

# UTILIZAÇÃO DA NANOEMULSÃO LDE NA REDUÇÃO DOS EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

**Kathleen VB Saldanha** • Graduanda em Nutrição. Universidade Potiguar UnP, campus Mossoró/RN. Email: kathleen\_viviann@hotmail.com | **Marcela L Bezerra** • Graduanda em Nutrição. Universidade Potiguar UnP, campus Mossoró/RN. Email: marcela\_lopes\_@hotmail.com | **Fausto P Guzen** • Doutor. Universidade Potiguar UNP, campus Mossoró/RN. Email: fauguzen@usp.br

Data de Submissão: dezembro de 2011.

Data de Aceite: março de 2012.

**Resumo:** A observação do comportamento das células neoplásicas permite identificar as alterações pertinentes para o desenvolvimento de tratamentos cada vez mais eficazes. O aumento de receptores celulares para a lipoproteína de baixa densidade (LDL) pode ser utilizado de forma benéfica para o tratamento, a partir da produção de uma lipoproteína artificial, a LDE, similar a composição lipídica da LDL e isenta da parte protéica, o que permite uma alta afinidade com a apoproteína E que vai atuar como veículo direto da LDE para os receptores aumentados nas células neoplásicas. Desse modo, este estudo de revisão bibliográfica visa, a partir da veiculação dos quimioterápicos pela LDE, aumentar a eficácia dos fármacos permitindo ultrapassar uma das maiores dificuldades do tratamento contra o câncer, que são os efeitos colaterais indesejáveis responsáveis pelo comprometimento do estado nutricional do paciente. Ao minimizar esses efeitos, o tratamento com LDE possibilita um melhor reestabelecimento da saúde dos pacientes e consequentemente fornece uma melhor qualidade de vida futura para os mesmos.

**Palavras-chaves:** LDL. LDE. Quimioterápicos.

## USE LDE NANOEMULSION IN THE REDUCTION OF THE SIDE EFFECTS OF CHEMOTHERAPY

Observing the behavior of neoplastic cells can identify changes relevant to the development of more effective treatments. The rise of cellular receptors for the low density lipoprotein (LDL) may be used beneficially in the treatment from the production of a lipoprotein artificial LDE, similar to the lipid composition of the LDL and free from the protein, which allows a high affinity for apoprotein E that will act as a vehicle directly from LDE for the receptors increased in neoplastic cells. Thus, this study aims to review the literature from the use of chemotherapy by LDE, increasing the effectiveness of allowing drugs to overcome the difficulties of cancer treatment, which are responsible for undesirable side effects compromising the patient's nutritional status. By minimizing these effects, treatment with LDE allows for better re-establishment of health of patients and therefore provides a better quality of life for the future.

**Keywords:** LDL. LDE. Chemotherapeutic.



## ■ 1. INTRODUÇÃO

O câncer se constitui um dos mais graves e preocupantes problemas para a medicina mundial, uma vez que protagoniza índices crescentes e alarmantes em meio a uma sociedade que decai, cada vez mais, diante dos péssimos hábitos de vida, como sedentarismo, má alimentação e tabagismo<sup>1</sup>. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), essa doença apresenta, anualmente, 10 milhões de casos diagnosticados, seguidos de 6 milhões de óbitos.

As células presentes no corpo humano apresentam receptores específicos para a lipoproteína de baixa densidade (LDL), que acompanham o ritmo habitual de multiplicação das células e a consequente demanda por colesterol. Essa propriedade fisiológica coincide com a situação que ocorre nas células neoplásicas, em que as mesmas apresentam modificações estruturais, como o aumento na quantidade de receptores de LDL, com sua expressão aumentada, a fim de acompanhar o ritmo acelerado da proliferação celular<sup>2</sup>.

Desse modo, diversos estudos buscam maneiras de direcionar os fármacos especificamente aos receptores de LDL das células neoplásicas, aumentando, assim, a eficiência dos mesmos, reduzindo sua toxicidade e os efeitos indesejáveis. Dentre os veículos propostos para os quimioterápicos, está o LDL em sua forma artificial. Esse LDL artificial é chamado de LDE, uma nanoemulsão lipídica com composição semelhante à da LDL humana, com exceção da parte proteica<sup>3</sup>.

Direcionar os quimioterápicos especificamente para as células neoplásicas e evitar a sua toxicidade é um dos grandes desafios no tratamento nutricional do câncer. Diante disso, essa estratégia utiliza as alterações ocorridas nas células neoplásicas como benefício para o aumento da eficácia do fármaco e a diminuição nos efeitos colaterais da quimioterapia, através da junção da nanoemulsão LDE aos fármacos utilizados no tratamento do câncer.

