

Interferência da Obesidade no Tratamento Quimioterápico em Mulheres com Câncer de Mama

Interference of Obesity in Chemotherapy for Women with Breast Cancer

Aline Kirjner¹, Rosilene de Lima Pinheiro²

Resumo

O câncer de mama ocupa hoje lugar de destaque na literatura científica por apresentar incidência crescente e elevada taxa de mortalidade, principalmente em mulheres ocidentais. A quimioterapia constitui um dos tratamentos factíveis para tal doença, sendo necessária a correta estimativa das doses de fármacos a serem administradas. Existem diversas equações capazes de predizer doses de quimioterapia, cujas bases variam desde o peso atual até a área de superfície corporal. Alguns oncologistas aplicam redução empírica da dose para pacientes obesos, atentando à possível exacerbação da toxicidade, enquanto outros mantêm a oferta de doses plenas. Especula-se que a obesidade possa exercer um papel importante no metabolismo das drogas citotóxicas, podendo influenciar na farmacocinética das mesmas, interferindo no resultado da terapia. Ainda não há consenso a respeito da dose ideal para esses pacientes. Estudos mostram que a presença da obesidade pode interferir direta e/ou indiretamente no tratamento quimioterápico de mulheres com câncer de mama, o que subsidia o investimento de novos estudos nesta área em busca de respostas até então não alcançadas.

Palavras-chave: Câncer, Câncer de mama, Obesidade, Quimioterapia

¹Hospital Santa Rita - Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre (RS)

²Seção de Nutrição e Dietética - HC III - Instituto Nacional de Câncer - INCA - Rio de Janeiro (RJ)

Endereço para correspondência: Aline Kirjner. Rua Cabral, 202 ap. 501 - Rio Branco - Porto Alegre (RS) - CEP: 90420-120. E-mail: akirjner@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um dos maiores problemas de saúde em países desenvolvidos e está se tornando um dos maiores problemas nos países em desenvolvimento¹. Constitui a causa mais freqüente de morte entre todas as causas em mulheres abaixo de 50 anos, nas quais se pode encontrar a obesidade associada^{2,3}. Segundo publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2005, estima-se que ocorram mais de 1.050.000 casos novos de câncer de mama em todo o mundo, por ano. No Brasil, foi estimada uma incidência de câncer de mama, para 2006, em 48.930 casos novos³.

De acordo com a OMS, existem atualmente cerca de 350 milhões de pessoas obesas (IMC ≥ 30 kg/m²) e 1 bilhão de pessoas com sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²) no mundo⁴. Dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (2002-2003) indicam que aproximadamente 53% da população feminina maior de 20 anos apresentam excesso de peso e/ou obesidade (em torno de 26 milhões de mulheres brasileiras)⁵. Considerando-se, cumulativamente, a prevalência do sobrepeso e da obesidade entre mulheres adultas, constata-se que as duas condições agregadas evoluíram de valores iniciais de 22,2% (1974/1975) para 39,1% (1989), e finalmente 47,0% (1995/1996), correspondendo assim a um aumento de 112%⁶.

A quimioterapia constitui uma das modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento do câncer de mama⁷, havendo diversas equações para a estimativa da individualização das doses quimioterápicas, geralmente baseadas na massa corporal atual, massa corporal ideal e/ou área de superfície corporal (ASC)². Com o objetivo de estabelecer uma dose-padrão capaz de minimizar as variações entre os pacientes, alguns estudiosos sugerem o uso da ASC^{2,8}.

Alguns autores alertam para o fato de que, nos pacientes obesos, a utilização do peso atual para a efetuação do cálculo da dose terapêutica possa culminar em larga toxicidade, principalmente quanto ao nível hematológico^{9,10}. Especialistas em oncologia, preocupados com a não-superestimativa das doses quimioterápicas, têm aplicado redução empírica das mesmas^{2,10,11}. Essa adaptação das doses em pacientes obesos é assunto de grande interesse, particularmente para drogas com índice terapêutico "estrito"¹¹, podendo prejudicar substancialmente a eficácia da terapia¹¹.

Especula-se que a obesidade possa exercer um papel importante no metabolismo das drogas citotóxicas utilizadas na terapia adjuvante¹², uma vez que a distribuição destas, entre os tecidos adiposo e muscular, pode influenciar na farmacocinética das mesmas em pacientes obesos^{10,13}.

Ainda são poucos os dados a respeito do efeito e da influência da obesidade na eficácia do tratamento do câncer de mama^{1,14}. Alguns estudos sugerem maior investigação sobre o efeito de intervenção dietética nos resultados da terapia para este tipo de câncer¹² ou reformulações nas equações de cálculo das doses quimioterápicas¹¹.

Esta revisão teve como objetivo geral estudar a interferência da obesidade no tratamento quimioterápico em pacientes portadoras de câncer de mama feminino, descrevendo para tanto os métodos de estimativa das doses quimioterápicas e suas relações com a obesidade.

METODOLOGIA

Para a realização desta revisão bibliográfica, foram utilizadas as bases de dados on-line: Medline e Lilacs nos períodos entre 1966 e 2005, com as seguintes palavras-chave: *cancer, breast cancer, chemotherapy e obesity*. Através desta busca, foram obtidas 63 referências, selecionadas a partir dos seguintes critérios: tratar-se preferencialmente de câncer de mama e discutir o binômio obesidade-quimioterapia. Doze artigos atenderam a estes critérios, dos quais todos foram recuperados e incluídos neste estudo. Outras obras (n=18) foram adquiridas através das referências bibliográficas contidas nos artigos selecionados a partir da metodologia supracitada.

