

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO I E II DE FARMÁCIA**

IMPACTO DA OBESIDADE NA FARMACOCINÉTICA

JONAS PEREIRA MALLMANN

PORTO ALEGRE, JUNHO DE 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO I E II DE FARMÁCIA

IMPACTO DA OBESIDADE NA FARMACOCINÉTICA

**MONOGRAFIA PARA DISCIPLINAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO I
E II PARA OBTENÇÃO DE GRAU DE FARMACÊUTICO**

JONAS PEREIRA MALLMANN

Prof.^a Dr.^a Teresa Cristina Tavares Dalla Costa

Orientadora

PORTO ALEGRE, JUNHO DE 2012

RESUMO

A obesidade é definida como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que apresenta risco a saúde do indivíduo, e seus índices populacionais crescem a cada ano de maneira global. Trabalhos publicados anteriormente relatam diversas alterações fisiopatológicas que acompanham o aumento de peso, o que, do ponto de vista farmacocinético, poderia significar uma diferença no comportamento do fármaco frente ao organismo obeso. Sendo assim, este trabalho revisou a literatura em busca de dados que indicassem como e em que extensão estas alterações fisiológicas resultariam em mudanças farmacocinéticas, e se algum tipo de correção em função de medidas antropométricas poderia ser aplicada no ajuste de dose. Foram revisados 97 artigos e os fármacos descritos divididos em classes terapêuticas. Estudos descrevendo relatos de caso foram excluídos por descreverem o comportamento num único indivíduo, não comparando indivíduos obesos e não-obesos. Foi possível observar uma mudança nos parâmetros farmacocinéticos de diversos fármacos, embora um comportamento geral não possa ser traçado. Da mesma maneira, não há um consenso quanto às medidas de ajuste de dose, nem qual medida antropométrica adotar neste ajuste. Estudos posteriores aplicando os achados farmacocinéticos em situações clínicas associadas às comorbidades comuns na obesidade são necessários para avaliar o impacto destas alterações terapêuticas na evolução das doenças

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, pela vida, pelo amor, pelo incentivo e pelo investimento na minha formação profissional, pelo estímulo, e pelo exemplo profissional e ético.

Ao meu irmão Lucas, por ser um exemplo.

À minha irmã Ana, pelas indicações, pelas sugestões, por lembrar das limitações, pela preocupação, e por assumir algumas funções minhas na rotina de casa.

À Luiza, pelo amor, carinho e força. Por não me deixar desanimar, por não se deixar desanimar.

Aos amigos do Diretório Acadêmico da Faculdade de Farmácia, pela companhia nas lutas que ajudaram a forjar meu caráter e contribuíram para a construção do meu olhar crítico.

Aos amigos, por suportarem esta ausência necessária.

AGRADECIMENTO

À professora Teresa Dalla Costa, fundamental no processo de organização de tantas ideias para a construção deste trabalho, pela orientação, pelas horas de trabalho intensivo, pela disponibilidade, e também pelo exemplo de profissional da educação farmacêutica.

Aos colegas do grupo de farmacocinética da Faculdade de Farmácia, pelas palavras de incentivo e dicas de como iniciar o difícil trabalho de transformar ideias em palavras no papel.

Aos professores que, ao longo da caminhada dentro desta faculdade, não ensinaram apenas o conteúdo, transmitiram valores, inspiraram humanidade.

LISTA DE ABREVIACÕES

%PCI – percentual sobre peso ideal;

ASC_{plasma} – área sob a curva de concentração plasmática do fármaco;

ASC_{tecido} – área sob a curva de concentração tecidual do fármaco;

CL – depuração;

C_{máx} – pico de concentração plasmática;

C_{min} – vale de concentração plasmática;

IMC – índice de massa corporal;

N – número de indivíduos

OMS – Organização Mundial da Saúde;

PCA – peso corporal ajustado;

PCI – peso corporal ideal;

PMM – peso de massa magra;

PMM₂₀₀₅ – peso de massa magra “revisitado”;

PCT – peso corporal total;

SC – área de superfície corporal;

S_{CR} - nível sérico de creatinina

t_{1/2} – meia-vida;

t_{máx} – tempo para atingir a concentração plasmática máxima;

Vd – volume de distribuição;

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. METODOLOGIA.....	11
3. RESULTADOS	12
3.1 β -BLOQUEADORES	12
3.2 FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS	13
3.3 ANTIMICROBIANOS, ANTIFÚNGICOS E ANTIVIRAIS	14
3.4. ANESTÉSICOS	21
3.5. OUTROS FÁRMACOS QUE ATUAM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	25
3.6. AGENTES QUIMIOTERÁPICOS	26
3.7 AGENTES IMUNOSSUPRESSORES.....	28
3.8 AGENTES ANTICOAGULANTES	28
3.9 CONTRACEPTIVOS ORAIS	29
3.10. INSULINAS.....	30
3.11 OUTROS FÁRMACOS EM GERAL	31
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

Sobrepeso e obesidade são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que apresenta risco a saúde do indivíduo. Definindo-se pelo índice de massa corporal (IMC), calculado pela razão entre peso (em kg) e o quadrado da altura (em m²), considera-se pessoas acima do peso e obesas as que apresentam IMC maior que 25 kg/m² e 30 kg/m², respectivamente, enquanto indivíduos considerados normais apresentam valores de IMC entre 18,5 e 24,9. Os níveis de obesidade são definidos como classe I, ou sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m²), classe II (IMC entre 30 a 39,9 kg/m²) e classe III, ou obesidade mórbida (IMC maior que 40 kg/m²) (OMS, 2002, HANLEY, 2010).

Uma pesquisa do Ministério da Saúde de 2006 indica que 17% das mulheres brasileiras possui um IMC > 30 kg/m² e que 43% possui um IMC ≥ 25 kg/m². Para os homens, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2003) indicam que 13,5% são considerados obesos e 42,7%, acima do peso.

A condição de elevado IMC nos indivíduos é considerada pela OMS como fator de risco associado a diversas complicações, como doenças cardiovasculares, incluindo infarto, o líder mundial de mortes em 2008, diabetes, desordens musculoesqueléticas como osteoartrite e alguns tipos de câncer (OMS, 2002).

As possíveis diferenças fisiológicas entre obesos e não-obesos podem resultar em diferenças na distribuição e eliminação de fármacos (LEYKIN et al., 2011), fatores importantes a serem considerados na determinação da posologia adequada para o tratamento farmacológico. Diferenças nos parâmetros farmacocinéticos como *volume de distribuição* (Vd) e *depuração* (CL) podem alterar o efeito do fármaco no organismo do obeso, pois alterarão a exposição do organismo ao fármaco, seus níveis séricos e o tempo em que o fármaco encontra-se acima do limiar de concentração necessário para o efeito farmacológico, resultando em discrepâncias em relação à efetividade terapêutica (BLOUIN e WARREN, 1999).

Na obesidade, há um aumento no débito cardíaco¹ e as diferenças hemodinâmicas resultantes se tornam um fator a ser considerado na disposição dos fármacos nesses indivíduos, visto que o tecido adiposo recebe somente 5% do débito cardíaco, enquanto o tecido muscular e as vísceras recebem 22% e 73%, respectivamente (CHEYMOL 2000).

¹ VAUGHAN e CONAHAM, 1980 *apud* MARIK e VARON, 1998, p. 493

Apesar dos relatos de retardo no esvaziamento gástrico em obesos², estudos de hemodinâmica geralmente não evidenciam alterações na absorção oral de fármacos (CHEYMOL, 2000). Por outro lado, os obesos apresentam uma elevada depuração de creatinina (CL_{CR}) em relação a pacientes não-obesos³, sendo uma das possíveis explicações para essa alteração o aumento do número e tamanho dos néfrons⁴, podendo resultar em alteração na depuração de fármacos eliminados pela via renal. Em pacientes obesos com insuficiência renal, o CL_{CR} estimado por equações-padrão não correspondem aos valores de creatinina medidos⁵. Para pacientes obesos com insuficiência renal, ajuste de dose de fármacos excretados principalmente por esta via deve ser baseado na depuração de creatinina medida experimentalmente (MARIK e VARON, 1998).

Muitos fármacos ligam-se à albumina, que não está alterada na obesidade⁶, embora níveis séricos da glicoproteína α_1 -ácida possam estar elevados em obesos mórbidos⁷, o que poderia levar a uma diminuição no metabolismo hepático e também da distribuição para os tecidos, já que apenas a fração livre dos fármacos pode sofrer metabolização e atravessar membranas celulares por difusão (SCHARGEL e YU, 1993). Obesos também podem apresentar altos níveis séricos de triglicerídeos, ácidos graxos e colesterol, que podem inibir a ligação às proteínas plasmáticas⁸ causando o efeito contrário, ou seja, um aumento na taxa de metabolização, para fármacos considerados de baixa extração hepática.

Reações metabólicas de fase I (oxidação, redução e hidrólise) são dependentes da concentrações de seu substrato e normalmente estão aumentadas ou inalteradas em pacientes obesos, como demonstrou o estudo conduzido por O'shea e colaboradores⁹ que avaliou o efeito do jejum e obesidade na hidroxilação da clorzoxazona. Por outro lado, reações de fase II (glucuronidação, sulfatação, acetilação, metilação) nestes indivíduos encontram-se constantemente aumentadas¹⁰.

Green e Dufull (2004) indicam que normalmente os três métodos para avaliar a influência da obesidade na farmacocinética são: 1) comparação de estimativas de parâmetros entre população obesa e não-obesa; 2) regressão de parâmetros individuais contra uma medida antropométrica; ou 3) incorporação da medida antropométrica numa análise farmacocinética

² MADDIX et al., 1989, *apud* CASATI, 2005, p. 135

³ SALAZAR e CORCORAN, 1988, *apud* WURTZ et al., 1997, p. 114

⁴ BLOUIN et al., 1982, *apud* WURTZ et al., 1997, p. 114

⁵ SNIDER et al., 1995, *apud* MARIK e VARON, 1998, p. 495

⁶ BENEDEK et al., 1897, *apud* WURTZ et al., 1997, p. 113

⁷ VADIEI et al., 1990, *apud* WURTZ et al., 1997, p. 113

⁸ VASAN e LOPEZ-BERESTEIN, 1897, *apud* LEYKIN et al., 2011, p. 29

⁹ 1994 *apud* CHEYMOL, 2000, p. 219

¹⁰ BLOUIN e CHANDLER, 1992, *apud* WURTZ et al., 1997, p. 112

populacional. Essa terceira alternativa é mais recente, sendo que poucos trabalhos na literatura até o momento avaliaram a influência da obesidade através da abordagem farmacocinética populacional.