Diante desses conhecimentos gerais, é possível ir mais além e chegar a conclusões mais detalhadas sobre os receptores, a LDL, a produção e utilização de LDL artificial, as relações com os fármacos e os efeitos adversos, como uma forma de contribuir com novas informações para o tratamento dos pacientes oncológicos, principalmente em relação ao seu estado nutricional.

Por isso, faz-se necessário somar as inúmeras pesquisas que abrangem as especificidades do assunto em questão, todas com o único objetivo de desvendar, pouco a pouco, as entrelinhas que compõe essa doença e, a partir da LDL artificial, promover uma redução dos efeitos colaterais da quimioterapia, que tanto dificultam a terapia nutricional dos pacientes em tratamento. Para isso, o assunto foi abordado por meio de uma revisão bibliográfica, através da qual foram utilizados referenciais teóricos de livros e bases de dados Scielo de

1971 a 2008, em que foram coletadas as informações pertinentes ao tema que serviram de referência para comparação de dados.

## ■ 2. REFERENCIAL TEÓRICO

As células que compõem o corpo humano são formadas por três partes: a parte externa, denominada de membrana celular; o citoplasma, que constitui o corpo da célula; e o núcleo, em que estão presentes os cromossomos que, por sua vez, são formados por genes, que agem como arquivos, guardando e fornecendo instruções para a organização das estruturas, formas e atividades das células. São nos genes que estão guardadas todas as informações genéticas, em uma “memória química” o ácido desoxirribonucleico (DNA), as informações necessárias para o funcionamento da célula são passadas pelos cromossomos através do DNA<sup>4</sup>.

Uma célula normal pode sofrer mutação genética, que é quando ocorrem alterações no DNA do gene. Essa célula passa a receber informações erradas para suas atividades. Tais alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados protooncogenes, que, a princípio, não têm atividade em células normais, porém, quando ativados, os protooncogenes transformam-se em oncogenes, e se tornam responsáveis pela malignização (cancerização) das células normais<sup>4</sup>.

Assim sendo, o câncer se origina de uma única célula que sofreu mutação, multiplicou-se por mitoses e suas decorrentes foram acumulando outras mutações até gerarem uma célula cancerosa. Essa proliferação celular anormal é denominada de neoplasia<sup>5</sup>. As neoplasias atingem os vários sistemas celulares do corpo, e apresentam a capacidade de invadirem tecidos e órgãos, vizinhos ou distantes<sup>6</sup>.

A formação do câncer se dá através do processo de carcinogênese. Em geral, esse processo ocorre lentamente e pode levar vários anos para que uma célula cancerosa origine um tumor aparente. Esse processo passa por vários estágios para desenvolver o tumor, sendo estes<sup>7,8,9</sup>:

- Estágio de iniciação: primeiro estágio da carcinogênese, em que as células sofrem o efeito de um agente carcinogênico, que provoca modificações em alguns de seus genes. Nessa fase, as células já estão geneticamente alteradas, no entanto, ainda não é possível detectar um tumor clinicamente.
- Estágio de promoção: segundo estágio. As células que estão geneticamente alteradas sofrem o efeito dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. A célula modificada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para haver essa transformação, é necessário um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor, a suspensão desse contato pode interromper o processo nesse estágio.
- Estágio de progressão: último estágio. Ocorre a multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. O câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença.

Os fatores que promovem a iniciação ou progressão da carcinogênese são chamados de carcinógenos, como, por exemplo, o fumo, pois possui componentes que atuam nos três estágios da carcinogênese<sup>7,8,9</sup>

O câncer é classificado de acordo com o tipo de célula normal que o originou, e não de acordo com os tecidos para os quais se espalhou. Essas classificações podem ser denominadas de<sup>10</sup>:

**Carcinomas:** originam-se de células que revestem o corpo, incluindo a pele (ectodermais) e uma série de revestimentos internos (endodermais) (MURAD, 2000). Há, também, os carcinosarcomas, tumores geralmente de alta malignidade, derivados de dois tipos de tecidos embrionários; e os teratomas, derivados de três tipos de tecidos embrionários.

**Sarcomas:** originam-se de tecidos de suporte, tais como ossos, tecido gorduroso, músculo e tecido fibroso de reforço, encontrados na maior parte do corpo.

**Linfomas:** originam-se de células conhecidas como linfócitos, encontradas em todo o organismo, particularmente em glândulas linfáticas e sangue. São divididos de acordo com o tipo de célula afetada, podendo ser Hodgkin e não-Hodgkin.