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DA OBESIDADE E SUA REPERCUSSÃO NO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Todas as terapêuticas utilizadas no tratamento do câncer de mama (cirurgia, radioterapia, hormonioterapia e quimioterapia) podem ser afetadas adversamente pela obesidade¹⁵. Em especial, sabe-se que na quimioterapia é comum o ganho ponderal durante o tratamento, que pode ser explicado por decréscimo da atividade física, aumento da ingestão alimentar e efeitos dos corticosteróides^{12,16}.

É válido ressaltar inicialmente que, em obesos, existem algumas mudanças fisiológicas capazes de alterar a distribuição e eliminação das drogas. Dentre elas, destacam-se: o aumento do volume sanguíneo, do débito cardíaco, da massa magra, do tamanho dos órgãos, do tecido adiposo^{1,8,17}, do volume de distribuição de drogas lipossolúveis, da filtração glomerular, da secreção tubular (resultando em maior *clearance* de drogas que são eliminadas primariamente pelo rim) e mudanças nas concentrações de proteínas plasmáticas carreadoras de drogas, podendo desta forma afetar a concentração da droga livre^{1,8}.

Frações como albumina e proteína total parecem não mudar, mas a alfa-1-ácido glicoproteína drogas básicas

está aumentada nos obesos. Assim, a fração livre da droga será menor, podendo então resultar na redução do seu efeito e, conseqüentemente, da eficácia da terapia^{1,8}.

Os efeitos da obesidade no metabolismo hepático ainda não foram bem caracterizados⁸. Todavia sabe-se que diversas drogas antineoplásicas (como por exemplo, a ciclofosfamida) são extensivamente metabolizadas pelas enzimas do complexo CYP, especialmente pelas CYP3A4 e CYP2C8¹⁷, sendo estas presentes em menor quantidade em indivíduos obesos^{1,18}. Estudos mostram que várias drogas que passam pela fase I do metabolismo (oxidação, redução, hidrólise, hidratação e isomerização) podem apresentar *clearance* inalterado ou aumentado em pacientes obesos, e que drogas que passam pela fase II do metabolismo (glicuronidação, glicosilação, sulfatação, metilação, acetilação, condensação e conjugação com glutatona, aminoácidos ou ácidos graxos) têm apresentado aumento de sua eliminação^{8,18}. Mudanças na fisiopatologia hepática associadas à obesidade como esteatose e fibrose podem acarretar redução da oxidação da droga^{1,13,19}. Por outro lado, a conjugação da droga está freqüentemente aumentada em indivíduos obesos, e a presença de disfunção cardíaca na vigência da obesidade pode alterar o fluxo sanguíneo hepático que, por sua vez, pode afetar a eliminação das drogas dele dependentes^{13,19}.

A partir dos dados destacados anteriormente, percebe-se que a obesidade pode causar mudanças na farmacocinética de algumas drogas^{19,20,21,22}, apesar de apenas poucos estudos terem documentado a influência da gordura corporal na farmacocinética das drogas antineoplásicas^{1,17}. Um melhor entendimento desta interferência se dá com a compreensão de que o excesso de peso nos pacientes obesos é geralmente advindo do tecido adiposo em detrimento de menor incremento muscular. Isto pode levar à alteração da distribuição da droga e mudanças no volume de distribuição aparente desta, sendo as drogas hidrofílicas relativamente excluídas e as lipofílicas distribuídas extensivamente no excesso de massa corporal adiposa^{10,13}. Em contrapartida, muitas drogas antineoplásicas são insolúveis em lipídios e podem ser mal distribuídas no tecido adiposo, podendo assim alterar a sua eliminação¹. Portanto, as características lipofílicas das drogas podem causar impacto na sua disposição em se tratando de pacientes obesos^{1,19}. Desta forma, a seleção de doses de quimioterapia utilizadas no tratamento de pacientes com câncer que apresentam sobrepeso é uma decisão desafiadora^{8,12}.

Tolerância e Toxicidade à Quimioterapia

A tolerância do paciente depende de diversos fatores, nos quais se incluem: patologias coexistentes,

quimioterapia ou radioterapia prévia e sensibilidade intrínseca do tecido normal (que pode variar entre sítios e indivíduos). Os efeitos das drogas clinicamente relevantes são: a toxicidade e o efeito antitumoral propriamente dito, mas outras medições têm sido usadas como potenciais marcadores do efeito antitumoral, como: a farmacocinética da droga, a quantificação da droga e/ou seu respectivo metabólito dentro das células normais; células tumorais ou DNA; ou efeito da droga no sistema de enzimas-alvo¹⁸. Outros potenciais preditores do *clearance* de algumas drogas são a *erythromycin breath test* (para prever a atividade da CYP3A4), a genotipagem de polimorfismos das enzimas metabolizadoras de drogas e *clearance* de antipirina (menos específico)^{18,23}.

Para avaliação da toxicidade, são considerados parâmetros quantitativos (como percentual de redução de leucócitos, plaquetas e granulócitos) e semiquantitativos. Para agentes antineoplásicos, os parâmetros farmacocinéticos usados na relação farmacocinética/farmacodinâmica são geralmente a área abaixo da curva tempo-concentração da droga plasmática (AUC) ou a concentração plasmática. O uso da dosagem a partir da AUC é uma prática desejável, uma vez que compensa as variações na eliminação e na distribuição da droga em nível individual e entre indivíduos; porém, este monitoramento em todos os pacientes é impraticável¹⁷.