A incorporação de medidas antropométricas é a abordagem mais utilizada na literatura para o ajuste de doses de fármacos para obesos. Entre as medidas antropométricas mais utilizadas para corrigir o impacto da obesidade visando o ajuste posológico de fármacos pode-se citar: o IMC, o *peso corporal total* (PCT), o *peso corporal ideal* (PCI), o *percentual sobre peso ideal* (%PCI), o *peso corporal ajustado* (PCA), o *peso de massa magra* (PMM), e a *área de superfície corporal* (SC). Tanto PCI quanto %PCI, PCA e PMM apresentam cálculos variados, dependendo do autor (GREEN E DUFFULL, 2004).

O PCI é uma medida antropométrica baseada na altura e peso do indivíduo, que foi desenvolvida pela Metropolitan Life Insurance, empresa de seguro de vida de Nova Iorque, na tentativa de relacionar tamanho à morbidade e mortalidade. O PCI é calculado pela equação (GREEN e DUFFULL, 2004):

$$PCI(kg) = 45,4 + 0,89 \times (\text{altura em cm} - 152,4) + 4,5 \text{ (se mulher)}$$

O %PCI é utilizado para medir em que grau o indivíduo excede o peso corporal pré-estabelecido como ideal (PCI), definido pela razão percentual entre PCT e PCI. É utilizado por alguns autores para definir a obesidade em indivíduos (%PCI > 120%) (CHEYMOL, 2000).

O PMM é a estimativa matemática do peso corporal dos tecidos não-adiposos, metabolizadores (HANLEY, 2010), que deriva de outra medida antropométrica originalmente elaborada para definir a prevalência de obesidade no Reino Unido, com propósito de relacionar aumento de tamanho à tendência de morbidade e mortalidade (GREEN E DUFFULL, 2004). Comumente calculado por duas fórmulas distintas, a primeira descrita por Devine e colaboradores (1974)¹¹ e a segunda (PMM₂₀₀₅), baseada em medidas instrumentais¹²:

$$PMM(kg) = 1,1 \times PCT - 0,0128 \times PCI \times PCT \text{ (para homens)}$$

$$PMM(kg) = 1,07 \times PCT - 0,0148 \times PCI \times PCT \text{ (para mulheres)}$$

$$PMM_{2005}(kg) = \frac{(9270 \times PCT)}{(A + B \times PCI)}$$

sendo A e B 6680 e 216 para homens, respectivamente, e 8780 e 244 para mulheres, respectivamente.

¹¹DEVINE et al., 1974, *apud* GREEN e DUFFULL, 2004, p. 121

¹²JANMAHASATIAN, et al., 2005, *apud* HANLEY, 2010, p. 74

O PCA foi o primeiro parâmetro antropométrico desenvolvido especificamente para ajuste de dose para uso em estudo farmacocinético de aminoglicosídeos¹³, sendo calculado pela equação:

$$PCA (kg) = PCI + fc \times (PCT - PCI)$$

onde *fc* (fator de correção) é determinado pela extensão da distribuição do fármaco para o tecido adiposo excessivo calculado pela diferença entre PCT e PCI, cujo valor médio é 0,4. (GREEN e DUFFULL, 2004).

A SC determina a área corporal total de um indivíduo, levando em consideração peso e altura, expressando a extensão em que o fármaco poderia se distribuir. Para SC, fórmulas de Du Bois e Du Bois¹⁴ e também de Mosteller¹⁵ são comumente utilizadas (GREEN e DUFFULL, 2004):

$$SC(m^2) = PCT(kg)^{0,425} \times altura(cm)^{0,725} \times 0,007184^{13}$$

ou

$$SC(m^2) = \sqrt{\left(\frac{altura(cm) \times PCT(kg)}{3600}\right)^{14}}$$

Diante do exposto, considerando o aumento da incidência de obesidade na população brasileira, o objetivo do presente trabalho foi revisar a literatura sobre a influência da obesidade na farmacocinética e o impacto das alterações observadas na posologia dos fármacos.

¹³BAUER, L.A. et al., 1973, *apud* GREEN e DUFFULL, 2004, p. 123

¹⁴DU BOIS e DU BOIS, 1916, *apud* GREEN e DUFFUL, 2004, p. 122

¹⁵MOSTELLER, 1987, *apud* GREEN e DUFFULL, 2004, p. 122

2. METODOLOGIA

Para essa revisão foram analisados os artigos disponíveis na base de dados *ISI Web of Science* publicados até 31 de abril de 2012, obtidos cruzando-se as palavras chaves “pharmacokinetics” e “obesity”, sem limitação para idioma. Dos 654 artigos relacionados na busca, foram selecionados apenas os artigos cujo texto integral encontrava-se disponível no Portal de Periódicos da CAPES nas línguas inglesa e portuguesa, num total de 97 artigos. Desses, foram excluídos os artigos que tratavam apenas de relatos de casos clínicos, pois não representam estudos de comparação farmacocinética entre obesos e não-obesos, bem como artigos com resultados de pesquisa pré-clínica, resultando em 56 artigos.

Os resultados da revisão estão apresentados a seguir, classificados por classe terapêutica.

3. RESULTADOS

3.1 β -bloqueadores

Bowman e colaboradores (1986), em estudo com seis pacientes (3 obesos e 3 não-obesos), classificados de acordo com o IMC, que receberam **propranolol** por dose única intravenosa (10 mg em 10 min) ou oral (40 mg), demonstraram um aumento de quase duas vezes no Vd em pacientes obesos em relação a não-obesos: 339 ± 22 L vs 198 ± 8 L. Os autores indicaram também um aumento na meia-vida ($t_{1/2}$) em pacientes obesos ($5,0 \pm 0,1$ h vs $3,0 \pm 0,1$ h). Este aumento em $t_{1/2}$ foi relacionado à alteração na extensão de distribuição do fármaco, uma vez que a depuração (CL) manteve-se inalterada (780 ± 20 mL/min para ambos os grupos) e sem correlação com peso corporal. Após administração pela via oral, não houve mudança na cinética de absorção do propranolol e, embora a biodisponibilidade tenha sido maior em obesos, a diferença não foi estatisticamente significativa. Entre os obesos houve correlação entre a biodisponibilidade e o peso corporal, embora com grande variabilidade interindividual. Os autores, concluem que, quando administrado por via intravenosa, uma dose maior seja necessária para atingir concentrações plasmáticas desejadas devido ao Vd aumentado. Já para doses de manutenção, nenhuma alteração seria necessária, visto que o fármaco não sofre alteração em CL. Além disso, num regime de doses múltiplas orais, devido ao aumento da meia-vida do propranolol, seria possível um regime de apenas duas doses diárias, pois uma menor flutuação da concentração plasmática é esperada.

Cheyamol e colaboradores (1997) avaliaram a farmacocinética de três β -bloqueadores (**propranolol**, **nebivolol** e **labetalol**) em um grupo de 18 voluntários, sendo metade deles obesos, cada um recebendo dose única intravenosa de cada fármaco baseado em PCI ($0,108$ mg/kg para propranolol, $0,99$ mg/kg para labetalol e $0,073$ mg/kg para nebivolol), com períodos de *washout* de duas a três semanas.

Para o **propranolol**, não foram encontradas diferenças significativas no Vd, CL e $t_{1/2}$ em contraste com os resultados relatados por Bowman e colaboradores.

Para o **nebivolol**, o Vd total foi maior em obesos (898 ± 198 L vs 673 ± 202 L), mas quando corrigido para o peso corporal total, os valores ficaram semelhantes ($9,4 \pm 2,8$ L/kg PCT vs $11,2 \pm 3,4$ L/kg PCT em obesos e não-obesos, respectivamente). Assim como Vd, CL em obesos também apresentou valores aumentados ($71,6 \pm 17,4$ L/h vs $51,6 \pm 11,6$ L/h). Os autores descrevem que há uma correlação positiva, embora pouco significativa, entre Vd e % PCI ($r = 0,462$; $p = 0,05$).

Resultados para o **labetalol** indicam maior Vd em obesos ($367 \pm 84,1$ L vs $278,6 \pm 69,3$ L), sendo que CL, $t_{1/2}$ e Vd/PCI foram semelhantes nos dois grupos. Foi observada uma correlação positiva e significativa entre Vd e o percentual do peso corporal ideal (%PCI).

Com relação ao volume de distribuição, os autores concluem que os β -bloqueadores se difundem mais para a massa magra do que para o tecido adiposo, pois o Vd se encontra aumentado em obesos para dois dos três fármacos investigados e, após correção para o peso corporal total, o parâmetro mostram-se diminuído ou semelhante ao grupo controle.

Wójcicki e colaboradores (2003) estudaram a influência da obesidade associada à hiperlipidemia na farmacocinética do **propranolol** e **atenolol**. Os autores não encontraram diferença de concentração plasmática nos três grupos investigados após dose de 100 mg via oral de atenolol ou 80 mg via oral do propranolol, com intervalo de washout de duas semanas entre os tratamentos. O estudo contava com 18 indivíduos não-obesos, 9 obesos normolipêmicos e 16 obesos hiperlipêmicos. Foi observada uma tendência de aumento das concentrações plasmáticas para o propranolol nos dois grupos obesos e uma diminuição de concentração plasmática nos grupos obesos após dose de atenolol, provavelmente devido às características físico-químicas dos fármacos, pois propranolol é mais lipofílico que o atenolol. Os parâmetros relativos à eliminação estavam alterados para ambos os fármacos. Em função da administração dos fármacos apenas pela via oral, não foi possível avaliar Cl total por não se conhecer a extensão de absorção. Além disso, foi observada para o propranolol uma tendência à diminuição do Vd normatizado para o peso corporal total (Vd/PCT) tanto em obesos normo- como hiperlipêmicos. Apesar dessas alterações nos parâmetros farmacocinéticos, os autores relataram que nenhuma modificação nos resultados clínicos foi observada. Ambos os fármacos tiveram o mesmo efeito tanto nos indivíduos controle quanto nos obesos normo- e hiperlipêmicos.

3.2 Fármacos antiarrítmicos

Estudo de Fukushi e colaboradores (2009) avaliou a influência da obesidade nos níveis séricos de **amiodarona** oral utilizando dados séricos de concentração de vale de 23 pacientes. Os autores ressaltaram a importância da determinação da influência da obesidade pela natureza lipofílica dessa molécula. Dados coletados incluíam idade, gênero, peso, IMC, percentual de gordura corporal, dose diária do fármaco (DD) e concentração sérica de vale de amiodarona. Estimativas usando programas de modelagem indicaram os fatores e sua influência nas variações de CL e Vd dos pacientes, resultando nas seguintes equações:

$$CL_{(L/H)} = 0,16 \times PCT \times 0,56^{idade \geq 65} \times 0,78^{IMC \geq 25} \times DD^{0,51}$$

Sendo idade = 1 se ≥ 65 anos, do contrário valor 0 (zero); IMC = 1 se ≥ 25 kg/m², do contrário valor 0 (zero).

$$VD_{(L)} = 10,2 \times PCT$$

Através da equação estimada para CL é nítida a influencia negativa da obesidade no CL da amiodarona oral. Os autores, porém, não estipulam um regime terapêutico ideal para pacientes obesos, indicando apenas que obesidade e outros fatores metabólicos devem ser levados em consideração.