**Leucemia:** origina-se das células da medula óssea, que produzem as células sanguíneas brancas. Na leucemia, ocorre um aumento na concentração de glóbulos brancos, causando problemas, nos quais, as células anormais não funcionam apropriadamente, além de restringirem o espaço da medula óssea para que novas células sejam produzidas.

**Mielomas:** malignidades nas células plasmáticas da medula óssea, que produzem os anticorpos.

**Tumores das células germinativas:** desenvolvem-se a partir de células dos testículos e/ou dos ovários, responsáveis pela produção de espermatozoides e óvulos.

**Melanomas:** originam-se das células da pele que produzem pigmento, os melanócitos.

**Gliomas:** originam-se a partir de células do tecido de suporte cerebral ou da medula espinhal. A metástase é rara.

**Neuroblastomas:** tumor geralmente pediátrico, derivado de células malignas embrionárias geradas de células neuronais primordiais, desde gânglios simpáticos até medula adrenal e outros pontos<sup>10</sup>.

Os métodos de tratamento para o câncer mais comuns são: cirurgia, radioterapia e quimioterapia<sup>11</sup>. Quando o tumor ainda não sofreu metástase os pacientes conseguem ser curados através de medidas locais, como cirurgia ou radioterapia. No entanto, esses casos representam apenas um terço da população afetada, nos demais casos, a neoplasia caracteriza-se pelo desenvolvimento precoce de micrometástases, indicando a necessidade de uma abordagem sistêmica, que pode ser efetuada, em cerca de 60-70% dos casos, com a quimioterapia<sup>10</sup>.

A administração dos compostos químicos, os quimioterápicos, associados às condutas terapêuticas, como cirurgias e radioterapias, podem bloquear a proliferação das células neoplásicas e curar o câncer e, por isso, são as opções mais utilizadas no tratamento da doença<sup>12</sup>.

Os quimioterápicos, de forma simplificada, podem ser classificados de acordo com sua atuação no ciclo celular. Os de ciclo-inespecífico atuam em todas as células, estejam elas em proliferação ou não; já os de ciclo-específico possuem afinidade com as células em multiplicação; e os de fase-específico atuam em fases determinadas do ciclo celular (fase S, fase G2, etc)<sup>13</sup>.

A quimioterapia pode ser realizada com um (monoquimioterapia) ou mais quimioterápicos (poliquimioterapia). A principal desvantagem no uso da monoquimioterapia está no desenvolvimento da resistência celular aos fármacos<sup>14, 15</sup>. Já a poliquimioterapia alcança resultados bem satisfatórios, pois, induz o máximo de morte celular e reduz os índices de resistência celular<sup>12</sup>.

Apesar dessas especificidades, os quimioterápicos apresentam baixo índice terapêutico, no sentido farmacológico, uma vez que as doses efetivas no tratamento do câncer se aproximam às doses tóxicas ao organismo<sup>13</sup>, já que são necessárias doses elevadas de medicamentos, o que gera altos níveis de efeitos colaterais indesejáveis e promove o grande confronto entre os benefícios e a toxicidade<sup>16, 17, 18</sup>.

Os efeitos colaterais estão relacionados com o tipo do quimioterápico, a via de administração, o intervalo entre as doses e o estado clínico do paciente<sup>13</sup>, em que os mais comuns são as náuseas, vômitos e diarreia, seguidos de alterações no paladar e olfato, estomatite, inflamações das mucosas e, até mesmo, anorexia. Todos esses fatores implicam em prejuízos para o estado nutricional do paciente e sua futura reestruturação<sup>19</sup>.

Para auxiliar no tratamento quimioterápico, vem sendo objeto de estudo a terapia seletiva, em que se utiliza veículos capazes de direcionar drogas anti-neoplásicas ao alvo<sup>20</sup>. Os diversos efeitos colaterais causados pelas drogas estimulam as pesquisas, a fim de buscar um veículo eficaz para entrega seletiva de fármacos aos tumores<sup>21</sup>.

Em meio aos veículos que podem ser utilizados com o propósito de direcionar as drogas anti-neoplásicas, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) vem sendo bastante explorada. Diversos estudos apontam que vários tipos de células neoplásicas possuem maior capturação de LDL, medida através da diminuição da LDL plasmática em pacientes com câncer e o aumento do número de receptores de LDL em células tumorais. Devido a esses aspectos, vem-se estudando a possibilidade de veicular drogas, através da LDL ou de substâncias que atuem similarmente a ela<sup>22</sup>.