Estudos retrospectivos sugerem diferenças na toxicidade para adultos obesos, tendo estes pior prognóstico quanto à sobrevida livre de doença e à sobrevida global, apesar de esta conclusão não ser uniforme em todas as pesquisas^{16,19,22}. Para tanto, são necessários estudos prospectivos sobre a farmacocinética de quimioterápicos a fim da definição das doses ótimas destes fármacos em populações obesas.

Toxicidade e taxa de recaída são os dois parâmetros farmacodinâmicos mais críticos na quimioterapia. Geralmente é assumido que estes são inversamente proporcionais, ou seja, a diminuição da toxicidade implica o aumento da taxa de recaída e vice-versa. Entretanto esta hipótese não é clara no contexto da obesidade. Algumas complicações desta hipótese em obesos fazem com que haja o uso comum do ajuste de doses de esquemas de quimioterápicos¹⁹.

Dada a variabilidade substancial da farmacocinética e limitações do monitoramento tradicional, um possível marcador substituto de exposição da droga é a toxicidade em tecidos normais. Talvez, a medida biológica, mais usável clinicamente, do efeito da droga seja a toxicidade hematológica, como o monitoramento do nadir e tratamento com contagem diária de plaquetas e

leucócitos. Durante a quimioterapia adjuvante de câncer de mama, o leucócito nadir foi sugerido como marcador biológico substituto da eficácia do tratamento. Porém, permanece incerto o resultado desse monitoramento, uma vez que a contagem semanal somente dará uma aproximação do nadir verdadeiro e da duração da citopenia. O efeito biológico no hospedeiro não é garantia do efeito antitumoral desejado. Alguns sugerem a terapia baseada na toxicidade hematológica, enquanto outros sugerem adaptações de doses baseadas nas funções fisiológicas, sendo estas preditivas da manipulação da droga².

Objetivando investigar a associação entre toxicidade hematológica *versus* o tamanho corporal em pacientes recebendo o esquema CMF (ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil), Poikonen, Blomqvist e Joensuu desenvolveram um estudo avaliando 340 mulheres que receberam quimioterapia adjuvante à mastectomia, monitorando os níveis de hemoglobina, leucócitos e plaquetas durante o tratamento, considerando sobre peso as pacientes com índice de massa corporal (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ e obesas as que tiveram este índice $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. As doses de CMF por ASC eram parecidas, porém se estas fossem analisadas em mg/kg ou mg/IMC seriam significativamente mais baixas nas pacientes com obesidade. Como resultado, eles perceberam que mulheres com maiores valores de IMC, peso e ASC tiveram maiores leucócitos nadir em relação às não-obesas ($p < 0,001$). Portanto, ao contrário do que era esperado, pacientes obesas não têm mais leucopenia do que as não-obesas. Um motivo para tal fato é a diminuição da conversão da ciclofosfamida aos seus metabólitos citotóxicos pelas enzimas do citocromo P450, devido à mudança na fisiopatologia hepática causada pela obesidade. Além disso, as doses em mg/kg eram menores em mulheres não-obesas. É válido ressaltar que, em outros estudos, a diminuição do leucócito nadir não trouxe benefícios e sim aumento do risco dos efeitos adversos. Baseados nos resultados supracitados, os autores concluíram ser melhor evitar a diminuição das doses quando se trata do esquema CMF, pois se esta redução existir poderá denotar subdoses⁸.

Com o intuito de determinar se as doses de quimioterapia aumentam a toxicidade, caso estas sejam calculadas a partir do peso atual em obesas, Rosner et al. conduziram um estudo randomizado com 1.435 mulheres usando o esquema FAC (fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida) para câncer de mama estágio II, em doses baseadas no peso atual. Foi considerado obesidade IMC $\geq 27,3 \text{ kg/m}^2$. Como resultados, eles constataram que 47% das obesas e 51% das não-obesas experimentaram toxicidade hematológica

severa (grau ≥ 3) durante o ciclo 1 ($p = 0,51$). O risco de falha no tratamento foi de 1,02 (CI95% 0,83-1,26) ajustado para idade, número de linfonodos, estado menopausal, estado hormonal e tamanho tumoral. Portanto, os autores não acharam associação significativa entre peso e taxas de falha do tratamento clínico, o que sugere que possivelmente as doses e as intensidades da droga devem fazer diferença. Os dados sugerem que quem recebe dose de quimioterapia baseada no peso atual experimenta melhora na sobrevida livre de doença. Os autores concluem que a dose baseada no peso atual não parece expor as pacientes a alto risco de toxicidade, pelo contrário, parecem promover a melhor oportunidade para uma sobrevida livre de doença mais longa⁹. A partir deste achado, é válida a reflexão da possibilidade de exposição de subdoses aos indivíduos obesos, mesmo quando do uso do peso atual para a base do cálculo de doses²⁴.

PESO CORPORAL E ESTIMATIVA DAS DOSES QUIMIOTERÁPICAS

A busca pelo cálculo de dose ideal a ser ofertada ao paciente (através de suas adaptações) visa a maximizar a probabilidade da produção do efeito terapêutico desejável e, concomitantemente, minimizar os eventos tóxicos, mantendo-os em níveis toleráveis^{8,17,19,22}. Logo, teoricamente, a dose ótima é aquela que se encontra dentro da janela terapêutica, estando acima do nível que fornece o efeito antitumoral, porém abaixo do que fornece uma toxicidade inaceitável¹⁸.