3.3 Antimicrobianos, Antifúngicos e Antivirais

Vance-Bryan e colaboradores (1993), utilizaram o teorema de Bayes para avaliar os parâmetros farmacocinéticos da **vancomicina** em 135 pacientes obesos, tendo 95 pacientes não-obesos como controle. O estudo definiu que o parâmetro farmacocinético mais influenciado pela obesidade foi o volume de distribuição, tendo tanto PCT quanto PMM como bons preditores. Um aumento de 10 kg no PCT aumentaria o volume de distribuição em 8,1 L, já um aumento de 10% em relação ao PMM resulta em um aumento de 5,4 L no Vd. A depuração do fármaco foi reduzida acompanhando um aumento do peso corporal total, embora este parâmetro seja menos afetado por alterações no peso corporal do que por alterações na depuração de creatinina.

Em 1998, Bauer e colaboradores avaliaram os parâmetros farmacocinéticos da **vancomicina** em obesos mórbidos (IMC > 40 kg/m²), em estudo com 24 obesos mórbidos e em comparação com 24 indivíduos não-obesos, pareados por faixa etária e gênero. Os autores determinaram que a depuração foi 2,5 vezes maior em obesos quando normalizados pelo PCI, mas semelhante quando corrigida pelo PCT. Encontraram também uma meia-vida menor em obesos devido ao aumento da depuração, sem alteração mensurável no volume de distribuição. Os autores sugerem, portanto, maiores doses e maior frequência de administração da vancomicina em obesos, que devem ter a dose corrigida para 30 mg/kg do PCT, considerando função renal normal.

Estudo publicado por Leong e colaboradores (2011), avaliou o impacto de medidas antropométricas para o cálculo da depuração da **vancomicina** em indivíduos com sobrepeso e obesos. De um modo geral, a depuração da vancomicina pode ser determinada a partir do CL_{CR} (CL_{vancomicina} = 0,9 x CL_{CR}). Na tentativa de prever a depuração da vancomicina em obesos Leong e colaboradores investigaram as propostas de equações alternativas de Leonard

e Boro (1994)¹⁶ e Rushing e Ambrose (2001)¹⁷, que incluem os parâmetros antropométricos na equação geral, com duas abordagens distintas:

$$CL_{\text{vancomicina}} = 0,9 \times CL_{CR}^a \times PESO^b \text{ }^{15}$$

e

$$CL_{\text{vancomicina}} = CL_{CR}^a \times (\text{o menor entre PCI e PCT}) \text{ }^{16}$$

onde **a** é o CL_{CR} determinado pela equação de Cockcroft-Gault, e **b** é o peso, que será substituído pelas medidas antropométricas PCT, PCI e PCA. A depuração de creatinina, segundo Cockcroft-Gault pode ser determinada como:

$$CL_{CR} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso} \times 0.85 (\text{se mulher})}{72 \times S_{CR}}$$

onde S_{CR} é o nível sérico de creatinina.

Após avaliação da correção entre os valores de depuração propostos pelas duas equações e os valores de $CL_{\text{vancomicina}}$ determinados experimentalmente, os autores concluíram que a melhor equação para determinar a depuração desse fármacos é a equação de Leonard e Boro (1994)¹³ modificada para PCA.

Hollenstein e colaboradores (2001) investigaram a penetração tecidual da quinolona **ciprofloxacino** em obesos usado à técnica de microdiálise e não encontraram diferença de penetração, tanto no tecido adiposo subcutâneo como no tecido muscular. Uma redução na razão área sob a curva - $ASC_{\text{tecido}}/ASC_{\text{plasma}}$ em obesos é explicada pela diferença histológica em termos de superfície capilar. Os autores concluíram que o ciprofloxacino deve ter sua dose ajustada com base no PCT para evitar o risco de obterem-se níveis subterapêuticos no tecido infectado.

Cook e colaboradores (2010) avaliaram a farmacocinética da dose 750 mg intravenosa da quinolona **levofloxacino** administrada a obesos hospitalizados ($n = 3$, $IMC_{\text{médio}} = 54,8$ kg/m^2) e obesos ambulatoriais ($n = 2$, $IMC_{\text{médio}} = 37,4$ kg/m^2). Apesar das comorbidades, nenhum apresentava insuficiência renal. De maneira geral, os autores encontraram resultados similares em obesos e não-obesos, através de dados da literatura, tendo os pacientes ambulatoriais elevado CL ($348,8 \pm 3,5$ mL/min) em comparação com obesos hospitalizados ($139,7 \pm 70,4$ mL/min) e não-obesos (186 ± 5 mL/min), e, portanto, diminuída ASC ($36,8 \pm 6,4$ mg/L/h vs $90,12 \pm 40,8$ mg/L/h vs $76,55 \pm 32,96$ mg/L/h para obesos ambulatoriais, obesos hospitalizados e não-obesos, respectivamente). Nos pacientes hospitalizados, os valores encontrados foram similares à população não-obesa. Ambos os grupos apresentaram grande

¹⁶ Leonard e Boro (1994) *apud* LEONG et al., 2011, p. 600

¹⁷ Rushing e Ambrose (2001) *apud* LEONG et al., 2011, p. 600

variabilidade devido ao número reduzido de indivíduos, indicando que mais estudos são necessários para comprovar se essas alterações de depuração em indivíduos obesos devem ser consideradas no ajuste de dose desse fármaco.

Em 2011, Kees e colaboradores avaliaram a disposição da quinolona **moxifloxacino** em obesos antes de procedimento cirúrgico bariátrico. Os 12 indivíduos obesos receberam 400 mg do fármaco via oral durante 3 dias e mais 400 mg intravenosa por infusão no dia da cirurgia. Coletas plasmáticas foram realizadas no momento da administração do dia 1 até 24 horas seguintes, e uma nova série foi coletada no quarto dia, antes da infusão, após término de infusão e até as 48 h seguintes. A depuração do fármaco em obesos foi determinada como sendo quase 20% mais baixa que o da população controle (dados de literatura), mas ainda dentro da faixa estipulada para indivíduos não-obesos, não apresentando alterações significativas. O Vd também não sofreu alterações, sendo semelhante nos obesos e controle, porém quase reduzido à metade quando corrigido para peso corporal total, embora esta alteração não tenha sido observada em todos os indivíduos. Comparativamente, o Vd mostrou melhor relação com o peso corporal ideal, peso de massa adiposa total (determinado instrumentalmente), e PMM_{2005} , embora estas medidas antropométricas não tenham tido melhores resultados do que um parâmetro mais simples, ou seja, altura. Os autores concluem, portanto, que a farmacocinética do moxifloxacino não é significativamente alterada na obesidade, não sendo necessário ajustes de dose.

Pai e colaboradores (2011) avaliaram as questões de ajuste de dose em obesos utilizando **aminoglicosídeos**. A posologia dos aminoglicosídeos é tipicamente baseada no peso corporal total, mas ainda é desconhecido qual o melhor fator antropométrico para correção de dose desses fármacos em extremos de IMC. Os autores realizaram estudo retrospectivo de dados coletados entre 1982 e 2003, num total de 2073 homens adultos investigados, sendo que 497 deles foram tratados com tobramicina e 1576 com gentamicina visando determinar qual o fator antropométrico mais adequado para estimar CL e Vd desses fármacos em pacientes independente do peso corporal.

Para estimativa de Vd foram investigados PCT, PMM e PCI. Para estimativa de CL foram investigados o PCT, o PMM e o PCI utilizando as equações de cálculo de taxa de filtração glomerular de Cockcroft-Gault (CL_{CR}), da *Modification of Diet in Renal Disease*¹⁸ (MDRD) e da *Chronic Kidney Disease-Epidemiology* (CKD-EPI) (WAGNER et al., 2012):

$$TFG_{MDRD} = 186 \times (S_{CR})^{-1,154} \times idade^{-0,203} (\times 0,742 \text{ se mulher}) (\times 1,210 \text{ se negro})$$

¹⁸ LEVEY et al., 2007 *apud* PAI et al., 2011, p. 4007

$$TFG_{CKD-EPI} = 141 \times (S_{CR}^{-1,154}) \times 0,993 \times (idade^{-0,203}) \times (1,018 \text{ se mulher})$$

As duas equações exibem resultados em mL/min/1,73 m², enquanto que a equação de Cockcroft-Gault exibe resultados em mL/min.

Os autores determinaram que, para estimativa do Vd dos aminoglicosídeos, o PMM₂₀₀₅ é o melhor índice. Para estimativa da depuração, a equação CKD-EPI é mais adequada. Com base nesses parâmetros estimados, a correção de doses deve ser feita visando manter as concentrações dentro dos valores preconizados de C_{máx} e C_{min} de cada fármaco.

Choi e colaboradores (2010), num estudo retrospectivo em 50 pacientes pediátricos obesos, avaliaram as causas de variação na concentração sérica do aminoglicosídeo **gentamicina** nesses pacientes. A avaliação se deu através da comparação de C_{máx} e C_{min} de pacientes obesos com os valores obtidos para pacientes não-obesos pareados por idade, gênero e indicação para o uso da gentamicina. Como os demais aminoglicosídeos, a gentamicina se distribui no espaço extracelular reduzido em comparação ao peso total dos obesos, o que indica que nestes indivíduos os níveis séricos poderiam facilmente se encontrar elevados. Embora as crianças obesas tenham recebido uma menor dose/kg (1,86 ± 0,43 mg/kg) em comparação com as crianças não-obesas (2,25 ± 0,41 mg/kg) os resultados mostraram maiores valores estimados de C_{máx} e C_{min} nos obesos. Valores de vale elevados indicam a possibilidade de nefrotoxicidade nos pacientes obesos. No entanto, o não desenvolvimento de episódios de nefrotoxicidade, apesar dos elevados valores de C_{min} observados, se atribuiu à limitação de dose máxima em 120 mg 8/8 h, de modo que alguns pacientes obesos mais velhos receberam dose/kg menores do que o inicialmente preconizado. O CL_{CR} não foi avaliado nesses pacientes, sendo que a melhora clínica foi utilizada para excluir a possibilidade de desenvolvimento de nefrotoxicidade. Com base nos resultados, os autores aconselham redução e individualização da dose de gentamicina em pacientes pediátricos obesos, embora não tenham determinado um fator de correção para cálculo de doses nesses pacientes, pois a composição fisiológica dos pacientes pediátricos varia drasticamente com a idade, além da razão PCT/PCI ser diferente quando comparado a adultos obesos.