A LDL é uma lipoproteína de baixa densidade, formada a partir da redução de componentes de caráter lipídico e proteico presentes na superfície das lipoproteínas de muito baixa densidade, as VLDL, que são produzidas no fígado<sup>22</sup>.

A LDL consiste em uma partícula esférica, com um núcleo apolar de ésteres de colesterol e resíduos de triglicerídeos, sustentados por uma única camada de fosfolípidios com proteínas incrustadas, como a apolipoproteína B-100 (apoB-100)<sup>23</sup>.

A apoB-100 constitui a parte proteica da LDL e é responsável por direcionar as partículas de LDL aos receptores específicos ou receptores de LDL, que estão na superfície das membranas<sup>24</sup>. A LDL é a principal carreadora de colesterol no plasma e, ao ser absorvida pelos receptores das células, é degradada em vesículas que se fundem em lisossomos<sup>25</sup>.

Quase todos os tecidos do organismo apresentam receptores para LDL em regiões formadas por vilosidades e revestidas por proteínas de sustentação chamadas clatrin. A LDL, ao encontrar os receptores, é absorvida e forma vesículas com o envoltório das clatrin. Assim, os lisossomos se fundem e formam endossomos, que tem seu pH reduzido, desliga o LDL do receptor e este retorna à superfície. O pH desidrata a parede das vesículas e os componentes lipídicos da mesma são liberados no citoplasma da célula<sup>26</sup>.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nas células neoplásicas, devido à rápida proliferação, há uma maior demanda por colesterol e fosfolípidios para a síntese das novas membranas celulares. Por isso, o número de receptores aumenta, consideravelmente, e os níveis de LDL plasmáticos reduzem, já que o LDL se desloca diretamente para os novos receptores das células em desenvolvimento<sup>27</sup>. Esse aumento no número de receptores não é específico, no entanto, já foi identificado em vários tipos de neoplasias<sup>28</sup>.

Observações em relação às alterações bioquímicas associam a redução do LDL plasmático com a evolução da doença neoplásica<sup>29, 30</sup> e a normalização dos índices após o tratamento e remissão da doença<sup>31, 32</sup>.

Com isso, surgiram diversos estudos, a fim de avaliar a possibilidade de se utilizar a LDL como agente direcionador de fármacos às células neoplásicas, baseando-se nas propriedades essenciais da partícula de LDL e de seu receptor e visando a utilizar a LDL como transportador de fármacos lipofílicos, que podem apresentar efeito citotóxico. A internalização do fármaco na LDL iria protegê-lo contra o ataque de biomoléculas plasmáticas e da água. Além disso, o fármaco incorporado na LDL teria maior concentração nas células neoplásicas, as quais apresentam aumento de expressão de receptores de LDL em relação às normais<sup>33, 34, 35</sup>.

Para realizar a aplicação de LDL, é necessário que sua obtenção venha de soro humano, porém, a alta complexidade que existe para se obter a LDL humana do soro em altas concentrações é um grande obstáculo para a utilização da mesma, assim como o risco de transmissão de doenças infecciosas e o alto custo<sup>36, 37</sup>.

Outro fator adverso é a perda da apoB-100, que ocorre em consequência da incorporação de um fármaco na partícula de LDL, diminuindo, assim, a capacidade de ligação aos receptores, além de poder alterar ou, até mesmo, quebrar a sua estrutura<sup>38</sup>.

Partindo desse princípio<sup>3</sup>, desenvolveram a nanoemulsão LDE com uma composição semelhante à fase lipídica da LDL, porém, isenta da parte protéica presente na LDL humana. Essa composição contém fosfolípidios (66%), éster de colesterol (33%) e triglicérides (1%).

Apesar da LDE não conter proteína em sua composição, ao ser injetada na circulação plasmática, entra em contato com as lipoproteínas naturais e adquire a apo E, que pode ser reconhecida pelo receptor da LDL. A apoE funciona como um mediador para que a LDE ligue-se ao receptor e seja captada pela célula<sup>39</sup>.

Um estudo realizado<sup>40</sup> mostrou que a apoE apresentou maior afinidade em ligar-se ao receptor do que a apoB-100 presente na lipoproteína natural. Evidências mostraram que a taxa de remoção plasmática de LDE se mostrou superior à da LDL em ratos, indicando que a LDE tem mais afinidade com os receptores de LDL do que a própria LDL natural.

A LDE, ao ser injetada em indivíduos normolipidêmicos e em portadores de hipercolesterolemia, demonstrou que compete com a LDL natural, pela captação celular, o que significa que ambas são removidas pelo mesmo receptor específico, demonstrando um potencial da nanoemulsão, para ser instrumento na investigação de dislipidemias<sup>41</sup>.

