/2	Noções de Segurança em Laboratórios de Química e Bioquímica, Ética e Responsabilidade em Pesquisa (Instituto de Química - Universidade de São Paulo)	13/03/2019	19/03/2019	30	2	100	A	N	Concluída
BTC5743-4/1	Seminários Gerais (Curso Interunidades: Biotecnologia - Universidade de São Paulo)	13/03/2019	25/06/2019	30	2	87	B	N	Concluída
BMI5853-5/2	Imunobiologia dos Tumores (Instituto de Ciências Biomédicas - Universidade de São Paulo)	07/05/2019	27/05/2019	60	0	-	-	N	Matrícula cancelada
PSA5861-4/2	A Questão da Morte nas Instituições de Saúde e de Educação (Instituto de Psicologia - Universidade de São Paulo)	14/08/2019	05/11/2019	120	8	90	A	N	Concluída
BTC5737-4/1	Cultura de Células de Mamífero Aplicada à Obtenção de Produtos Farmacêuticos e à Terapia Gênica (Curso Interunidades: Biotecnologia - Universidade de São Paulo)	10/09/2019	21/10/2019	90	6	92	A	N	Concluída
ICB5730-2/1	O Método Científico: dos Seus Fundamentos à Prática (Instituto de Ciências Biomédicas - Universidade de São Paulo)	03/10/2019	04/12/2019	90	0	-	-	N	Matrícula cancelada

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de tese	
Disciplinas:	0	20	20
Estágios:			
Total:	0	20	20

Créditos Atribuídos à Tese: 167

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.
Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 19/07/2021

Impresso em: 27/01/2022 16:46:05

ANEXO E – Currículo Lattes



Carolina Graziani Vital

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/9357438051113666>

ID Lattes: **9357438051113666**

Última atualização do currículo em 20/12/2021

Graduada em Farmácia e Bioquímica pelas Faculdades Oswaldo Cruz em 2010. Mestre em Ciências, Área de Análises Clínicas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, SP, em 2017. Atualmente é aluna de Doutorado pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, no Departamento de Análises Clínicas. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Carolina Graziani Vital
Nome em citações bibliográficas	VITAL, C. G.; VITAL, CAROLINA G.; VITAL, CAROLINA G.
Lattes ID	http://lattes.cnpq.br/9357438051113666
Orcid ID	https://orcid.org/0000-0003-2192-7166

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Avenida Professor Lineu Prestes, 580, Bloco 17, Departamento de Análises Clínicas Butantã 05508000 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (011) 30913642
-----------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2018	Doutorado em andamento em Farmácia (Fisiopatologia e Toxicologia) (Conceito CAPES 7). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Avaliação do tratamento quimioterápico paliativo com o esquema LDE- paclitaxel em pacientes portadores de metástases ósseas por neoplasia maligna, Orientador: Raul Cavalcante Maranhão. Palavras-chave: Oncologia; quimioterapia; metástases ósseas; nanopartícula lipídica artificial. Grande área: Ciências da Saúde
2014 - 2017	Mestrado em Farmácia (Fisiopatologia e Toxicologia) (Conceito CAPES 7). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Avaliação preliminar do tratamento de pacientes portadoras de câncer de ovário avançado com nanopartícula lipídica associada ao quimioterápico paclitaxel, Ano de Obtenção: 2017. Orientador: Raul Cavalcante Maranhão. Grande área: Ciências da Saúde
2006 - 2010	Graduação em Farmácia e Bioquímica. Faculdades Oswaldo Cruz, FOC, Brasil. Orientador: Osvaldo Cirilo da Silva.

Formação Complementar

2018 - 2018	Workshop de Boas Práticas em Cultivo Celular. (Carga horária: 4h). Thermo Fisher Scientific, TFS, Brasil.
2016 - 2016	Extensão universitária em Módulo2- Metodologias do estudo in vitro e recursos para análise de células. (Carga horária: 48h). Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.
2016 - 2016	Extensão universitária em Metodologias do Estudo In Vitro e Recursos para Análise de Células em Cultura. (Carga horária: 40h). Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.
2016 - 2016	Cultura de Células - Técnicas Avançadas. (Carga horária: 28h). TOXOPAT, TOXOPAT, Brasil.