A padronização de doses das drogas visa à produção da exposição da mesma em nível sistêmico¹⁷ e efeito terapêutico consistente, reduzindo a variação dos seus efeitos. Para tanto, utiliza-se como medida dados farmacocinéticos¹⁸. Na ausência de um consenso de doses quimioterápicas, alguns oncologistas baseiam seus cálculos de dose no peso corporal ideal, outros na média entre peso ideal e peso corporal total, e outros usam peso corporal total⁸.

Tradicionalmente, as doses de drogas antineoplásicas têm sido padronizadas, usando o peso corporal total ou a ASC^{8,12}, práticas estas baseadas na relação existente entre tamanho corporal e funções fisiológicas (fluxo sanguíneo renal e hepático, débito cardíaco e taxa de filtração glomerular)^{8,17}. O método mais corriqueiro é a estimativa da ASC^{18,25,26}.

A ASC é particularmente útil para diferenciar as doses entre adultos e crianças⁸ e originalmente foi adotada na década de 1950^{11,22} para minimizar a variabilidade entre pacientes em relação à farmacocinética de drogas antineoplásicas^{2,26}. É de difícil mensuração e equivale à medida bidimensional da superfície corporal da pele, estimada a partir de cálculos baseados em fórmulas que

usam peso corporal e altura^{11,18,25}. O nomograma mais comumente utilizado na prática clínica para estimar a ASC é derivado de DuBois e DuBois, desenvolvido a partir de apenas 9 indivíduos não-obesos (pesos variando entre 25kg e 90kg), com diferentes idades e tamanhos^{17,18,25}, assumindo que estes são geometricamente similares²². Entretanto vale lembrar que, com a instalação da obesidade, há um aumento do peso sem o aumento proporcional da estatura. Conseqüentemente, é possível que a equação proposta possa gerar erros sistemáticos no cálculo da ASC, subcalculando as doses e, por sua vez, prejudicando o cuidado terapêutico do paciente obeso²⁵. Apesar disso, em 1970, Gehan e George mediram a área de superfície da pele de 401 indivíduos, confirmaram e validaram o nomograma proposto anteriormente, sendo este o mais apropriado método de estimativa de ASC até o presente momento²⁷. Apesar de não ser até então consensual, é recomendada a limitação do cálculo de ASC em $2,0m^{2,11,16}$ a $2,2m^{2,17}$. Ultimamente seu uso tem sido questionável^{17,18}.

Nesta equação, podem ser inseridos peso atual ou peso ideal¹¹. Se o peso atual for utilizado para a determinação da ASC, e este for maior do que o peso ideal, as doses calculadas poderão estar 25% a 30% maiores do que as derivadas deste último, podendo com isso propiciar uma toxicidade severa^{8,11}. Baseado neste cálculo, pacientes com a mesma ASC receberão doses idênticas de quimioterapia sejam eles portadores ou não de obesidade^{2,11}. Como exemplo, é sugerida a comparação de dois pacientes, tendo o primeiro 160cm de estatura e 90kg de massa corporal, e o segundo 180cm e 80kg. Ambos possuem o mesmo valor de ASC, porém comparando-se os valores de IMC encontram-se respectivamente com $35,1kg/m^2$ e $24,6kg/m^2$, em que o primeiro é diagnosticado claramente como obeso, e o segundo como eutrófico. Logo, conclui-se que esta estimativa de cálculo não esclarece a presença da obesidade¹¹.

Outro fato importante a ser considerado é que pessoas pesadas e altas, ambas com elevado valor de ASC, não têm necessariamente o mesmo "tamanho" hepático e renal, portanto, as funções de tais órgãos devem ser analisadas antes da administração de drogas antineoplásicas¹⁷.

É válido também ressaltar que as variações interindividuais, algumas vezes, impedem a avaliação dos resultados e podem causar as diferenças entre os estudos. Dentre os fatores que explicam a heterogeneidade dos grupos de pacientes, pode-se destacar que indivíduos com mesmo IMC ou ASC podem diferir em relação à composição corporal (por exemplo, adiposidade), particularmente entre grupos étnicos, o que dificulta a avaliação do metabolismo

hepático das drogas em situações clínicas¹.

Alguns oncologistas, atentando para a "prevenção" da toxicidade excessiva, instituíram redução empírica das doses^{2,9,16,26}, advogando a causa de que, em pacientes com excesso de peso, doses baseadas no peso corporal total implicariam superdoses²⁵. São encontrados poucos dados que suportem ou contestem estas práticas, mas existem estudos sugerindo que a toxicidade não é excessiva na dose plena para pacientes obesos portadores de câncer^{2,9}. Outros clínicos têm sugerido que estas reduções podem implicar a diminuição da dose prioritária (primária), com conseqüente comprometimento dos resultados. De fato, evidências sugerem que reduções empíricas de doses em pacientes obesos não só são desnecessárias, como também podem comprometer a eficácia da terapêutica^{2,16,28}. Segundo Fleming et al. e Gurney, grandes erros de dosagens são gerados devido ao estreito índice terapêutico de algumas drogas, as quais possuem pequena diferença entre a dose necessária para fornecer uma resposta tumoral e aquela capaz de causar toxicidade^{18,21}. De acordo com Griggs et al., vários estudos sugerem que o impacto benéfico da quimioterapia adjuvante na sobrevida livre de doença e sobrevida global é diminuído quando não são oferecidas doses plenas e, portanto, a redução na dosagem não deve oferecer menos de 85% das doses-padrão para o tratamento completo¹⁶. Assim, parece válida a exploração de métodos complementares de estipulação de drogas^{15,21}.