Com base nos estudos referentes à LDE<sup>42, 43</sup>, levantou-se a hipótese de que a LDE poderia substituir a LDL natural, como veículo para direcionar fármacos antineoplásicos para tecidos malignos, evitando que esses fármacos atingissem órgãos e tecidos normais. Os agentes antineoplásicos seriam incorporados à LDE e, em seguida, a nanoemulsão seria injetada na circulação, seria associada a apo E e se encaminharia, preferencialmente, aos receptores de LDL das células neoplásicas, ocorrendo, assim, o aumento da eficácia do tratamento quimioterápico e, ao mesmo tempo, a redução dos efeitos colaterais que tanto dificultam a reestruturação do paciente em tratamento.

As queixas mais comuns durante o tratamento quimioterápico são: vômitos e diarreia, que dificultam a absorção total e satisfatória dos nutrientes oferecidos pelos alimentos; náuseas; alterações no paladar, olfato; inflamações das mucosas, que modificam o sabor dos alimentos e os tornam inaceitáveis; além de estomatite e anorexia, que, também, comprometem o estado nutricional do paciente<sup>19</sup>.

A terapia nutricional é de extrema importância para manter o organismo do paciente preparado para a agressividade do tratamento e para a reestruturação do organismo pós-quimioterapia, por isso, a redução desses efeitos colaterais pode contribuir, de forma satisfatória, para a evolução desses pacientes, promovendo uma maior aceitação dos alimentos propostos<sup>19</sup>.

A fim de investigar essa possibilidade, foi realizado um estudo em pacientes com leucemia mielocítica aguda (LMA). Foi visto que a LDE foi removida com velocidade muito maior nos pacientes com LMA do que nos pacientes controles. No entanto, após os pacientes serem tratados com esquemas quimioterápicos convencionais e atingirem a completa remissão da doença, a remoção plasmática da LDE tornava-se mais lenta, normalizando-se aos poucos, mostrando que as células de LMA, com receptores em número muito maior, provocaram remoção acelerada da nanoemulsão e, após serem destruídas pela quimioterapia, a remoção era normalizada<sup>43</sup>.

Em seguida, foram realizados estudos, comprovando a captação e a concentração da LDE também em tumores sólidos<sup>44, 36</sup>, mostrando que, em pacientes com câncer de ovário e mama, a LDE se concentra mais nos tecidos neoplásicos. Em pacientes com câncer de ovário, por exemplo, a captação da LDE foi, em média, 10 vezes maior do que no tecido normal<sup>45</sup>. Já em pacientes com carcinoma de mama, a capturação tumoral foi 4,5 vezes, em média, maior do que a do tecido mamário normal<sup>44</sup>.

Ao ser confirmado que era possível direcionar um veículo feito artificialmente, para o tecido neoplásico, deu-se início a estudos, visando a realizar a incorporação da LDE a um quimioterápico de natureza lipofílica e de fácil obtenção no mercado farmacêutico, a carmustina. Foram realizados ensaios da associação de carmustina à LDE em cultura de células, em que ficou confirmado que a atividade citostática do fármaco era preservada e que a associação LDE-carmustina era captada pelas células por meio dos receptores de LDL. Logo após, foi verificada a biodistribuição e toxicidade de LDE-carmustina em ratos<sup>46</sup>.

A associação da LDE-carmustina não alterou a sua cinética plasmática, permanecendo, assim, o direcionamento da LDE para seus sítios de ligação específicos. Confirmado através da maior captação tecidual do complexo em células neoplásicas dos tumores de ovário e mama do que nas células do tecido normal. Esse estudo clínico-piloto demonstrou que altas doses do complexo não provocavam efeitos adversos, mas, sim, reduziam os efeitos

tóxicos da carmustina através da associação à LDE. Além da carmustina, a LDE foi utilizada como veículo para os quimioterápicos etoposídeo e paclitaxel<sup>46</sup>.

Foram realizados ensaios em camundongos, utilizando a associação do fármaco etoposídeo com a LDE (LDE-oleato de etoposídeo)<sup>47</sup>, observando sua estabilidade físico-química, toxicidade e atividade citotóxica. Os resultados mostraram uma associação estável, que preservou a atividade citostática do fármaco e apresentou baixa toxicidade em animais. Ensaios clínicos em pacientes com câncer de ovário<sup>48</sup> constataram que a captação do fármaco pelo tecido tumoral foi quatro vezes superior ao tecido ovariano contralateral normal.