Van Kralingen e colaboradores (2011) avaliaram a farmacocinética da **cefazolina** e sua ligação às proteínas plasmáticas em 20 obesos mórbidos. Os cálculos dos parâmetros farmacocinéticos por método não-compartimental foram realizados em amostras de plasma coletadas após até 4 horas após uma dose de intravenosa de 2 g do fármaco. Não foi observada correlação entre depuração e peso corporal total ou mesmo peso de massa magra, mas foi observada uma correlação negativa com idade. Por outro lado, o volume de

distribuição foi fortemente correlacionado com peso corporal total e em menor extensão com peso de massa magra, não sendo influenciado pela idade. Quanto à ligação às proteínas plasmáticas, não foram observadas mudanças em obesos mórbidos relacionados com dados da literatura para indivíduos normais. Os autores indicam que as concentrações livres teciduais esperadas, baseadas na concentração plasmática total e ligação a proteínas plasmáticas, seriam suficientemente acima da concentração inibitória mínima (CIM) estimada para a cepa local de *S. aureus*, sendo um bom preditor da eficiência deste fármaco na profilaxia.

Em estudo publicado por Rich e colaboradores (2012), foi realizado o doseamento de **cefepima** em 10 obesos mórbidos após administração de 2 g do fármaco por infusão de 30 min. Os indivíduos neste estudo, de acordo com resultados de outras cefalosporinas¹⁹, apresentaram aumento de volume de distribuição ($24,6 \pm 6,8$ L vs 16,6-19,3 L em indivíduos não-obesos) e diminuição da depuração ($9,1 \pm 2,6$ L/h vs 6,0 – 8,3 L/h em não-obesos), porém com concentrações plasmáticas e ASC semelhantes em indivíduos obesos e não-obesos. Os parâmetros farmacocinéticos calculados foram utilizados para estimar concentrações individuais em dois regimes de doses, 12/12 h e 8/8 h, visando determinar o tempo em que a concentração do fármaco se manteria acima de um intervalo de CIM de 0,065 a 164 µg/mL. Os autores concluíram que, para um $T > CIM$ (8 µg/mL, bacilos gram-negativos) superior a 60% seria necessário um regime de 2 g de cefepima cada 8 horas. O estudo, porém, fez avaliação de uma única dose, e estudos confirmando o regime sugerido em pacientes obesos mórbidos seriam indicados.

Chen e colaboradores, (2006) conduziram estudo para avaliar a farmacocinética e a farmacodinâmica do **ertapenem** em indivíduos normais, obesos e obesos mórbidos. Como outros β-lactâmicos, a eficácia do ertapenem é baseado no tempo em que as concentrações livres do fármaco ficam acima da CIM do microrganismo. Os autores encontraram uma elevação nos valores de Vd acompanhando um aumento do IMC, em relação aos indivíduos normais, de aproximadamente 40%, embora Vd corrigido para peso corporal total demonstre decréscimo com aumento do IMC, o que indica que o fármaco não se distribui igualmente para tecido adiposo e massa magra, também aumentada na obesidade. Contraditório, porém, é o resultado quanto à depuração: o estudo mostrou um decréscimo do CL com o aumento do IMC, tanto para valores absolutos quanto valores normalizados em função de peso corporal total e área superficial. Os autores esperavam um aumento do CL de ertapenem, visto que é excretado principalmente por filtração glomerular e, de acordo com a literatura, há um

¹⁹ SADER et al., 2005, *apud* RICH et al, 2012, p. 469

aumento na filtração glomerular em indivíduos obesos²⁰. Os autores também relatam uma menor exposição (ASC) ao fármaco conforme o aumento do IMC. Segundo os autores, a dose padrão de 1 g de ertapenem não é suficiente em nenhum dos grupos (tanto para não-obesos quanto para obesos em qualquer grau) para alcançar alvos farmacodinâmicos adequados, ou seja, 90% do tempo acima de CIM de 2 µg/mL para membros da família *Enterobacterae* e *Staphylococcus* spp. Os autores não sugerem, no entanto, como deveriam ser corrigidas as doses baseado em medidas antropométricas.

Em 2011, Pai e Lodise avaliaram a farmacocinética do **voriconazol** no *steady state* em 8 pacientes obesos, comparando os resultados a dados de não-obesos da literatura. Os autores determinaram os parâmetros farmacocinéticos em obesos para dois regimes distintos, (1) 400 mg duas vezes ao dia no dia 1 e mais 7 doses de 200 mg de 12/12 h nos próximos dias, e (2) 400 mg duas vezes ao dia no dia 1 e mais 7 doses 300 mg de 12/12 h próximos dias. A partir daí, compararam os dados farmacocinéticos obtidos com dados da literatura para indivíduos não-obesos submetidos a regimes semelhantes. Esses regimes foram utilizados, pois o voriconazol apresenta farmacocinética não-linear em adultos, sendo que para um aumento de 1,5 vezes na dose temos um aumento de 2,5 vezes na exposição ao fármaco em indivíduos não-obesos²¹. Os autores encontraram como resultados da comparação que, apesar da diferença de IMC entre os grupos, V_d/F e $C_{m\acute{a}x}$ foram similares quando comparados por regime terapêutico. Além disso, a média geométrica da ASC foi similar no regime de 600 mg diários pós 800 mg iniciais. A média geométrica de CL/F , entretanto, foi reduzida em aproximadamente 50% (valores médios de 13,4 L/h vs 20 L/h em obesos e não-obesos, respectivamente), resultando uma exposição 50% maior em obesos quando comparados à não-obesos, no regime de 400 mg diárias. Ao relacionar as medidas antropométricas (PCT, PCI, PMM) e exposição, todas mostraram pouca correlação, o que indica que outros fatores mais importantes na variação interindividual e entre grupos estão sendo negligenciados. Os autores indicam, portanto, que este fármaco não tenha sua dose ajustada em função do peso corporal total, especialmente em obesos, o que poderia levar à sobredose do fármaco.

Dvorchick e colaboradores (2005) avaliaram a farmacocinética da **daptomicina** em um estudo com seis indivíduos obesos (classe I e II, IMC entre 25 e 39,9 kg/m²), 7 obesos mórbidos (classe III, IMC > 40 kg/m²) e 12 não-obesos divididos em dois grupos controle, pareados por idade e sexo entre com os grupos de obesos, após dose única de 4 mg/kg de peso corporal total pela via intravenosa. O estudo demonstrou que em obesos – tanto moderados

²⁰ STOKHOLM et al., 1980, DAVIS et al.,1990, *apud* CHEN et al, 2006, p. 1225

²¹ PFIZER, Inc. 2010 *apud* PAI e LODISE, 2011, p. 2601

quanto mórbidos – a daptomicina possui valores aumentados de volume de distribuição (7,9 L em obesos classe I e II vs 6,35 L em não-obesos e 10,68 L em obesos mórbidos vs 6,74 L em não-obesos), aumento da depuração (855,8 mL/h em obesos classe I e II vs 723,8 mL/h e controles não-obesos; e 1015,83 mL/h em obesos mórbidos vs 696,41 mL/h em seus pares) e aumento de $C_{m\acute{a}x}$ (57,75 $\mu\text{g/mL}$ em obesos classe I e II vs 46,28 $\mu\text{g/mL}$ em seus pares; e 67 $\mu\text{g/mL}$ em mórbidos vs 53,22 $\mu\text{g/mL}$ em seus pares), resultando em aumento da exposição ao fármacos.

Em 2007, Pai e colaboradores avaliaram, em oito mulheres obesas e oito não-obesas, os parâmetros farmacocinéticos da **daptomicina** bem como o impacto das medidas antropométricas no cálculo de CL_{CR} , utilizando como medida alternativa para o cálculo de taxa de filtração glomerular o MDRD. Os indivíduos receberam dose de 4 mg/kg de peso corporal total. Os resultados demonstram uma tendência ao aumento do volume de distribuição e da depuração em obesos, bem como grande aumento nas concentrações plasmáticas e área abaixo da curva. Os valores de ASC e concentração plasmáticas elevados em obesos em comparação a não-obesos, mas semelhante quando normalizados para pelo corporal total, levaram os autores a concluir que a maior exposição e concentrações plasmáticas são oriundas não de alteração nos parâmetros farmacocinéticos Vd e CL, mas sim de uma maior dose total administrada aos obesos. Para estimativa de CL da daptomicina, os autores indicam o uso de peso corporal ideal na equação de CL_{CR} de Cockcroft-Gault ou ainda MDRD sejam mais adequados do que o uso de peso corporal total. Para estimativa do Vd, o peso corporal total apresenta melhor correlação. Para o ajuste de dose, portanto, os autores indicam a utilização de peso corporal total.

Em 2011, Thorne-Humphrey e colaboradores avaliaram a farmacocinética do **oseltamivir** (Tamiflu®) em obesos mórbidos. O estudo contava com dois objetivos distintos: (1) identificar a farmacocinética do oseltamivir em obesos mórbidos em comparação com não-obesos, e (2) determinar possíveis ajustes de dose. Dez indivíduos compunham o grupo não-obeso e 10 o grupo obeso. Para o primeiro dia, dose única de 75 mg foi administrada pela via oral e sua farmacocinética foi determinada nos dois grupos. A partir do dia 2º até o 7º dias (5 dias de tratamento), 75 mg do fármaco 12/12 h foram administrados pela via oral e, após esse período, a farmacocinética foi determinada novamente. Os autores encontraram $C_{m\acute{a}x,ss}$ média e $C_{12,ss}$ diminuída em obesos. ASC da dose única, assim como um terço da ASC da dose múltipla encontraram-se diminuídas nos obesos em relação aos indivíduos normais. Um aumento em CL/F em obesos foi observado, mas sem diferenças em relação aos não-obesos quando normalizado em função do peso corporal total, assim como Vd/F/peso total e $t_{m\acute{a}x}$. O

perfil do principal metabólito (oseltamivir carboxilato, que é ativo) foi estatisticamente semelhante entre obesos e não-obesos. Os autores concluíram que se as concentrações plasmáticas do fármaco foram reduzidas, mas as concentrações plasmáticas do metabólito foram semelhantes, não é devido a menor absorção do fármaco e sim a maior metabolização do mesmo após dose oral. Em suma, há menor exposição sistêmica ao oseltamivir em obesos, embora não haja diferença para seu metabólito, o que indica que uma correção de dose não é necessária para obesos, exceto em extremos de peso (> 250 kg) quando o peso corporal total é o melhor índice para a correção de doses dose.

3.4. Anestésicos

Em trabalho publicado em 2005, Casati e Putzu revisam a literatura sobre a influência da obesidade na farmacocinética dos anestésicos, observando os três fatores principais da anestesia geral atual: hipnose, relaxamento muscular e proteção da resposta simpática induzida por stress cirúrgico.

Com relação aos fármacos para hipnose, há trabalhos na literatura sobre barbitúricos, benzodiazepínicos e anestésicos inalatórios.