Com o objetivo de investigar as doses de quimioterapia oferecidas às mulheres com sobrepeso e obesidade submetidas ao tratamento para câncer de mama, Griggs et al. conduziram uma coorte retrospectiva, entre 1990 e 2001, com 9.672 pacientes tratadas com esquema AC (cujas doses foram baseadas na ASC, utilizando-se o peso atual). Como resultado, perceberam que 9% das pacientes eutróficas, 11% das que apresentavam sobrepeso, 20% das obesas e 37% das gravemente obesas receberam redução de dose no primeiro ciclo ($p < 0,001$). Destas pacientes, 16% necessitaram de um ciclo adicional, enquanto 12,6% receberam dois ciclos extras, além dos quatro ciclos-padrão. Estas doses adicionais, por sua vez, alcançaram a dose plena da droga, porém não encontraram a intensidade ideal da droga (que seria atingida caso não fossem feitas as reduções). Logo, os resultados substanciam que a administração de doses baseadas no peso atual para indivíduos com sobrepeso e obesidade parece melhorar os resultados da terapêutica²⁴.

Análises de estudos retrospectivos randomizados em câncer de mama têm demonstrado uma correlação entre dose total e intensidade de droga com resultados clínicos^{2,28}. Segundo Madarnas et al., muitos estudos

sugerem que a variação da dose convencional total e/ou intensidade da dose sejam determinantes importantes no resultado, apesar da contribuição relativa de cada um permanecer não esclarecida².

Para otimizar as doses sem usar a ASC, Gurney sugere o uso do método de dosagem PMT (primeira dose; dose modificada, dose modificada com a toxicidade) com a determinação da primeira dose para cada droga; a modificação da primeira dose antes da administração de acordo com fatores que afetem o metabolismo e eliminação da droga, e os ajustes da próxima dose de acordo com a presença ou a ausência de toxicidade. O autor admite que, inicialmente, algumas escolhas podem ser arbitrárias, mas a introdução de base científica para o cálculo de doses, baseado em mais estudos farmacodinâmicos, permitirá a formulação de uma árvore-decisória¹⁸.

Canal, Chatelut e Guichard sugerem o uso de algumas alternativas, como: dose adaptativa *a priori* (regime de doses baseado no perfil de cada paciente, em que há maior sucesso com drogas ajustadas à função renal, idade, obesidade, albumina sérica e função hepática), ajustes de doses durante administração contínua ou fracionada da droga, e cálculo baseado na farmacocinética populacional. Os autores citam que algumas drogas, como os quimioterápicos, frequentemente produzem toxicidade em dosagens próximas às requeridas para efeito terapêutico¹⁷.

Portugal propôs uma nova fórmula derivada a partir do estudo de sete fórmulas já existentes, em que nenhuma se mostrou específica. Os valores constantes da nova fórmula poderão variar de acordo com a intenção da terapia (curativa ou paliativa). Esta aproximação ainda não foi testada em estudos prospectivos e pode causar a diminuição da eficácia da quimioterapia, o que é especialmente importante quando o objetivo da mesma é curativo. Por isso, o autor sugere que este novo critério seja validado através de estudos prospectivos para objetivos curativo e paliativo¹¹.

Uma outra possibilidade para o abandono do uso da ASC é o uso de uma dose baseada na massa magra. Todavia, infelizmente, os instrumentos necessários para a determinação da massa magra, a qual está relacionada à altura, peso e idade, na maioria das vezes, não estão disponíveis nos Serviços²³.

É importante lembrar que estas diferentes formas de cálculo que foram propostas anteriormente resultam em diferentes intensidades de doses¹².

Como já foi citado neste trabalho, análises retrospectivas sugerem que o aumento da intensidade de doses citotóxicas convencionais pode ser efetivo marcador do resultado do tratamento. A hipótese da ampliação da sobrevida global e da sobrevida livre de

doença no aumento da dose por unidade de tempo é baseada em estudos experimentais que demonstram aumento logarítmico na citotoxicidade com o aumento linear da dose. Além disso, o uso de altas doses de quimioterapia pode reduzir a chance do surgimento de resistência tumoral²⁶. Gurney questiona esta prática, sugerindo a existência um *plateau* na relação de dose-resposta em vários tumores¹⁸.