A associação do LDE-paclitaxel também demonstrou estabilidade, bem como a preservação da atividade citotóxica e a redução da toxicidade do fármaco<sup>49</sup>. Em seguida, foi feita uma transformação de paclitaxel em derivado oleato, permitindo que a associação LDE-oleato de paclitaxel, aplicada em modelo animal de melanoma murinho, mostrasse estabilidade ainda maior, sem reduzir a ação citotóxica do fármaco. Após essa modificação, o fármaco apresentou uma toxicidade 12 vezes inferior à do fármaco comercialmente disponível<sup>50</sup>.

Por fim, verificou-se que a combinação das preparações LDE-oleato de paclitaxel e LDE-oleato de etoposídeo apresentou, em modelos experimentais de melanoma murino, o melhor regime terapêutico, com redução de efeitos tóxicos<sup>51</sup>.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de LDE se mostrou eficaz na leucemia mielocítica aguda, tumores sólidos de ovário e carcinoma de mama, uma vez que houve uma maior captação celular de LDE, devido ao aumento significativo que ocorre com os receptores. Ao incorporar a LDE a fármacos lipossolúveis, foi observada uma redução dos efeitos tóxicos do medicamento, mesmo em altas concentrações, o que facilita a dietoterapia dos pacientes em tratamento quimioterápico, geralmente prejudicada pela recusa dos alimentos, devido aos efeitos colaterais que podem gerar desde sensações desagradáveis, como náuseas e vômitos, a inflamações e modificações dos sentidos que auxiliam na aceitação dos alimentos, como o olfato e o paladar. A aceitação dos alimentos é essencial para a reestruturação do organismo fragilizado desses pacientes. Os estudos com animais também se mostraram satisfatórios, já que os animais não sofreram com a toxicidade. Desse modo, os resultados científicos obtidos reafirmam a eficácia da utilização da LDE como veículo essencial no direcionamento dos quimioterápicos, mantendo a estabilidade dos fármacos, aumentando a captação celular e reduzindo os efeitos colaterais, sendo, assim, uma esperança próxima para a saúde pública mundial no fortalecimento do combate ao câncer.

## 5. REFERÊNCIAS

<sup>1</sup>Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Nacional de Controle de Tabagismo – CONTAPP. Falando sobre câncer e seus fatores de risco”. Rio de Janeiro: 1996.

<sup>2</sup>Firestone RA. Low-density lipoprotein as a vehicle for targeting antitumor compounds to cancer cells. *Bioconj. Chem.* 1994;5:105-113.

<sup>3</sup>Maranhão RC, Teryac AM, Redgrave TG. Effects of cholesterol content on metabolism of protein-free emulsion models of lipoprotein. *Biochem Biophys Acta*. 1986; 875: 247–55.

<sup>4</sup>Instituto Nacional De Câncer (INCA). Normas e Recomendações do INCA. Prevenção e Controle de Câncer. *Ver. Bras. Cancerologia*. 2002; 48(3):317-332.

<sup>5</sup>Lopes AA, Oliveira AM, Prado CBC. Principais Genes que Participam da Formação de Tumores; *Revista de Biologia e Ciências da Terra, Campina Grande*, 2002; 2(002).

<sup>6</sup>Wyke JA. Vírus e câncer. In: Freanks LM, Teich N. *Introdução à biologia molecular do câncer*. São Paulo: Roca, 1990. p. 169-162.

<sup>7</sup>Spence RAJ, Honhston PG. In: *Oncology*. Jonhston, P. G. Oxford University Press: Oxfor, 2001. p. 1-14; 121-132.

<sup>8</sup>Brasil. Ministério da saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Nacional de Controle de Tabagismo – CONTAPP. *Falando sobre câncer e seus fatores de risco*. Rio de Janeiro, 1996.

<sup>9</sup>Murad AM, Katz A. *Oncologia: Bases Clínicas do Tratamento*. Rio de Janeiro: Guanabara; 2000. p. 41.

<sup>10</sup>Spence RJ, Honhston PG. In *Oncology*; Jonhston PG. ed; Oxford University Press: Oxford, 2001, p. 1-14, 121-132; Chabner BA, Longo DL. In: *Cancer chemotherapy and biotherapy*; 2a. ed., Lippincott-Raven: Filadélfia, 1996.

<sup>11</sup>Foye WO, Sengupta SK. In: *Principles of Medicinal Chemistry*; Foye WO, Lemke TL, Williams DA. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, p. 822-845.