2016 - 2016	Pré-Módulo 1: Princípios de Biologia Molecular - da teoria à aplicação. (Carga horária: 16h). Thermo Fisher Scientific, TFS, Brasil.
2016 - 2016	Fundamentos da PCR Quantitativa em Tempo Real (qPCR). (Carga horária: 20h). Customer Experience Center - Thermo Fischer Scientific, TFS, Brasil.
2016 - 2016	Atualização em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE/HPLC). (Carga horária: 20h). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil.
2015 - 2015	Cromatografia a Líquido e Cromatografia Acoplada à Espectrometria de Massas. (Carga horária: 24h). Centro de Educação Profissional, CEP, Brasil.

Atuação Profissional

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Vínculo institucional

2018 - Atual Vínculo: Aluno, Enquadramento Funcional: Pós-Graduação (Doutorado em Farmácia), Carga horária: 30

Vínculo institucional

2014 - 2017 Vínculo: Aluno, Enquadramento Funcional: Pós-Graduação (Mestrado em Análises Clínicas), Carga horária: 30

Vínculo institucional

2008 - 2009 Vínculo: Estágio Curricular, Enquadramento Funcional: Estágio em Programa de Iniciação Científica, Carga horária: 20

Hospital Novo Atibaia, HNA, Brasil.

Vínculo institucional

2010 - 2010 Vínculo: Estágio Curricular, Enquadramento Funcional: Estágio em Laboratório de Análises Clínicas, Carga horária: 20

Vínculo institucional

2007 - 2007 Vínculo: Estágio Curricular, Enquadramento Funcional: Estágio em Farmácia Hospitalar, Carga horária: 20

Atividades

01/2010 - 12/2010 Estágios , Hospital Novo Atibaia.
Estágio realizado
estágio em Laboratório de Análises Clínicas.

Projetos de pesquisa

2008 - 2009	Efeitos da Modificação Composicional na Estabilidade e Captação Celular de uma Nanoemulsão Lipídica para a Terapêutica da Aterosclerose Descrição: Programa de Iniciação Científica. Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa. Integrantes: Carolina Graziani Vital - Integrante / Cristina Pio de Almeida - Integrante / Raul Cavalcante Maranhão - Coordenador.
--------------------	---

Áreas de atuação

1. Grande área: Ciências Biológicas / Área: Bioquímica.
2. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Farmácia.
3. Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: Química Orgânica.

Idiomas

Inglês	Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.
Espanhol	Compreende Razoavelmente, Fala Razoavelmente, Lê Razoavelmente, Escreve Razoavelmente.

Produções

Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por

Ordem Cronológica

1. GRAZIANI, SILVIA R. ; VITAL, CAROLINA G. ; MORIKAWA, ALEKSANDRA T. ; VAN EYLL, BRIGITTE M. ; FERNANDES JUNIOR, HEZIO J. ; KALIL FILHO, ROBERTO ; MARANHÃO, RAUL C. . Phase II study of paclitaxel associated with lipid core nanoparticles (LDE) as third-line treatment of patients with epithelial ovarian carcinoma. *MEDICAL ONCOLOGY* **JCR**, v. 34, p. 151, 2017.
Citações: **WEB OF SCIENCE** 19
2. MARANHÃO, RAUL C. ; VITAL, CAROLINA G. ; TAVONI, THAUANY M. ; GRAZIANI, SILVIA R. . Clinical experience with drug delivery systems as tools to decrease the toxicity of anticancer chemotherapeutic agents. *Expert Opinion on Drug Delivery* **JCR**, v. 10, p. 1-10, 2017.
Citações: **WEB OF SCIENCE** 19 | **SCOPUS** 4
3. ALMEIDA, C. P. ; VITAL, C. G. ; CONTENTE, T. C. ; MARIA, D. A. ; MARANHÃO, R.C. . Modification of composition of a nanoemulsion with different cholesteryl ester molecular species: Effects on stability, peroxidation, and cell uptake. *International Journal of Nanomedicine (Online)* **JCR**, v. 2010:5, p. 679-686, 2010.
Citações: **WEB OF SCIENCE** 17 | **SCOPUS** 10