Budman et al. procederam a um estudo no qual avaliaram dose e intensidade de dose em 1.550 mulheres com câncer de mama estágio II, recebendo o esquema CDF (ciclofosfamida, doxorrubicina e fluorouracil) com doses altas, moderadas e baixas. Aquelas consideradas como doses altas e moderadas possuíam a mesma quantidade total de agentes citotóxicos e, quanto à intensidade (mg/m² por semana), as doses moderadas possuíam 2/3 das altas; já as doses baixas possuíam a metade da quantidade e da intensidade das doses altas. Em uma média de seguimento de nove anos, tanto a sobrevida global quanto a sobrevida livre de doença nas pacientes que receberam doses altas ou moderadas foram superiores àquelas que receberam doses baixas (p=0,004). A sobrevida global após cinco anos foi de 72% (±2%), 77% (±2%) e 78% (±2%), respectivamente, para os grupos de baixas, moderadas e altas doses. Nesta análise, a comparação entre doses altas e moderadas não foi significativa. Quanto à sobrevida livre de doença, neste mesmo período de tempo, os dados obtidos foram 56% (±2%) para baixas doses, 61% (±2%) para doses moderadas e 66% (±2%) para altas doses. Alguns dos fatores que demonstraram diferença significativa na associação à sobrevida livre de doença foram: dose da quimioterapia (p=0,0001), peso pré-tratamento (p=0,023) e ASC (p=0,036), entre outros. Os dados demonstrados neste estudo sugerem que a redução das doses pode determinar um resultado relativamente pior, ratificando que a dose e a intensidade de dose da quimioterapia administrada constituem variáveis importantes, e que podem ser manipuláveis, em busca das melhores taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de mama operável. As análises demonstraram também que o efeito benéfico de altas doses de quimioterapia adjuvante deve ser limitado a pacientes com quatro ou mais linfonodos envolvidos²⁸.

O volume aparente de distribuição da droga relaciona a concentração plasmática à quantidade de droga presente no corpo e, sob algumas circunstâncias, pode exceder o volume corporal atual, assim como quando a distribuição da droga se dá via tecido adiposo. Infelizmente, na seleção da administração de quimioterapia de altas doses (QAD) com um modelo simplista, podem ocorrer falhas pelas seguintes razões:

(1) a eliminação cinética pode não ser linear em altas doses, assim como quando as enzimas "metabolizadoras" ficam saturadas ou necessitam de substratos que foram depletados; (2) proteínas carreadoras podem alterar o volume de distribuição e também o clearance; (3) o aspecto físico-químico da droga pode implicar em distribuição adiposa, alterando novamente o volume de distribuição e o *clearance*¹⁹.

Segundo Navarro, poucos estudos endossam a questão da QAD em pacientes obesos, sendo que estes freqüentemente experimentam o prolongamento da meia-vida da droga quando comparados aos não-obesos. Isto se dá devido à diminuição do *clearance* e/ou aumento do volume aparente de distribuição. No entanto mais estudos são necessários para a elucidação das doses ótimas, principalmente no quesito QAD. Alguns estudos não mostram diferenças significativas na recorrência e toxicidade, fazendo com que conclusões definitivas sejam impossíveis devido à necessidade de comparação entre os protocolos de esquemas de doses. Não se encontra uma aproximação ótima de ajuste na literatura vigente. Logo, ratifica-se a necessidade de mais estudos de farmacocinética, lembrando-se que não necessariamente o estudo de uma droga poderá ser aplicado para todos os outros agentes antineoplásicos¹⁹.

A ciclofosfamida, por ser uma pró-droga, precisa ser metabolizada em nível hepático via enzimas do citocromo P450 para se tornar ativa. Tem sido reportado que este complexo enzimático é encontrado em menor quantidade em ratos obesos em comparação com os não-obesos¹³, o que sugere menor produção efetiva dos metabólitos ativos da droga¹⁰. Alguns dados sugerem que a disposição de ciclofosfamida está alterada em pacientes com elevado peso corporal. Em seu estudo, Powis et al. investigaram o efeito do peso corporal total na farmacocinética da ciclofosfamida em 16 mulheres com câncer de mama avançado, recebendo esquemas CF (ciclofosfamida e fluorouracil) ou CD (ciclofosfamida e doxorrubicina). Das pacientes envolvidas no estudo, 7 apresentavam-se com peso >20% e <30% do peso ideal e 5 pacientes com peso >30%. Neste estudo, o principal fator para a variabilidade na farmacocinética da ciclofosfamida entre os pacientes foi o peso corporal. Os resultados mostraram uma correlação positiva significativa entre peso corporal e meia-vida plasmática de eliminação da ciclofosfamida ($p=0,010$). O decréscimo do *clearance* de ciclofosfamida com o aumento do peso se reflete, presumidamente, numa diminuição da metabolização da droga pelas enzimas do complexo enzimático. Não foi encontrada correlação significativa entre efeitos terapêuticos ou mielossuppressores do tratamento e quaisquer parâmetros farmacocinéticos da ciclofosfamida, por isso, não podendo

ser inferida uma recomendação de dose¹³.

A doxorrubicina é uma droga submetida extensivamente ao metabolismo hepático (em parte pela NADPH dependente do citocromo P450) via aldo-redutases que convertem a droga a doxorrubínol, que por sua vez também tem propriedades citotóxicas. A doxorrubicina e o doxorrubínol ainda sofrem redução via reação da glicosidase microsomal, gerando os metabólitos agliconas²⁰.

Pesquisas farmacocinéticas com modelos fisiológicos sugerem que a droga apresenta mínima distribuição no tecido adiposo. Em estudo com ratos obesos, verificou-se que o citocromo P450 e a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) citocromo redutase encontraram-se muito reduzidos, sendo possível deduzir que o *clearance* de doxorrubicina esteja diminuído em obesos. Se o decréscimo do clearance da droga é resultado da infiltração adiposa e decréscimo da atividade enzimática, ainda não é sabido²⁰.