<sup>12</sup>Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & practice of oncology*. 7 Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

<sup>13</sup>Azevedo DR, Barros MCM, Muller MC. *Psicooncologia e interdisciplinaridade: Uma experiência na educação a distância*. Porto Alegre: Edipurcs; 2004.

<sup>14</sup>Goodman. Gilman A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10. Ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill; 2001.

<sup>15</sup>Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química Nova*, 2005;28(1).

<sup>16</sup>Eckhardt S, Borden EC. *Terapias sistêmicas*. In: Hossfeld DK, Sherman CD, love RD, Bosch FX. (Org.) *Manual de Oncologia Clínica*. 6. Ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 1993.

<sup>17</sup>Chabner BA, Calabresi, P. In: Goodman. Gilman A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Rio de Janeiro: M Graw Will; 1995.

<sup>18</sup>Salmonm SE. In: Katzung BG. *Farmacologia Básica & Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.

<sup>19</sup>Cuppari L. *Guia de Nutrição: Nutrição clínica no adulto*. 2. ed. São Paulo: Manole; 2005.

- <sup>20</sup> Rothenberg ML, Carbone DP, Johnson DH. Improving the evaluation of new cancer treatments: challenges and opportunities. *Nat.Rev.Cancer*, 2003;3:303 – 309.
- <sup>21</sup> Van Berkel TJ et al. Lipoprotein receptors and atherogenic receptor mediated mechanisms. *Curr.Opin.Lipidol*. 1994;5:331-338.
- <sup>22</sup> Firestone RA. Low-density lipoprotein as a vehicle for targeting antitumor compounds to cancer cells. *Bioconjug. Chem*. 1994;5:105-113.
- <sup>23</sup> Eisenberg S. Plasma lipoprotein conversions: the origins of low-density and high-density lipoproteins. *Ann N Y Acad Sci*.1980; 348:30–47.
- <sup>24</sup> Brown MS, Goldstein JL. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science*. 1976 Jan;191(4223):150–4.
- <sup>25</sup> Goldstein JL, Brown MS, Anderson RG, Russell DW, Schneider WJ. Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. *Annu Rev Cell Biol*. 1985;1:1–39.
- <sup>26</sup> Goldstein JL, Anderson RG, Brown MS. Coated pits, coated vesicles and receptor-mediated endocytosis. *Nature*. 1979;279:679–85.
- <sup>27</sup> Ho YK, Smith GL, Brown MS, Goldstein JL. Low-density lipoprotein (LDL) receptor activity in human acute myelogenous leukemia cells. *Blood*. 1978;52:1099–14.
- <sup>28</sup> Henriksson P, Eriksson M, Ericsson S, Rudling M, Stege R, Berglund L, Angelin B. Hypocholesterolemia and increased elimination of low-density lipoproteins in metastatic cancer of prostate. *Lancet*. 1989;2:1178–80.
- <sup>29</sup> Iribarren C, Reed DM, Chen R, Yano K, Dwyer JH. Low serum cholesterol and mortality: Which is the cause and which is the effect. *Circulation*. 1995; 92:2396–2405.
- <sup>30</sup> Pekkanen J, Nissinen A, Vertanen B, Salonen JL, Punsar S, Karnoven MJ. Changes in serum cholesterol levels and mortality, a 30-follow-up, the finnish cohorts of the seven countries study. *Am J Epidemiol*. 1999;139:155–65.
- <sup>31</sup> Hungria TMV, Chiattoni CS, Barros JC, Latrilha MC, Pileggi F, Chamone D. AF, Maranhão RC. Plasma lipids and apolipoproteins in multiple myeloma patients. *Blood*. 1995;86:836.
- <sup>32</sup> Niendorf A, Nagete H, Gerding D, Meyer-Pannwn O, Gebbardi A. Increased LDL receptor mRNA expression in colon cancer is correlated with a rise in plasma cholesterol levels after curative surgery. *Int J Cancer*. 1995;61:461–4.
- <sup>33</sup> Rudling MJ, Collins VP, Peterson CO. Delivery of aclacinomycin A to human glioma cells in vitro by the low-density lipoprotein pathway. *Câncer Res*, 1989.
- <sup>34</sup> Lundberg B. Preparation of drug-low density lipoprotein complexes for delivery of antitumoral drugs via the low density lipoprotein pathway. *Câncer Res*, 1987.
- <sup>35</sup> Samadi-Baboli M, Favre G, Bernadou J, Berg D, Soula G. Comparative study of the incorporation of ellipticine-esters into low density lipoprotein (LDL) and selective cell uptake of drug—LDL complex via the LDL receptor pathway in vitro. *Biochem Pharmacol*, 1990.