No trabalho de Jung e colaboradores²² (1982), foram encontrados aumento de volume de distribuição e meia-vida e diminuição de depuração em pacientes obesos tratados com **tiopental**. De acordo com os achados farmacocinéticos, obesos necessitaram de uma dose intravenosa significativamente menor de tiopental (3,9 mg/kg de peso corporal total) do que não-obesos (5,4 mg/kg de peso corporal total). Há pouca informação, porém, sobre os parâmetros farmacocinéticos do tiopental após infusão contínua em pacientes obesos. O estudo de Cloyd e colaboradores²³ (1979), avaliando a infusão de tiopental, observou a meia-vida aumentada devido ao aumento de volume de distribuição, permanecendo a depuração inalterada.

Servin e colaboradores²⁴ (1993) num estudo da farmacocinética do **propofol** em obesos, com 8 pacientes obesos e 10 pacientes não-obesos, observaram aumento do Vd e CL correlacionados com peso corporal total, resultando na mesma t_{1/2}, sem acúmulo de propofol ou alteração na duração de efeito, concluindo que a dose deva ser estimada em relação ao peso corporal total.

Hirota e colaboradores (1999), em estudo com 60 pacientes, quatro deles obesos sendo 1 mórbido, tentaram avaliar se o peso corporal total seria adequado para determinar a dose de

²² *apud* CASATI e PUTZU, 2005 p. 136

²³ *apud* CASATI e PUTZU, 2005, p. 138

²⁴ *apud* CASATI e PUTZU, 2005, p. 138

manutenção do **propofol**. Os autores indicam que, após infusão contínua, as concentrações plasmáticas deste fármaco podem ser dependentes de PCT. Os autores relatam acúmulo de propofol correlacionado com o peso corporal total, com possibilidade de anestesia profunda e efeitos cardíacos deletérios e relação adequada de concentração plasmática desejada e velocidade de infusão baseada em PMM_{2005} . Igarashi e colaboradores²⁵ (2002), em análise de dois casos pós-operatórios, sugerem que a velocidade de infusão seja baseada no peso corporal total, apesar das mesmas incertezas sobre efeitos deletérios de uma dose elevada de propofol.

Abernethy e Greenblatt²⁶ (1983, 1984, 1986, 1984) observaram que a meia-vida e o volume de distribuição, cruciais para o efeito dos **benzodiazepínicos**, são mais elevados em obesos, podendo-se observar volumes de distribuição até três vezes maior. A manutenção da depuração indica que a obesidade não altera a capacidade de metabolização pelo fígado. Sendo assim, os autores concluem que a dose de ataque deva ser aumentada ao menos proporcionalmente ao peso corporal total, sendo que a velocidade de infusão deve ser calculada baseando-se em PCI.

Para os anestésicos de inalação como **sevoflurano** e **desflurano**, ambos recomendados para o tratamento de obesos por seu perfil de rápida e mais consistente recuperação devido a menor lipofilia quando comparado a seus predecessores, Casati e Putzu²⁷ (1984) não encontraram alterações nos parâmetros farmacocinéticos quando administrados em obesos em comparação com não-obesos.

Lemmens e colaboradores (2008) avaliaram a cinética dos anestésicos inalantes **isoflurano** e **desflurano**. Para tal, 59 pacientes utilizaram isoflurano e 48 utilizaram desflurano. O perfil de IMC dos pacientes variou de 25 até 42 kg/m², caracterizando todos como obesos. Os autores concluíram que a quantidade de gordura corporal aumenta apenas de modo moderado a quantidade de fármaco absorvida por inalação, sendo o isoflurano mais afetado que o desflurano por ser mais lipossolúvel. Desse modo, o impacto da obesidade na farmacocinética desses fármacos é limitado pela perfusão do tecido adiposo. Apesar disso, nenhuma alteração no tempo para recobrar o estado de vigília foi determinada. Os autores concluem que é necessário manter a concentração alveolar constante devido a uma maior absorção relacionada ao aumento do IMC, particularmente em anestésicos mais lipossolúveis.

²⁵ *apud* CASATI e PUTZU, 2005 p. 138

²⁶ *apud* CASATI e PUTZU, 2005 p. 139

²⁷ *apud* CASATI e PUTZU, 2005, .p 139

Para os relaxantes musculares, que tem uma extensão de distribuição limitada no tecido adiposo em função de sua polaridade e hidrofília, há relatos para os bloqueadores musculares não-despolarizantes pancurônio e vecurônio, para os agentes curarizantes atracúrio e doxacúrio e para a succinilcolina.

Tsueda e colaboradores²⁸ (1978) relataram a necessidade de doses significativamente maiores para o **pancurônio**, para manter 90% da paralisia durante procedimento operatório em pacientes obesos, embora os autores não tenham explicitado a extensão do aumento de dose que seria necessário. Já para o **vecurônio**, Schwartz e colaboradores (1992) não encontraram diferença para os parâmetros farmacocinéticos quando comparados obesos e não obesos em relação ao peso corporal ideal, associando uma aumento da duração do efeito, em obesos, ao excesso de dose, quando calculada em relação ao peso corporal total. Isto levou os autores a sugerirem que a posologia desse fármacos seja baseada em PCI.

Varin e colaboradores²⁹ (1990) analisaram os parâmetros farmacocinéticos do **atracúrio** em obesos mórbidos em comparação com não-obesos, não encontrando diferença significativa para volume de distribuição, depuração e meia-vida, embora as concentrações plasmáticas tenham sido maior em obesos. Nenhuma diferença foi observada no tempo de recuperação para o bloqueio muscular nos pacientes obesos. Por sua vez Kirkegaard-Nielsen e colaboradores³⁰ (1996), indicaram que o peso corporal total tem correlação significativa com tempo de ação do atracúrio, sugerindo uma redução da dose de indução para relaxamento muscular para 0,23 mg/kg de peso total acima dos 70 kg, em vez da usual de 0,5 mg/kg que deve ser usada para o cálculo de dose até 70 kg. Para o **doxacúrio**, Fisher e colaboradores³¹ (1999) demonstraram uma redução da depuração em obesos de 1,1% para cada 1% de peso acima do peso corporal ideal bem como uma redução da sensibilidade da junção neuromuscular, de 0,4% para cada 1% acima do peso corporal ideal. De acordo com estes autores, a dose desse relaxante muscular para obesos deve ser calculada levando em consideração o peso corporal ideal.

Para a **succinilcolina**, que tem sua atividade de relaxamento muscular baseada nos níveis de atividade da pseudocolinesterase sanguínea e no volume de fluido extracelular, Bentley e colaboradores³² (1982) sugerem que a dose seja baseada em PCT, uma vez que a atividade da pseudocolinesterase encontra-se aumentada em obesos.

²⁸ *apud* CASATI E PUTZU, 2005, p. 140

²⁹ *apud* CASATI E PUTZU, 2005, p. 140

³⁰ *apud* CASATI E PUTZU, 2005, p. 140

³¹ *apud* CASATI E PUTZU, 2005, p. 140

³² *apud* CASATI E PUTZU, 2005, p. 140

Os opióides (**sufentanil**, **fentanila** e **remifentanil**), usados tanto na indução quanto na manutenção da anestesia para controlar a resposta simpática à intubação traqueal e o estresse cirúrgico também podem sofrer alterações farmacocinéticas com a obesidade.

Schwartz e colaboradores (1991) investigaram a farmacocinética do **sufentanil** em oito indivíduos obesos e oito não-obesos, classificados pelo percentual de peso acima do peso corporal ideal. Os resultados para o sufentanil em obesos, após dose de 4 µg/kg de peso corporal total via intravenosa *bolus*, demonstraram aumento do volume de distribuição para 547 ± 178 L em comparação com 346 ± 144 L em não-obesos, com consequente aumento na meia-vida de eliminação (208 ± 82 h em obesos e 135 ± 42 h para em não-obesos), sem alteração nos valores da depuração. Ao corrigir o volume de distribuição pelo PCI os autores obtiveram valores semelhantes ao observados para indivíduos não-obesos, indicando que o fármaco se distribui para o excesso de peso corporal (tecido adiposo) praticamente na mesma extensão que para a massa magra (tecido não adiposo) do indivíduo.

Em 2003, Slepchenko e colaboradores avaliaram, com os parâmetros farmacocinéticos obtido por Gepts e colaboradores³³ em pacientes não-obesos, os resultados do estudo de farmacocinética do **sufentanil** em 12 pacientes obesos durante cirurgia de gastroplastia. Os autores indicam que um modelo de 2 compartimentos com eliminação de 1ª ordem melhor descreve o comportamento de **sufentanil** do que o modelo de 3 compartimentos determinado previamente. No entanto, concluem que os parâmetros determinados no estudo prévio são adequados para estimar a velocidade de infusão do sufentanil em obesos. Atentam, no entanto, para o fato de que, com o aumento do IMC acima de 40 kg/m² as concentrações estimadas do fármaco podem estar acima da concentração real. Estes parâmetros, portanto, podem não ser adequados para obesos mórbidos.

Em 1998, Egan e colaboradores investigaram a influencia da obesidade na farmacocinética do **remifentanil** em grupo de 24 pacientes (12 obesos e 12 controles). A análise dos resultados indicou que farmacocinética do fármaco se correlaciona melhor com PMM do individuo do que com PCT, embora nenhuma correlação seja estatisticamente significativa. Os autores indicam no trabalho que o ajuste de dose baseado em PCT resultaria em concentrações elevadas em pacientes obesos. Pacientes obesos deveriam ter a dose ajustada para o peso corporal ideal, o que resultaria em infusões de doses de manutenção entre 0,2 – 1 µg/kg PCI/min, e doses de ataque de 0,25 – 1 µg/kg PCI. Neste estudo, no entanto,

³³ 1995 *apud* SLEPCHENKO, 2003, p. 66

não foi realizada a avaliação do efeito do fármaco, o que é especialmente importante no uso de anestésicos, devendo-se ter cuidado em relação às conclusões relatadas.

Em 2005, Shibutani e colaboradores avaliaram uma equação previamente desenvolvida pelo seu próprio grupo³⁴, chamada de *pharmacokinetic mass* (PKM) para doseamento de **fentanila** de acordo com o peso corporal total, com objetivo de encontrar um fator de correção que melhor adequasse valores séricos estimados com aqueles efetivamente dosados no plasma de pacientes obesos:

$$PKM(kg) = \frac{52}{1 + \left(\frac{[196,4 \times e^{-0,025PCT}] - 53,66}{100} \right)}$$

Os autores postularam que essa equação descreve matematicamente a porção de peso corporal total que efetivamente altera o CL de fentanila, demonstrando que há uma relação linear entre CL do fármaco e PKM. Através desta equação, aplicada a 70 pacientes (33 obesos e 37 controle) os autores sugerem, para analgesia pós-operatória, uma velocidade de infusão de 1,12 µg/h por unidade de PKM, independente do IMC do paciente.