Rodvold, Rushing e Tewksbury investigaram os efeitos da obesidade na farmacocinética da doxorrubicina e seus metabólitos em 21 pacientes, divididos em três grupos de 7 indivíduos cada, com a seguinte característica ponderal: normal <115% do peso ideal; sobrepeso entre 115-130% e obeso >130%. As doses utilizadas no estudo foram baseadas na ASC. Como resultado, eles verificaram que o peso foi significativamente relacionado com o *clearance* da doxorrubicina ($p<0,002$) e eliminação da meia-vida ($p=0,003$). Nos pacientes obesos, quando comparados aos pacientes com peso normal, a AUC da doxorrubicina foi mais extensa ($p<0,05$) e o *clearance* foi reduzido ($p<0,001$). O volume de distribuição aparente não apresentou diferença significativa entre obesos e não-obesos, indicando que o prolongamento da meia-vida nos obesos é devido à redução do *clearance*. A AUC do doxorrubínol foi parecida entre todos os grupos. Uma possível explicação para estes resultados é que a obesidade pode diminuir o *clearance* de doxorrubicina pela inibição da aldocetorreductase. Pacientes com teste de função hepática anormal têm baixo *clearance*, extensa AUC e aumento da toxicidade. A elevada AUC e a redução do *clearance* em obesos poderiam estar associadas à alta incidência de toxicidade, porém não houve aumento da toxicidade mesmo com o aumento de AUC. Claramente, a relação entre obesidade, doxorrubicina, eliminação e disposição metabólica necessita de mais estudos. Para o acompanhamento ideal de cada paciente, deveria ser estabelecido um valor individual de AUC. Apesar de a AUC estar elevada em obesos, podendo indicar a necessidade de ajuste de doses, esta parece ser precoce, uma vez que tal fato poderia deflagrar o risco da

administração de doses subótimas. Estes dados sugerem que a influência da obesidade no *clearance* de algumas drogas pode não ser um fator clínico importante ao menos em pacientes obesos severos. Entretanto, o número de pacientes estudados foi considerado muito pequeno para propor uma dose específica. Até o estabelecimento de consensos, é recomendável o monitoramento de cada paciente²⁰.

Estudos sugerem que obesos necessitam de maiores doses de metotrexato (MTX) para atingir concentração sérica similar aos pacientes magros. O volume de distribuição e o *clearance* desta droga estão aumentados em obesos que estejam recebendo altas doses, porém o

tempo de meia-vida não é alterado, o que sugere a compensação de ambos. Dados indicam que a função renal possa ser a mais importante determinante da disposição de MTX, em se tratando de pacientes recebendo este fármaco em altas doses. Baseados em suas experiências, os autores sugerem a monitorização da concentração sérica de MTX e função renal do paciente. Ainda não podem ser estabelecidas recomendações de doses específicas até que indivíduos obesos sejam extenuamente estudados²¹.

O Quadro 1 resume os estudos voltados para a investigação sobre a interferência da obesidade na quimioterapia de mulheres com câncer de mama.

Quadro 1. Estudos de investigação da interferência da obesidade na quimioterapia de mulheres com câncer de mama

Estudo (ano)	Objetivo	Amostra	Resultados	Conclusão
Powis et al. (1987)	Estudar o efeito do peso corporal na farmacocinética da ciclofosfamida em mulheres com estágio avançado	n=16 mulheres (7 obesas) recebendo esquemas contendo ciclofosfamida	Correlação positiva entre peso corporal e meia-vida de eliminação da droga; e negativa entre o peso e o <i>clearance</i> da mesma	A disposição da ciclofosfamida é alterada em pacientes obesas
Rodvold et al. (1989)	Estudar o efeito da obesidade na farmacocinética da doxorubicina	n=21 pacientes adultos com câncer recebendo esquemas contendo doxorubicina	AUC mais extensa em pacientes obesos correspondente à diminuição do <i>clearance</i> da droga	Aumento da meia-vida da droga em pacientes obesos sem aumento de toxicidade associada
Rosner et al. (1996)	Determinar se as doses de quimioterapia baseadas no peso atual aumentam a toxicidade	n=1435 mulheres recebendo esquema FAC	Ambos os grupos apresentaram toxicidade semelhantes	Doses quimioterápicas baseadas no peso atual não expõem mulheres obesas ao aumento de toxicidade
Poikonen, Blomqvist e Joensuu (2001)	Investigar associação entre toxicidade hematológica x tamanho corporal	n=340 mulheres recebendo esquema CMF	Mulheres com maiores pesos e ASC tiveram maiores contagem de leucócitos nadir em relação às não obesas	Pacientes obesas não têm maior incidência de leucopenia do que as não obesas
Griggs et al. (2005)	Investigar modelos de doses de quimioterapia em pacientes obesas submetidas à quimioterapia	n= 9672 mulheres recebendo esquema AC	20% das obesas e 37% das gravemente obesas receberam menores doses e necessitaram de ciclos adicionais	Doses baseadas no peso atual obtêm melhores resultados terapêuticos

AUC = Área abaixo da curva tempo-concentração da droga plasmática

CMF = Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracil

AC = Adriamicina, Ciclofosfamida

FAC = Fluorouracil, Adriamicina e Ciclofosfamida

ASC= Área de superfície corporal

CONCLUSÃO

Estudos sugerem a existência de diferenças farmacocinéticas entre obesos e não-obesos; porém, estas dificilmente são identificadas ou caracterizadas adequadamente em estudos de pequeno porte, já que variações no *clearance* de drogas antineoplásicas são encontradas mesmo na ausência de obesidade.

A prática de redução das doses quimioterápicas adotada por alguns oncologistas pode implicar a redução da eficácia terapêutica. Além disso, alguns estudos mostram a possível ausência de toxicidade quando estabelecidas doses plenas de drogas quimioterápicas.