- <sup>36</sup> Genta MLND. Farmacocinética e captação tecidual do peclitaxel associado à nano-emulsão (LDE) em pacientes com neoplasias malignas do trato genital feminino São Paulo. Dissertação [Mestrado em Medicina] – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2006.
- <sup>37</sup> Mendes S. Captação pelo carcinoma de mama e pelo linfonodo axilar de uma nanoe-mulsão lipídica administrada por injeção no tecido mamário locorregional. São Paulo; s.n; 2008. p 70.
- <sup>38</sup> Resen PC, Schiffelers RM, Versluis AJ, Bijstebosh MK, Van Kunjik-Meuwissen ME, Van Berkel TJ. Human recombinat apolipoprotein E-enriched liposomes can mimic low-density lipoprotein as carries for the site-specific delivery of antitumor agents. *Mol Pharmacol*, 1987.
- <sup>39</sup> Maranhão RC, Roland IA. Trasfer of phospholipids and cholesterol from triglyceride-rich emulsions to HDL in rats treated with alloxan, propylthiouracil or ethanol. *Brazilian J Med Biol Res.*,1993.
- <sup>40</sup> Hirata RD, Hirata MH, Mesquita CH, Cesar TB, Maranhão RC. Effects of apolipoprotein B-100 on the metabolism of lipid microemulsion model in rats. *Biochim Biophys Acta*, 1999.
- <sup>41</sup> Maranhão RC, Roland IA, Tofeletto O, Ramires JA, Gonçalves RP, Mesquita CH, Pileggi F. Plasma kinetic behavior in hyperlipidemic subjects of a lipidic microemulsion that binds to low density lipoprotein receptors. *Lipids*, 1997.
- <sup>42</sup> Maranhão RC, Garicochea B, Silva E, Llacer PD, Pileggi FJC, Chamone DAF. Increased plasma removal of microemulsion resembling the lipid phase of low-density lipoproteins (LDL) in patients with acute myeloid leukemia: a possible new strategy for treatment of the disease. *Brazilian K Med Biol Res.*, 1992.
- <sup>43</sup> Maranhão RC, Garicochea B, Silva E, Llacer PD, Cadena SMS, Coelho IJC, Meneghetti JC, Pileggi FJ, Chamone DA. Plasma kinetics and biodistribution of a lipid emulsion resembling low-density lipoprotein in patients with acute leukemia. *Câncer Res*, 1994.
- <sup>44</sup> Graziani SR. et al. Uptake of a cholesterol-rich emulsion by breast câncer. *Ginecol Oncol*, 2002.
- <sup>45</sup> Ades A, Carvalho JP, Graziani SR, Amancio RF, Souen JS, Pinotti JA, Maranhão RC. Uptake of a cholesterol-rich emulsion by neoplastic ovarian tissues. *Gynecol Oncol*, 2001.
- <sup>46</sup> Maranhão RC, Graziani SR, Yamaguchi N, Melo RF, Latrilha MC, Rodrigues DG, Couto RD, Schereier S, Buzaid AC. Association of carmustine with a lipid emulsion: In vitro, in vivo and preliminary studies in câncer patients. *Cancer Chem Pharmacol*, 2002.
- <sup>47</sup> Valduga CJ, Fernandes DC, Lo Prete AC, Azevedo CH, Rodrigues DG, Maranhão RC. Use of a cholesterol-rich microemulsion that binds to low-density lipoprotein receptors as vehicle for etoposide. *J. Pharm. And Pharmacol.* 2003;55(12):1615-1622.
- <sup>48</sup> Azevedo CH, Carvalho JP, Valduga CJ, Maranhão RC. Plasma kinetics and uptake by the tumor of a cholesterol-rich microemulsion (LDE) associated to atoposide oleate in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2005.

- <sup>49</sup> Rodrigues DG, Covalan CC, Coradi ST, Barboza R, Maranhão RC. Use of a cholesterol-rich emulsion that binds to low-density lipoprotein receptor as a vehicle for paclitaxel. *J Pharm Pharmacol*, 2002.
- <sup>50</sup> Rodrigues DG, Maria DA, Fernandes DC, Valduga CJ, Couto RD, Ibañez COM, Maranhão RC. Improvement of paclitaxel therapeutic index by derivatization and association to a cholesterol-rich microemulsion: In vitro and in vivo studies. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005.
- <sup>51</sup> Kretzer IF. Efeito da terapia antitumoral combinada LDE-oleato de paclitaxel e de LDE-oleato de estoposídeo em melanoma murino. São Paulo. Dissertação [Mestrado] – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.