Resumos publicados em anais de congressos

1. VITAL, C. G. ; MARANHÃO, R.C. ; FERNANDES JUNIOR, HEZIO J. ; EYLL, B. M. V. ; NAIME, F. F. ; GRAZIANI, S. R. . Treatment of bone metastasis with the association of paclitaxel to lipid nanoparticles in patients with solid tumors. In: XX Congresso Farmacêutico de São Paulo, 2019, São Paulo. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019.
2. GRAZIANI, S. R. ; VITAL, CAROLINA G. ; MORIKAWA, A. T. ; FERNANDES, H. J. ; NAIME, F. F. ; FONSECA, R. O. ; DIAS, C. A. R. ; ALMEIDA, L. R. ; AZUAGA NETO, R. F. ; YAMADA, K. E. ; ABREU, M. S. S. G. ; PONTES, T. C. ; DAVILA, T. ; FERREIRA, R. S. ; VELASQUEZ, A. R. E. ; ORIAS, V. U. ; VANDERLINDE, F. G. ; ALMEIDA, L. M. ; DINIZ, P. C. B. ; MARANHÃO, R.C. . Association of paclitaxel to lipid nanoparticles in the treatment of bone metastasis in patients with solid tumors. In: ASCO-American Society of Clinical Oncology- Annual Meeting, 2017, Chicago. *ASCO Annual Meeting Abstracts*, 2017. v. e21631.
3. GRAZIANI, S. R. ; VITAL, C. G. ; FERNANDES, H. J. ; NAIME, F. F. ; FONSECA, R. O. ; DIAS, C. A. R. ; ALMEIDA, L. R. ; AZUAGA NETO, R. F. ; YAMADA, K. E. ; ABREU, M. S. S. G. ; PONTES, T. C. ; DAVILA, T. ; FERREIRA, R. S. ; VELASQUEZ, A. R. E. ; ORIAS, V. U. ; VANDERLINDE, F. G. ; ALMEIDA, L. M. ; DINIZ, P. C. B. ; Brigitte M. Van Eyll ; COSTA, C. . Evaluation of nutritional parameters in prechemotherapy of oncology patients in a service of the Unified Health System. In: ASCO-American Society of Clinical Oncology - Annual Meeting, 2017, Chicago. *ASCO - Annual Meeting Abstracts*, 2017. v. e21628.
4. GRAZIANI, S. R. ; VITAL, C. G. ; FERNANDES, H. J. ; COSTA, C. ; NAIME, F. F. ; EYLL, B. M. V. ; FONSECA, R. O. ; DIAS, C. A. R. ; ALMEIDA, L. R. ; MARUBAYASHI, P. M. ; AZUAGA NETO, R. F. ; RODRIGUES, A. B. C. ; ABEISSAMRA FILHO, J. ; YAMADA, K. E. ; ABREU, M. S. S. G. ; PONTES, T. C. ; SILVA, D. ; Carlos Elias Fristachi . Evaluation of Spirulina in the supportive treatment associated to palliative chemotherapy in patients with advanced oncologic disease. In: ASCO American Society of Clinical Oncology- Annual Meeting, 2016, Chicago, IL. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. v. 34.
5. GRAZIANI, S. R. ; VITAL, C. G. ; FERNANDES, H. J. ; COSTA, C. ; NAIME, F. F. ; Brigitte M. Van Eyll ; ALMEIDA, L. M. ; DAVILA, T. ; FERREIRA, R. S. ; VELASQUEZ, A. R. E. ; CORREA, F. M. ; ORIAS, V. U. ; DIAS, C. A. R. ; VANDERLINDE, F. G. ; SILVA, D. ; ALMEIDA, L. R. ; MARUBAYASHI, P. M. ; AZUAGA NETO, R. F. ; ABEISSAMRA FILHO, J. ; YAMADA, K. E. ; ABREU, M. S. S. G. ; PONTES, T. C. . Avaliação do parâmetros nutricionais na pré-quimioterapia de pacientes oncológicos em um Serviço do Sistema Único de Saúde. In: IX Congresso Franco Brasileiro de Oncologia, 2016, Rio de Janeiro. *Livro de Resumos do IX Congresso Franco Brasileiro de Oncologia*, 2016. v. B78.