Fazem-se necessárias diretrizes sobre doses quimioterápicas, baseadas em informações farmacocinéticas e toxicológicas, bem como na avaliação da difusão da droga entre a massa magra e o tecido adiposo, cujo objetivo maior seria a identificação das doses eficazes para a maior exposição e menor toxicidade das drogas utilizadas na quimioterapia. Para agentes citotóxicos que possuem um índice terapêutico estreito, são necessários esforços contínuos focando a individualização das drogas, baseando-se em características que sabidamente afetam o *clearance* das mesmas como: idade, sexo, função renal e uso concomitante de medicamentos. Provavelmente, uma combinação dessas estratégias poderá resultar em uma dose mais racional dos esquemas de drogas a serem implementados na prática clínica.

De acordo com os dados expostos neste trabalho, conclui-se que a presença da obesidade pode interferir direta e/ou indiretamente no tratamento quimioterápico de mulheres com câncer de mama, o que substancia o investimento de novos estudos nesta área em busca de respostas até então não alcançadas.

AGRADECIMENTO

À Lucia e Moacyr Kirjner pelo incentivo indescritível em busca do saber, pela presença constante e pelos ensinamentos de vida.

REFERÊNCIAS

1. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(3):215-31.
2. Madarnas Y, Sawka CA, Franssen E, Bjarnason GA. Are medical oncologists biased in their treatment of the large woman with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2001;66(2):123-33.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2005.
4. World Health Organization (WHO). Overweight/Obesity. [cited 2005 Jul 29]. Available from: <www.who.int/ncd_surveillance/infobase/web/InfoBaseCommon>
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares. Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população com 20 ou mais anos de idade, por sexo, segundo Unidades da Federação. [acesso em 1 nov 2006]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>
6. Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(1):S181-S91.
7. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Controle do câncer de mama. Documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
8. Baker SD, Grochow LB, Donehower RC. Should anticancer drug doses be adjusted in the obese patient? *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(5):333-34.
9. Rosner GL, Hargis JH, Hollis DR, Budman DR, Weiss RB, Henderson IC, et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541. *J Clin Oncol*. 1996;14(11):3000-3008.
10. Poikonen P, Blomqvist C, Joensuu H. Effects of obesity on the leukocyte nadir in women treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dosed according to body surface area. *Acta Oncol*. 2001;40(1):67-71.
11. Portugal RD. Obesity and dose individualization in cancer chemotherapy: The role of body surface area body mass index. *Med Hypotheses*. 2005;65(4):748-51.
12. Bastarrachea J, Hortobagyi GN, Smith TL, Kau SWC, Buzdar AU. Obesity as an adverse prognostic factor for patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am Coll Physicians*. 1993;119:18-25.
13. Powis G, Reece PG, Ahmann DL, Ingle JN. Effect of body weight on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. *Cancer Chemoter Pharmacol*. 1987;20(3):219-22.
14. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Fischer B, Xu L, Mamounas EP. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(19):1467-476.
15. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast*. 2004;13(2):85-92.
16. Griggs JJ, Sorbero MES, Azadeh TS, Heining SE, Dick AW. Racial disparity in the dose and dose intensity of breast cancer adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;81:21-31.
17. Canal P, Chatelut E, Guichard S. Practical treatment guide

- for dose individualization in cancer chemotherapy. *Drugs*. 1998;56(6):1019-1038.
18. Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol*. 1996;14(9):2590-611.
 19. Navarro WH. Impact of obesity in the setting of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:961-66.
 20. Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol*. 1988;6(8):1321-327.
 21. Fleming RA, Eldridge RM, Johnson CE, Stewart CF. Disposition of high-dose methotrexate in an obese cancer patient. *Cancer*. 1991;68:1247-250.
 22. Reilly JJ, Workman P. Normalization of anti-cancer drug dosage using body weight and surface area: is it worthwhile? *Cancer Chemoter Pharmacol*. 1993;32:411-18.
 23. Ratain MJ. Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? *J Clin Oncol*. 1998;16(7): 2297-2298.
 24. Griggs JJ, Sorbero MES, Lyman GH. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1267-273.
 25. Livingston EH, Lee S. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281:E586-E91.
 26. de Jonge ME, Mathôt RAA, Dam SMV, Beijnen JH, Rodenhuis S. Extremely high exposures in an obese patient receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin. *Cancer Chemoter Pharmacol*. 2002;50:251-55.
 27. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemoter Rep*. 1970;54(4):225-35.
 28. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(16):1205-210.

Abstract

Breast cancer currently occupies a key position in the scientific literature due to its increasing incidence and high mortality rate, especially in Western women. Chemotherapy is one of the feasible treatment modalities for the disease, and a correct estimate of drug doses is necessary. Various algorithms are capable of predicting chemotherapy doses, based on different parameters such as current body weight and body surface. Some oncologists apply an empirical dose reduction for obese patients on grounds of a possible exacerbation in toxicity, while others maintain the full doses. It is speculated that obesity may play an important role in the metabolism of cytotoxic drugs and may influence their pharmacokinetics, thereby interfering in the treatment outcome. There is still no consensus as to the ideal dosage for obese patients. Research has shown that obesity can interfere directly and/or indirectly in chemotherapy for women with breast cancer, thus emphasizing the need for additional studies in search of appropriate answers.

Key words: Cancer, Breast cancer, Obesity, Chemotherapy