Abernethy e colaboradores, em 1984, analisaram 66 pacientes, 35 obesos (14 homens e 11 mulheres) e 31 não-obesos (19 homens e 12 mulheres) em estudo com administração de **lidocaína** em dose única intravenosa, de 25 mg. Os autores observaram um aumento significativo na meia-vida de eliminação em pacientes obesos em relação aos não-obesos (2,69 ± 0,06 h vs 1,62 ± 0,02 h), o que foi atribuído ao aumento do volume de distribuição (325 ± 29 L vs 186 ± 12 L em obesos e não obesos, respectivamente), uma vez que não foi observada alteração na depuração. Ao corrigir o volume de distribuição pelo peso corporal, foi constatada a semelhança estatística entre os grupos, o que leva a crer que este fármaco se distribua para o excesso de tecido adiposo. Com base nesses resultados os autores indicam que a dose de ataque da lidocaína seja baseada em PCT sem, entretanto, necessidade de alteração da velocidade de infusão do fármaco.

3.5. Outros fármacos que atuam no sistema nervoso central

Cheymol e colaboradores (1995), num estudo com 10 indivíduos obesos e 10 não-obesos, testaram a farmacocinética do redutor de apetite **dexfenfluramina** após doses únicas tanto intravenosa (15,5 mg em infusão de 3 h) quanto via oral (25,9 de dexfenfluramina-base em cápsula). Observou-se uma depuração semelhante para os dois grupos, um aumento de volume de distribuição em obesos (969,7 ± 393,3 L vs 668,7 ± 139,6 L em não-obesos) e uma tendência de aumento da meia-vida, sem significância estatística. Os autores, no entanto, não

³⁴ 2004 *apud* SHIBUTANI, 2005, p. 377

observaram diferenças estatísticas no volume de distribuição dos grupos quando esse parâmetro foi corrigido para os respectivos %PCI. Os autores sugerem que o fármaco não se distribui mais extensamente para o tecido adiposo ou tecido magro, mas sim igualmente entre os dois tecidos, explicando desse modo o aumento no volume de distribuição. Com base nesses resultados, os autores sugerem dose de ataque baseada em PCT e dose de manutenção baseada em PCI. Como há correlação entre volume de distribuição e percentual do peso, deve-se ajustar a dose quando o paciente perde peso.

Unterecker e colaboradores, em 2011, em estudo retrospectivo, avaliaram o efeito da obesidade na farmacocinética dos antidepressivos **amitriptilina** (n = 171 pacientes), **clomipramina** (n = 64 pacientes), **doxepina** (n = 133 pacientes), **escitalopram** (n = 13 pacientes) e **venlafaxina** (n = 24 pacientes). As concentrações séricas foram calculadas para ng/mL/mg diária. Não foi obtida nenhuma diferença nos níveis séricos relacionados ao peso para nenhum dos fármacos investigados. O estudo, porém, utilizou apenas peso corporal, sem determinar a relação dos níveis séricos com outras medidas antropométricas, uma vez que essas informações não eram disponíveis, não sendo possível, portanto, determinar quantos pacientes seriam considerados obesos considerando índices como IMC, por exemplo.

3.6. Agentes Quimioterápicos

Hijya e colaboradores, em 2006, conduziram uma revisão dos estudos de leucemia linfoblástica aguda (LLA), buscando correlacionar o IMC e sua influência no tratamento pediátrico com quimioterápico. Indicam que CL normalizado para superfície corporal não era diferente nos quatro grupos investigados – abaixo do peso, peso normal, em risco de sobrepeso e sobrepeso – o que indica que o ajuste de dose de **teniposídeo**, **citarabina**, **mercaptopurina** e **metotrexato**, fármacos comumente usados no tratamento de LLA, podem ser baseados na área de superfície corporal.

Em 2008, Wright e colaboradores avaliaram a correlação entre IMC e sobrevida dos pacientes quando o ajuste de dose de **carboplatina** foi baseado na taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula de Jelliffe³⁵.

$$TFG_{(mL/min)} = 98 - \frac{0,8 \times (idade - 20)}{Creatinina\ Sérica}$$

O estudo, que contou com 194 indivíduos não obesos (Grupo I, controle), 122 com sobrepeso (Grupo II) e 71 obesos (grupo III). A dose média administrada para cada grupo foi de 840 mg (grupo I), 818 mg (grupo II) e 851 mg (grupo III). Baseado nessas doses, o grupo

³⁵ NAGAO et al., 2005, *apud* WRIGHT, 2008, p. 356

de indivíduos obesos apresentou menor toxicidade, mas também uma tendência a decréscimo da sobrevida. Os autores inferem que pacientes recebendo dose baseada em TFG calculada pela fórmula de Jelliffe que se encontram abaixo do nível terapêutico e que estudos futuros devem incorporar um fator de peso corporal no cálculo da dose de carboplatina.

Em 2009, Thompson e colaboradores avaliaram a influência da composição corporal na farmacocinética da **doxorubicina** em pacientes pediátricos. Foi observada uma redução do CL quando o índice de gordura corporal, medido instrumentalmente por raios-X, superava os 30% da massa corporal, sendo que 6 crianças foram classificadas nesse grupo. Foram definidas como sobrepeso as crianças que tiveram IMC acima de 85% do valor corrigido para sua idade, resultando em apenas dois indivíduos classificados como tal. Para estes não foi encontrada nenhuma diferença nos parâmetros farmacocinéticos em relação ao grupo controle. Para o metabólito principal da doxorubicina, o doxorubicinol, foi encontrada uma diminuição em ambos Vd ($1450 \pm 654 \text{ L/m}^2$ vs $802 \pm 503 \text{ L/m}^2$ em indivíduos com menos 30% e mais de 30% de gordura corporal, respectivamente) e CL ($64,8 \pm 35,1 \text{ L/h/m}^2$ vs $37,2 \pm 14,9 \text{ L/m}^2$ em indivíduos com menos 30% e mais de 30% de gordura corporal, respectivamente) quando o índice de gordura corporal superava os 30%, sendo que as duas crianças classificadas como sobrepeso pelo IMC estavam nesse grupo. Este dado é relevante, visto que o doxorubicinol está associado à cardiotoxicidade após administração da doxorubicina, e indica que o IMC não serve como fator único para avaliar alterações na farmacocinética do doxorubicinol em crianças.

Barpe e colaboradores (2009) avaliaram o ajuste de dose de doxorubicina em pacientes obesas com câncer de mama. Este estudo contava com três grupos distintos de pacientes, 3 mulheres em peso normal, 5 em sobrepeso e 2 obesas. Para os três grupos foi administrada uma dose de 60 mg/m^2 do fármaco em infusão de 40 min. Os autores determinaram ASC dos grupos de pacientes em sobrepeso e obesas diferentes do grupo de peso normal ($3406,6 \pm 8,2 \text{ ng/mL/h}$ vs $2622,1 \pm 3,4 \text{ ng/mL/h}$ vs $2433,1 \pm 2,9 \text{ ng/mL/h}$ para indivíduos normais, sobrepeso e obesos, respectivamente), sendo que os obesos e com sobrepeso não apresentaram diferença entre si. O $C_{\text{máx}}$ foi diferente apenas para grupo de sobrepeso em relação ao normal ($408,33 \pm 19,4 \text{ ng/mL}$ vs $636,66 \pm 19,4 \text{ ng/mL}$, respectivamente). As menores concentrações plasmáticas e a menor ASC no grupo de mulheres com sobrepeso resultou em menor índice de redução de tumor. Quando realizada simulação através de modelos computacionais com um ajuste de dose baseado em superfície corporal, peso e IMC, foi observada uma aproximação dos valores resultantes de ASC e $C_{\text{máx}}$ corrigidos para IMC de pacientes com sobrepeso e obesas em relação aos resultados obtidos

pelo grupo de não-obesas, o que indica que esse é o melhor fator (entre peso corporal total, área de superfície corporal e IMC) para o ajuste de dose da doxorubicina.

3.7 Agentes Imunossupressores

Bressler e colaboradores (2008) avaliaram se uma maior dose de **interferon α -peguilado** (PEG-INF) resultaria em maior exposição ao fármaco em obesos com hepatite C, compensando a baixa resposta de obesos ao tratamento de hepatite C (LAM, 97). Um total de 40 pacientes obesos foram divididos em dois grupos, de acordo com a dose administrada semanalmente: 180 μg (20 indivíduos) ou 270 μg (20 indivíduos). Como não foi observada diferença no CL do fármaco entre os dois grupos, os autores concluem que o aumento da dose do fármaco de 180 μg para 270 μg /semana é suficiente para elevar a exposição ao fármaco é consequência do aumento da dose. Não avaliam, porém, fatores de correção baseados em peso ou medidas antropométricas.

3.8 Agentes Anticoagulantes

Green e Duffull (2003), em um estudo com dados de 96 pacientes, 31 considerados sobrepeso e 33 considerados obesos, através do desenvolvimento de modelos populacionais, tentaram definir um regime de uso do anticoagulante **enoxaparina** para obesos e idosos. O objetivo do estudo foi estabelecer um regime de enoxaparina de modo a manter a concentração sanguínea de anti-Xa (biomarcador da atividade do fármaco) em até 850 UI/L tendo a ocorrência de edema como biomarcador da ocorrência de efeito adverso (hemorragia). Através dos modelos matemáticos desenvolvidos os autores propõem que a maioria dos pacientes atingiria concentrações entre 500 e 850 UI/L caso sigam um dos regimes de dose: pacientes com $< 90 \text{ kg}$ (> 50 anos) ou $> 120 \text{ kg}$ (< 50 anos) devem receber doses de 100 UI/kg (PCT) de 12/12 h; outros pacientes devem receber dose de 100 UI/kg (peso de massa magra) de 8/8 h. Segundo os próprios autores, uma das limitações deste estudo foi a estimativa do regime terapêutico baseada em PMM, que utiliza equação matemática estimada que, pela sua natureza, está sujeita a inconsistências que podem levar a erros de dosagem em obesos³⁶. No entanto, Bazinet e colaboradores (2005), em estudo envolvendo 214 pacientes dos quais 81 obesos, indicou que a atividade anti-Xa não varia em função de IMC e que uma alteração de até 10 kg/m^2 resultaria em uma variação de apenas 0,1UI/mL.

Rice e colaboradores (2007) avaliaram a influência da obesidade no tratamento da trombocitopenia com **argatrobana** através de estudo retrospectivo multicêntrico. Para um total de 83 pacientes, sendo 32 obesos, recebendo um amplo espectro de doses baseadas em

³⁶ GREEN e DUFFULL *apud* GREEN e DUFFULL, 2003, p. 102

peso corporal total (valores médios de 1,0 µg/kg de PCT/min na dose inicial e 1,2 µg/kg de PCT/min para dose de manutenção), os autores constataram que, além da dose inicial ser menor do que a preconizada pelo FDA³⁷, e não corrigida em função da obesidade pelos prescritores, alterações mínimas, se alguma, foram necessárias para manter a ação inibitória do fármaco. Estudos anteriores³⁸, porém, indicam que esteatose hepática poderia reduzir CL de argatrobana.