6. GRAZIANI, S. R. ; VITAL, C. G. ; MORIKAWA, A. T. ; FERNANDES, H. J. ; COSTA, C. ; NAIME, F. F. ; EYLL, B. M. V. ; ALMEIDA, L. M. ; DAVILA, T. ; FERREIRA, R. S. ; VELASQUEZ, A. R. E. ; CORREA, F. M. ; ORIAS, V. U. ; DIAS, C. A. R. ; VANDERLINDE, F. G. ; SILVA, D. ; ALMEIDA, L. R. ; MARUBAYASHI, P. M. ; AZUAGA NETO, R. F. ; ABEISSAMRA FILHO, J. ; YAMADA, K. E. ; ABREU, M. S. S. G. ; PONTES, T. C. ; MARANHÃO, R.C. . Associação do quimioterápico paclitaxel à nanopartículas lipídicas no tratamento preliminar de pacientes portadoras de câncer de ovário avançado. In: IX Congresso Franco Brasileiro, 2016, Rio de Janeiro. *Livro de Resumos do IX Congresso Franco Brasileiro*, 2016. v. B28.
7. GRAZIANI, S. R. ; VITAL, C. G. ; MORIKAWA, A. T. ; FERNANDES, H. J. ; COSTA, C. ; NAIME, F. F. ; Brigitte M. Van Eyll ; ALMEIDA, L. M. ; DAVILA, T. ; FERREIRA, R. S. ; VELASQUEZ, A. R. E. ; CORREA, F. M. ; ORIAS, V. U. ; DIAS, C. A. R. ; VANDERLINDE, F. G. ; SILVA, D. ; ALMEIDA, L. R. ; MARUBAYASHI, P. M. ; AZUAGA NETO, R. F. ; ABEISSAMRA FILHO, J. ; YAMADA, K. E. ; ABREU, M. S. S. G. ; PONTES, T. C. ; MARANHÃO, R.C. . Associação do quimioterápico paclitaxel à nanopartículas lipídicas no tratamento de metástase óssea em pacientes portadores de neoplasias sólidas. In: IX Congresso Franco Brasileiro, 2016, Rio de Janeiro. *Resumo de Livros do IX Congresso Franco Brasileiro*, 2016. v. B69.
8. GRAZIANI, S. R. ; VITAL, C. G. ; FERNANDES, H. J. ; COSTA, C. ; NAIME, F. F. ; Brigitte M. Van Eyll ; ALMEIDA, L. M. ; DAVILA, T. ; FERREIRA, R. S. ; VELASQUEZ, A. R. E. ; CORREA, F. M. ; ORIAS, V. U. ; DIAS, C. A. R. ; VANDERLINDE, F. G. ; SILVA, D. ; ALMEIDA, L. R. ; MARUBAYASHI, P. M. ; AZUAGA NETO, R. F. ; ABEISSAMRA FILHO, J. ; YAMADA, K. E. ; ABREU, M. S. S. G. ; PONTES, T. C. . Quimioterapia paliativa intraperitoneal no controle de ascite maligna por carcinomatose peritoneal. In: IX Congresso Franco Brasileiro, 2016, Rio de Janeiro. *Livro de Resumos do IX Congresso Franco Brasileiro*, 2016. v. B102.
9. GRAZIANI, S. R. ; VITAL, C. G. ; FERNANDES, H. J. ; COSTA, C. ; NAIME, F. F. ; Brigitte M. Van Eyll ; ALMEIDA, L. M. ; DAVILA, T. ; FERREIRA, R. S. ; VELASQUEZ, A. R. E. ; CORREA, F. M. ; ORIAS, V. U. ; DIAS, C. A. R. ; VANDERLINDE, F. G. ; SILVA, D. ; ALMEIDA, L. R. ; MARUBAYASHI, P. M. ; AZUAGA NETO, R. F. ; ABEISSAMRA FILHO, J. ; YAMADA, K. E. ; ABREU,

- M. S. S. G. ; PONTES, T. C. . Uso de quimioterapia intratumoral no tratamento paliativo da ferida tumoral. In: IX Congresso Franco Brasileiro, 2016, Rio de Janeiro. Livro de Resumos do IX Congresso Franco Brasileiro, 2016. v. B114.
10. GRAZIANI, S. R. ; **VITAL, C. G.** ; FERNANDES, H. J. ; COSTA, C. ; NAIME, F. F. ; Brigitte M. Van Eyll ; ALMEIDA, L. M. ; DAVILA, T. ; FERREIRA, R. S. ; VELASQUEZ, A. R. E. ; CORREA, F. M. ; ORIAS, V. U. ; DIAS, C. A. R. ; VANDERLINDE, F. G. ; SILVA, D. ; ALMEIDA, L. R. ; MARUBAYASHI, P. M. ; AZUAGA NETO, R. F. ; ABEISSAMRA FILHO, J. ; YAMADA, K. E. ; ABREU, M. S. S. G. ; PONTES, T. C. ; **VITAL, C. G.** . Tratamento de Suporte Clínico com Spirulina Associada à Quimioterapia Paliativa em Pacientes com Doença Oncológica Avançada. In: IX Congresso Franco Brasileiro de Oncologia, 2016, Rio de Janeiro. Livro de Resumos do IX Congresso Franco Brasileiro de Oncologia, 2016. v. B111.
 11. Sílvia Regina Graziani ; **VITAL, C. G.** ; Brigitte M. Van Eyll ; Aleksandra Tiemi Morikawa ; Carlos Elias Fristachi ; Marisa Nosralla ; Alvaro Peres Neto ; Raul Cavalcante Maranhão ; **VITAL, C. G.** . Preliminary results of patients with advanced ovarian carcinoma treated with paclitaxel associated to nanoemulsions. In: ASCO - American Society of Clinical Oncology, 2015, Chicago. Meeting Library ASCO, 2015. v. 33.
 12. ★ GRAZIANI, S. R. ; FONSECA, R. O. ; DIAS, C. A. R. ; ALMEIDA, L. R. ; MARUBAYASHI, P. M. ; AZUAGA NETO, R. F. ; RODRIGUES, A. B. C. ; YAMADA, K. E. ; PERES NETO, A. ; **VITAL, C. G.** ; **VITAL, C. G.** . Avaliação do uso da Spirulina no tratamento de suporte associado a quimioterapia paliativa em pacientes com doença oncológica avançada. In: 19º Congresso de Oncologia Clínica - Oncologia sem Fronteiras, 2015, Foz do Iguaçu. 19º Congresso de Oncologia Clínica, 2015.
 13. ★ GRAZIANI, S. R. ; FONSECA, R. O. ; DIAS, C. A. R. ; ALMEIDA, L. R. ; MARUBAYASHI, P. M. ; AZUAGA NETO, R. F. ; RODRIGUES, A. B. C. ; YAMADA, K. E. ; PERES NETO, A. ; **VITAL, C. G.** . Uso de quimioterapia paliativa intraperitoneal para controle de ascite maligna por carcinomatose peritoneal e o impacto na qualidade de vida. In: 19º Congresso de Oncologia Clínica - Oncologia sem Fronteiras, 2015, Foz do Iguaçu. 19º Congresso de Oncologia Clínica, 2015.
 14. ★ GRAZIANI, S. R. ; **VITAL, C. G.** ; MORIKAWA, A. T. ; DEUS, D. F. ; EYLL, B. M. V. ; PERES NETO, A. ; MARANHÃO, R. C. . Tratamento de pacientes com carcinoma de ovário avançado com o Paclitaxel associado à nanoemulsões lipídicas: uma nova e promissora estratégia terapêutica. In: 19º Congresso de Oncologia Clínica - Oncologia sem Fronteiras, 2015, Foz do Iguaçu. 19º Congresso de Oncologia Clínica, 2015.