Em 2011, Vavalle e colaboradores testaram a farmacocinética do antiplaquetário **integrilina**, inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, através da comparação, em pacientes obesos mórbidos, de dois regimes baseados em medidas antropométricas *versus* o regime padrão por determinação sérica de uma amostra no *steady state*. 22 indivíduos receberam regime padrão (1) – ajuste por peso corporal total até limite de 121 kg; 23 indivíduos receberam o regime (2) – ajuste por peso corporal ilimitado, e; 22 indivíduos receberam o regime (3) – ajuste baseado no peso corporal ideal. As doses compreendiam administração *bolus* de 180 µg/kg mais infusão de 2 µg/kg. Os autores citam que a integrilina não se distribui no tecido adiposo, o que levaria a pensar que dose baseada em peso corporal total em obesos resultaria em sobredose. Os grupos do regime (1) e (2), porém, atingiram o nível terapêutico de 1600 ng/mL, sendo o grupo do regime (2) com a maior taxa de indivíduos a atingir este nível. O ajuste de dose baseado no peso corporal ideal também refletiu aumento dos níveis séricos conforme aumento de IMC, embora os indivíduos neste grupo tenham falhado em atingir os níveis terapêuticos propostos. Os autores concluíram, portanto, que aumento das concentrações plasmáticas está associada ao aumento da dose, e que, apesar da dose corrigida por peso corporal total não limitado ter atingido níveis terapêuticos em um maior número de indivíduos, é provável o aumento do risco de toxicidade associada à sobredose. Este estudo não detectou, na coleta de informações de seus pacientes, dados sobre comorbidades, características basais ou medicamentos concomitantes, o que poderia alterar o resultado caso alguns destes fatores tenha influência na eficácia do fármaco testado.

3.9 Contraceptivos Orais

Edelman e colaboradores (2007) avaliaram a influência da obesidade na disposição de medicamento contraceptivo oral num estudo com 20 pacientes, 10 em cada grupo (obesas e não-obesas), recebendo um contraceptivo oral – uma associação de 20 µg de etinilestradiol + 100 µg de levonorgestrel. Os autores encontraram uma tendência para aumento de $t_{1/2}$ e V_d para levonorgestrel em obesas, assim como um tempo para *steady state* (t_{ss}) duas vezes maior.

³⁷ WARKETIN et al, 2004; LEWIS et al., 2001, 2003, *apud* RICE, 2007, p. 1033

³⁸ SWAN et al., 2000; LEVINE et al., 2006, *apud* RICE, 2007, p. 1032

Apesar de uma concentração de levonorgestrel levemente menor, nenhuma outra diferença estatística foi observada no estudo. Os autores indicam que o aumento do t_{ss} poderia resultar em um maior risco de ovulação em pacientes obesas.

Uma republicação pelos mesmos autores (EDELMAN et al., 2009) reconfirmou os achados e adicionou um novo resultado. Os autores sugerem, baseado nos resultados, que 21 dias de exposição ao etinilestradiol poderiam reduzir a depuração do levonorgestrel por interação na rota metabólica. No mesmo ano, Trussel e colaboradores (2009), numa avaliação de estudos já publicados, levantaram questionamentos quanto aos achados de Edelman e colaboradores em 2007, baseados no fato de que a obtenção dos parâmetros antropométricos, adesão ao esquema terapêutico dos contraceptivos orais e incidência ou não de gravidez (levada ou não à termo) não foram obtidos de maneira direta (através de medidas e exames) pelos organizadores, mas sim informado pelas mulheres participantes do estudo, o que poderia ser uma fonte de dados adulterada.

Westhoff e colaboradores (2010), utilizando contraceptivos orais compostos por 30 µg de etinilestradiol + 150µg de levonorgestrel, avaliaram os parâmetros farmacocinéticos dos fármacos dessa associação. Assim como Trussel e colaboradores (2009), os autores questionaram os métodos de obtenção de dados dos estudos anteriores do grupo de Edelman. Este estudo contou com a participação de 13 mulheres não-obesas e 15 obesas, submetidas a exames ultrassonográficos para avaliação folicular. Coletas sanguíneas foram realizadas durante os exames de ultrassonografia, após dois ou três ciclos do medicamento. Como resultado, foi encontrada uma diminuição em ASC, $C_{máx}$ e $t_{máx}$ de etinilestradiol, assim como aumento de $t_{1/2}$ para levonorgestrel em mulheres obesas. O ajuste de dose tanto o peso corporal total, percentual de gordura corporal e gordura corporal total por IMC não alteraram os resultados para ASC e $C_{máx}$. De fato, níveis séricos hormonais são mais baixos em obesas, mas esta diferença não influencia na efetividade do contraceptivo oral testado. Foi observada, também, uma atividade folicular ligeiramente maior em obesas, mas esta relação não foi significativa.

3.10. Insulinas

Barnett (2006) realizou uma revisão de outros estudos sobre insulinas de ação rápida e indivíduos obesos.

Um estudo realizado por Clauson e Linde³⁹, comparou os tempos de absorção da **insulina-aspart** em diferentes sítios de administração. Embora os parâmetros

³⁹ 1995, *apud* BARNETT, 2006 p. 391

farmacocinéticos não tenham sido avaliados, a diferença entre tempo de absorção dos sítios abdominais e femorais em não-obesos sugere que a cinética da insulina-aspart pode ser afetada pela espessura da camada adiposa no sítio de injeção. Holmes e colaboradores (2005) avaliaram os efeitos de insulina-aspart em obesos. Os autores encontraram aumento do IMC relacionado com aumento de $t_{1/2}$ causado por diminuição de CL/peso corporal total, resultando em aumento da exposição dos indivíduos à formulação. Atentaram, porém, para o fato de que a variação causada pelas medidas antropométricas (PCT, IMC) causaram menos impacto que as variações entre indivíduos, não resultando em alterações relevantes na farmacocinética do fármaco.

Um resumo publicado por Frick e colaboradores⁴⁰ trata da influencia da espessura da camada adiposa nos parâmetros farmacocinéticos e dinâmicos da **insulina glulisina**. O estudo foi baseado na avaliação de 18 indivíduos obesos saudáveis, num modelo randomizado duplo-cego, onde os indivíduos – separados em três grupos distintos – receberam as insulinas lispro, insulina glulisina e insulina regular humana. Foi demonstrado que a lispro e a glulisina possuíam uma cinética mais rápida e mais curta que a regular humana, baseado em uma maior ASC e $C_{máx}$, aliado a um menor $t_{máx}$. Estes resultados, porém, não foram correlacionados com as medidas antropométricas, como IMC, por exemplo, indicando que este perfil cinético poderia manter-se independente do grau de obesidade do paciente.

3.11 Outros fármacos em geral

Viriayudhakorn e colaboradores, em 2000, num estudo com nove obesos e 8 indivíduos controles, encontraram uma redução no pico de concentração plasmática após dose oral de **quinina** que, segundo os autores, pode ser devida a um aumento de volume de distribuição, pois a depuração não se alterou. Como uma dose intravenosa não foi investigada nesse trabalho, não foi possível determinar a depuração total. Os autores sugerem que a dose de ataque da quinina seja baseada em PCT e que a dose de manutenção seja baseada em PCI.

Stern (2011) comparou a farmacocinética do **ácido fólico** em mulheres em idade reprodutiva (12 obesas e 12 não-obesas, todas saudáveis e não gestantes), após administração oral às voluntárias obesas da mesma relação de dose/kg determinada para a voluntária normal a ela pareada. Desse modo, as doses administradas variaram de 0,0153 à 0,0917 mg/kg ou de 1,1 à 12,5 mg. Os resultados mostraram um aumento na exposição ao fármaco em obesas (1482,3 nmol·h/L vs 981,2 nmol·h/L em normais). A correlação de ASC com dose/PCT mostrou-se menor que a correlação ASC por dose/PMM₂₀₀₅, indicando que o ácido fólico se

⁴⁰ 2004, *apud* BARNETT, 2006, p. 392

distribui pouco no tecido adiposo. Sendo assim, PMM_{2005} foi considerado a melhor medida antropométrica para escolha de dose para esse fármaco

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estimativas da OMS (2005) indicam que a parcela da população brasileira obesa estimada para 2015 é de 63%, sendo que para os Estados Unidos esse percentual chega da 82%. Apesar disso, agências regulatórias de medicamentos como FDA, ainda não reconhecem obesos como uma população especial, o que significa que em ensaios clínicos estes indivíduos são frequentemente excluídos. Apesar desta exclusão, fármacos continuam sendo utilizados em pacientes obesos sem a devida avaliação da eficácia e segurança nessa parcela da população (PAI E LODISE, 2011).

Alterações causadas pela obesidade nos parâmetros farmacocinéticos são refletidas de maneiras diferentes nas diversas classes terapêuticas, não sendo possível estabelecer regras gerais de previsão da sua influência. Para determinadas classes de medicamentos, como antimicrobianos do tipo aminoglicosídeo ou quinolona, que apresentam semelhanças estruturais a generalização da influência da obesidade no perfil farmacocinético é mais fácil, embora mesmo entre esses fármacos o impacto destas alterações seja de grau diferente para cada molécula. De acordo com a literatura, nem mesmo um indicador de lipofilia como logP seria adequado para estimar os possíveis impactos da obesidade na farmacocinética (CHEYMOL, 2000).

Com respeito à relação entre os parâmetros farmacocinéticos como Vd, CL, $t_{1/2}$ e ASC, que indicam exposição do organismo aos fármacos, e os índices antropométrico também não há homogeneidade, pois não existe um único ou melhor índice que permita a previsão da influência da obesidade sobre todos os parâmetros cinéticos, considerando a peculiaridade da disposição de cada fármaco e suas respectivas afinidades aos diferentes tecidos. O IMC, por exemplo, não define a composição corporal, podendo o mesmo valor de IMC refletir diferentes graus de adiposidade, o que poderia alterar a velocidade de distribuição tecidual para fármacos lipofílicos (WEISS, 2007). A Área de superfície corporal, assim como IMC, leva em consideração apenas altura e peso do indivíduo, sendo muito utilizado em oncologia. No entanto, um limite arbitrário de 2 m² é geralmente imposto para evitar exposição excessiva do organismo aos quimioterápicos (GREEN e DUFFULL, 2004). O peso corporal ideal é um derivado da SC e IMC, incorporando diferença de gênero negligenciada nas outras duas medidas, embora pacientes de mesmo sexo e altura sejam, em última análise, considerados iguais. O peso corporal ajustado incorpora uma fração (fator de correção) do peso excessivo ao peso corporal ideal, levando consideração o percentual de massa magra existente neste peso excessivo, sendo frequentemente adotada no ajuste de dose de fármacos como

aminoglicosídeos, mas não se adequando ao ajuste de outras classes terapêuticas. O peso de massa magra é um descritor de peso praticamente isento de massa adiposa, correspondendo aos tecidos metabolizadores do corpo humano⁴¹, que não pode ser utilizado para fármacos mais lipofílicos, sendo, desse modo, impreciso nos extremos de obesidade, pois atinge, em sua versão mais antiga¹⁰, um limite onde o peso corporal total começa a influenciar negativamente indicando doses menores para indivíduos com maior peso. Esse problema foi corrigido na equação apresentada por Janmahasatian (PMM₂₀₀₅), baseando-se na bioimpedância (HANLEY, 2011), que no entanto, ainda não tornou esse índice universal. Além disso, não há consenso na literatura sobre qual variação de equação de determinada medida antropométrica utilizar, como área de superfície corporal, que pode ser determinada pela equação de Du Bois e Du Bois¹³ ou pela equação de Mosteller¹⁴, ou ainda o peso de massa magra, que pode ser calculado pela equação de Devine¹⁰ ou pela equação de Janmahasatian¹¹. Também, as equações das medidas antropométricas são apresentadas no sistema métrico ou sistema imperial (inglês) (GREEN e DUFFULL, 2004), dificultando ainda mais a sua utilização.