Apresentações de Trabalho

1. **VITAL, C. G.** ; MARANHÃO, R. C. ; FERNANDES, H. J. ; EYLL, B. M. V. ; NAIME, F. F. ; GRAZIANI, S. R. . Tratamento de metástases ósseas com a associação do quimioterápico paclitaxel à nanopartículas lipídicas em pacientes portadores de tumores sólidos. 2020. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
2. **VITAL, C. G.** ; GRAZIANI, S. R. ; MORIKAWA, A. T. ; DEUS, D. F. ; FERNANDES, H. J. ; EYLL, B. M. V. ; SILVA, D. ; VANDERLINDE, F. G. ; VELASQUEZ, A. R. E. ; MARANHÃO, R. C. . Preliminary assessment of treatment of patients with advanced ovarian cancer with lipid nanoparticle associated to chemotherapy paclitaxel. 2016. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
3. **VITAL, C. G.** ; ALMEIDA, C. P. ; CONTENTE, T. C. ; MARANHÃO, R. C. . Efeitos da modificação composicional na estabilidade e captação celular de uma nanoemulsão lipídica para a terapêutica da aterosclerose. 2009. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
4. ★ **VITAL, C. G.** ; ALMEIDA, C. P. ; CONTENTE, T. C. ; MARANHÃO, R. C. . ESTABILIDADE E CAPTAÇÃO CELULAR DE NANOEMULSÕES LIPÍDICAS RICAS EM COLESTEROL UTILIZADAS COMO TRANSPORTADORAS DE FÁRMACOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES. 2009. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
5. **VITAL, C. G.** ; ALMEIDA, C. P. ; CONTENTE, T. C. ; MARANHÃO, R. C. . Estabilidade de Nanoemulsões Lipídicas ricas em colesterol utilizadas como transportadoras de fármacos no tratamento de doenças cardiovasculares. 2009. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Eventos

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

1. IV Simpósio de Farmácia do ICESP-SP - evento virtual. 2021. (Simpósio).
2. Simpósio InCor na Fronteira do Conhecimento - Edição Virtual. 2021. (Simpósio).
3. XXI Congresso Farmacêutico de São Paulo, XIII Seminário Internacional de Ciências Farmacêuticas e Expofar 2021. 2021. (Congresso).
4. I Simpósio de Câncer de São Paulo - USP. Tratamento de metástases ósseas com a associação do quimioterápico paclitaxel à nanopartículas lipídicas em pacientes portadores de tumores sólidos. 2020. (Simpósio).
5. III Simpósio de Farmácia do ICESP- SP. 2019. (Simpósio).
6. Seminário "Pipetas Rainin: boas práticas de pipetagem para resultados mais consistentes". 2019. (Seminário).
7. XX Congresso Farmacêutico de São Paulo. Treatment of bone metastasis with the association of paclitaxel to lipid nanoparticles in patients with solid tumors. 2019. (Congresso).
8. ASCO-American Society of Clinical Oncology - Annual Meeting. 2017. (Congresso).
9. InCor 2017- Na Fronteira do Conhecimento, formando pessoas e produzindo ciência. 2017. (Simpósio).
10. III Simpósio Paulista de Oncologia (ICESP). 2016. (Seminário).
11. Simpósio Internacional - Estado da Arte no uso de Marcadores Tumorais no Diagnóstico e Acompanhamento do Câncer. 2016. (Seminário).
12. 1º Simpósio de Oncologia da Santa Casa de São Paulo e Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho. 2015. (Simpósio).
13. Atuação do Centro de Biologia e Química de Proteína Quinases da UNICAMP. 2015. (Seminário).
14. Destaques do ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2014. 2014. (Simpósio).
15. XVI Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica. 2009. (Congresso).

16. XXIV Reunião Anual - Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE). 2009. (Congresso).
17. I Simpósio Paulista sobre Saúde, Espiritualidade e Educação-uma Relação Simbiótica. 2007. (Simpósio).
18. XV Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica. 2007. (Congresso).
19. "Responsabilidade Social e Prevenção ao uso de Drogas: o Papel das Universidades Brasileiras. 2006. (Simpósio).
20. II Curso de Perícia Criminal (Toxicologia Forense). 2006. (Simpósio).
21. Segundo ciclo de palestras sobre atenção farmacêutica. 2006. (Encontro).