Para definir o impacto das alterações causadas pela obesidade nos regimes terapêuticos dos fármacos utilizados para tratar determinado quadro clínico e acompanhar a evolução do paciente, é necessário também associar os resultados dos estudos farmacocinéticos à influência das comorbidades comuns aos obesos, como a insuficiência renal e hepática e os problemas cardiovasculares. Nesse sentido, raros estudos na literatura avaliaram o impacto da hiperlipidemia na farmacocinética, como o estudo conduzido por Wójcicki e colaboradores (2003) que avaliou fármacos β -bloqueadores, ou as alterações enzimáticas da CYP450 devido à obesidade, que poderiam influenciar na eliminação de fármacos.

Em conclusão, essa revisão permitiu mostrar que, seja pela diferença no volume no qual o fármaco se distribui no organismo, na velocidade de depuração, ou na extensão de exposição do organismo ao fármaco, a obesidade é um fator a ser considerado na determinação da posologia, visto que as alterações relatadas ao longo desta revisão estão intimamente ligadas ao sucesso do regime terapêutico empregado em pacientes obesos, e também ao risco de episódios de toxicidade relacionada ao medicamento. Pode-se também concluir que, como não há possibilidade de prever de modo adequado a influência da obesidade na farmacocinética, esses indivíduos devem ser considerados como um grupo

⁴¹ ROUBENOFF e KEHAYIAS, 1991, *apud* STERN, 2011, p. 338

especial e estudos devem ser conduzidos visando conhecer a farmacocinética de cada fármaco de modo individual, visando determinar o modo mais adequado de ajustar a dose nesse pacientes.

REFERÊNCIAS

- ABERNETHY, D. R; GREENBLATT, D. J. Lidocaine disposition in obesity. **American Journal of Cardiology**, v. 53, p. 1183-1186, 1984.
- BARNETT, A. H. How well do rapid-acting insulin work in obese individuals? **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 8, p. 388-395, 2006.
- BARPE, D. R. Ajuste de dose da doxorubicina em mulheres com câncer de mama. TESE DE MESTRADO, Porto Alegre, 2009.
- BAUER, L. A. et al. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 54, p. 621-325, 1998.
- BAZINET, A. et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. **Thrombosis Research**, v. 116, p. 41-50, 2005.
- BLOUIN, R. A.; WARREN, G. W. Pharmacokinetic considerations in obesity. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 1, 1999.
- BOWMAN, S. L. et al. A comparison of the pharmacokinetics of propranolol in obese and normal volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 21, p.529-532,1986.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Pesquisa nacional de demografia e saúde da mulher e da criança – PNDS 2006: Relatório Final. Brasília, 2008. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/pnds/img/relatorio_final_pnds2006.pdf>
- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003: Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Índices de Preços. 2003. Disponível em <<https://apps.who.int/infobase/Indicators.aspx>> Referência de pesquisa 102271a1
- BRESSLER, B. et al. Pharmacokinetics and response of obese patients with chronic hepatitis C treated with different doses of PEG-IFN α -2a (40KD). **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 3, p. 280-287, 2008.
- CASATI, A.; PUTZU, M. Anesthesia in the obese patient – pharmacokinetic considerations. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 17, p. 134-145, 2005.
- CHEN, M. et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 4, p. 1222-1227, 2006.
- CHEYMOL, G. Effects of obesity on pharmacokinetics – implications for drug therapy. **Clinical pharmacokinetics**, v. 39, n. 3, p. 215-231, 2000.
- CHEYMOL, G. et al. Pharmacokinetics of β -adrenoreceptor blockers in obese and normal volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 43, p. 563-570, 1997.
- CHEYMOL, G. et al. The pharmacokinetics of dexfenfluramine in obese and non-obese subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 39, p. 684-687, 1995.
- CHOI, J. J. et al. Altered gentamicin serum concentrations in obese pediatric patients. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v.30, n. 4, 2011.
- COOK, A. M. et al. Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin administered at 750 milligrams in obese adults. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 7, p. 3240-3243

- EDELMAN, A. B. et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity – a mechanism for contraceptive failure? **63rd Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine**, Washington, Outubro, 2007.
- EDELMAN, A. B. et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity. **Contraception**, v. 80, n 2, p. 119-127, 2009.
- EGAN, T. D. et al. Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. **Anesthesiology**, v. 89, p. 562-73, 1998.
- FUKUCHI, H. et al. Effect of Obesity on serum amiodarone concentration in Japanese patients: population pharmacokinetic investigation by multiple trough screen analysis. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 34, p. 329-336, 2009.
- GREEN, B.; DUFFULL, S. B. Development of a dosing strategy for enoxaparin in obese patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, p. 96-103, 2003.
- GREEN, B.; DUFFULL, S. B. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? **British Journal of Pharmacology**, v. 52, n. 8, p 119-133, 2004.
- HANLEY, M. J. et al. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. **Clinical pharmacokinetics**, v. 49, n. 2, p. 71-87, 2010
- HIJYIA, N. et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 108, n. 3, p. 3997-4002, 2006.
- HIROTA, K. et al. Is total body weight an appropriate predictor for propofol maintenance dose? **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 43, p. 842-844, 1999.
- HOLLENSTEIN, U. M. et al. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. **International Journal of Obesity**, V. 25, p. 354-358, 2001.
- HOLMES, G. et al. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 5, p. 469-476, 2005.
- KEES, M. G. et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, p. 2330-2335, 2011
- KRALINGEN, S. van, et al. Pharmacokinetics and protein binding of cefazoline on morbidly obese. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, p. 985-992, 2011.
- LAM, N. P. Effect of obesity on pharmacokinetics and biologic effect of interferon- α in hepatitis C. **Digestive Diseases and Science**, v. 42, n. 1, p. 178-185, 1997.
- LEMMENS, H. J. M. et al. Obesity modestly affects inhaled kinetics in humans. **Anesthesia & Analgesia**, v. 106, n. 6, p. 1864-1870, 2008.
- LEONG, J. V. B. Determining vancomycin clearance in overweight and obese population. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 68, p. 599-603, 2011.
- LEYKIN, Y. et al. Pharmacokinetic considerations in the obese. **Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology**, v. 25, p 27-36, 2011.
- MARIK, P.; VARON, J. The obese patient in the ICU. **Chest**, v. 113, p. 492-498, 1998
- OMS. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva, 2002.
- OMS. Site oficial. www.who.int acessado no período de 30 de abril à 1 de junho de 2012.

ONO, T.; GUTHOLD, R.; STRONG, K. WHO Global Comparable Estimates, 2005. Disponível em <<https://apps.who.int/infobase/indicators.aspx>>

PAI, M. P. et al. Influence of morbid obesity on the single-dose pharmacokinetics of daptomycin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n.8, p. 2741-2747, 2007

PAI, M. P. et al. Simplified estimations of aminoglycosides pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 9, p. 4006-4011, 2011.

PAI, M. P.; LODISE, T. P. Steady-state plasma pharmacokinetics of oral voriconazol in obese. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 6, p. 2601-2605, 2011.

RICE, L. et al. Argatroban anticoagulation in obese versus nonobese patients: implications for treating heparin-induced thrombocytopenia. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 47, p. 1028-1034, 2007.

RICH, B. S. et al. Cefepime dosing in the morbidly obese patient population. **Obesity Surgery**, v. 22, p 465-471, 2012.

SCHWARTZ, A. E., et al. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. **Anesthesia & Analgesia**, v. 73, p. 790-793, 1991.

SCHWARTZ, A.E. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in obese surgical patient. **Anesthesia & Analgesia**, v. 74, p. 515-518, 1992.

SHARGEL, L; YU, A. B. C. Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics, 4ª edição. Stamford: Appleton & Lange, 1999.

SHIBUTANI, K. et al. Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 95, n. 3, p. 377-383, 2005.

SLEPCHENKO, G. et al. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. **Anesthesiology**, v. 98, p. 65-73, 2003.

STERN, S. J. A comparison of folic acid pharmacokinetics in obese and nonobese women of childbearing age. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 33, n. 3, p. 336-340, 2011.

THOMPSON, P. A. et al. Impact of body composition on pharmacokinetics of doxorubicin in children. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**, v. 64, p. 243-251, 2009.

THORNE-HUMPHREY, L. M. et al. Oseltamivir pharmacokinetics in morbid obesity. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v 66, p. 2083-2091, 2011.

TRUSSEL, J. Oral contraceptives do not appear to be less effective among obese women, but existing studies are imperfect. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 54, n. 5, p. 418-419, 2009.

UNTERECKER, S. et al. No influence of body weight on serum levels of antidepressants. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 33, n. 6, p. 730-734, 2011.

VANCE-BRYAN, K. Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetics parameters as determined by using Bayesian forecasting technique. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 37, n. 3, p. 436-440, 1993.

VAVALLE, J. P. et al. The kinetics of integrilin limited by obesity: a multicenter randomized pharmacokinetic and pharmacodynamics clinical trial. **American Heart Journal**, v. 162, n. 6, 2011.

VIRIYAYUDHAKORN, S. et al. Pharmacokinetics of quinine in obesity. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 94, p. 425-428, 2000.

WAGNER, D. et al. The assessment of GFR after orthotopic liver transplantation using cystatin C and creatinine-based equations. **Transplant International**, v. 25, p. 527-536, 2012.

WEISS, M. How does obesity affect residence time dispersion and the shape of drug disposition curve. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 35, p. 325-336, 2008.

WESTHOFF, C. L. Pharmacokinetics of combined oral contraceptive in obese and normal-weight women. **Contraception**, v. 81, p. 474-480, 2010.

WÓJCICKI, J; et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol and atenolol in normolipaemic and hyperlipidaemic obese subjects. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 24, p. 211-218, 2003.

WRIGHT, J. D., et al. Carboplatin dosing in obese women with ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 109, p. 353-358, 2008.