

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ESTUDO PRELIMINAR DA FARMACOCINÉTICA DA
DOXORRUBICINA E AVALIAÇÃO DO AJUSTE DE DOSE EM
MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Deise Raquel Barpe

Porto Alegre, 2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ESTUDO PRELIMINAR DA FARMACOCINÉTICA DA
DOXORRUBICINA E AVALIAÇÃO DO AJUSTE DE DOSE EM
MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Dissertação apresentada por
Deise Raquel Barpe para obtenção
de GRAU DE MESTRE
em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Pedro Eduardo Fröhlich

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 18 de dezembro de 2009, perante a comissão examinadora constituída por:

Profa. Dra. Teresa Dalla Costa
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Renata Limberger
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Jefferson Vinholes
Clinionco

B267e Barpe, Deise Raquel
Estudo preliminar da farmacocinética da doxorubicina e avaliação do ajuste de dose em mulheres com câncer de mama / Deise Raquel Barpe – Porto Alegre: UFRGS, 2009. – xxii, 97 p. : il.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Doxorubicina. 2. Farmacocinética. 3. Neoplasias mamárias. I. Froehlich, Pedro Eduardo. II. Título.

CDU: 615.2.015.4

Bibliotecária responsável:
Heloísa do Canto Canabarro – CRB 10/1036

Este trabalho foi realizado nos laboratórios do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com bolsa de estudos financiada pelo CNPq.

AGRADECIMENTOS

A Deus por toda a minha vida, pelos familiares, pelos amigos e pelas oportunidades;

Ao Prof. Dr. Pedro Eduardo Fröhlich pela orientação, dedicação, aprendizado e profissionalismo.

À Dra. Daniela Rosa pelo auxílio no decorrer da minha pesquisa e pelo carinho. Também agradeço às secretárias Carolina e Cecília e à enfermeira Salete, do Hospital Fêmina, pela ajuda na seleção das pacientes;

Às queridas pacientes que com esforço e muita boa vontade aceitaram participar da pesquisa. Que Deus as abençoe;

À Farmoterápica pelo fornecimento do padrão de doxorubicina e daunorrubicina;

Aos integrantes do LAPPS, especialmente: Lisi, Carol, Rochele, Lia, Dani, Laura, Léo, César, Sirlei, Marquinho e Luiz, pela amizade, carinho e pelos momentos descontraídos;

Ao meu marido, Paulo Ricardo Costa, pelo amor incondicional, pela presença na minha vida e pela cumplicidade. A vida é maravilhosa com ele ao meu lado;

À toda a minha família e, em especial, meu pai Luiz José Barpe e meu irmão Daniel Luiz Barpe pela união e carinho, por acreditarem em mim, por estarem sempre ao meu lado. A minha amada Mãe, *in memoriam*, Catarina Terezinha Boff Barpe, dedico este trabalho e todo meu amor;

A todos os professores e funcionários da Faculdade de Farmácia e do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas.

RESUMO

Objetivos: Simular um ajuste de dose em pacientes com sobrepeso e com obesidade que utilizam a doxorubicina (DOX), que proporcione curvas de concentração plasmática e concentrações máximas ($C_{m\acute{a}x}$) semelhantes às de pacientes com peso normal. **Metodologia:** Determinou-se as concentrações plasmáticas de DOX em pacientes com câncer de mama após a administração i.v. de 60 mg/m^2 , com ajuste de dose pelo BSA e com tempo de infusão de 40 minutos (0,66 h). As pacientes foram divididas em três grupos: a) pacientes com peso normal (IMC até 24,9) ($n = 3$); b) pacientes com sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9) ($n = 5$); c) pacientes com obesidade (IMC acima 30,0) ($n = 2$). Os tempos de coleta utilizados foram: 0,66, 1,66, 8,66, e 24,66 h. Os perfis farmacocinéticos da DOX foram avaliados após quantificação da DOX através de metodologia por CLAE desenvolvida e validada. **Resultados e Discussão:** Os parâmetros farmacocinéticos ASC e $C_{m\acute{a}x}$ foram analisados por abordagem não-compartimental e compartimental. Em ambas as análises encontraram-se diferenças significativas ($\alpha = 0,05$) entre os grupos com sobrepeso e com obesidade comparados com o grupo com peso normal para ASC e diferenças significativas entre o grupo com sobrepeso comparado ao grupo de pacientes com peso normal para o $C_{m\acute{a}x}$. Após simulação de ajuste de dose pelo peso e pelo IMC, para as pacientes com sobrepeso e obesas, obtivemos novos valores de ASC e $C_{m\acute{a}x}$. Houve diferenças significativas ($\alpha = 0,05$) para o grupo de pacientes com sobrepeso comparado ao grupo com peso normal para a ASC e nenhuma diferença significativa entre os grupos estudados para $C_{m\acute{a}x}$. Os percentuais de diferença da ASC e $C_{m\acute{a}x}$ do grupo das pacientes com sobrepeso e obesas comparados com o grupo de pacientes com peso normal foram diminuindo quando a dose era ajustada pelo peso e IMC. **Conclusões:** O ajuste de dose pelo índice BSA, comumente usado na prática clínica, não produz concentrações plasmáticas iguais em grupos de pacientes com peso normal e com sobrepeso, indicando que outros índices devem ser considerados, como peso e IMC. **Palavras-chave:** doxorubicina, obesidade, quimioterapia, farmacocinética, CLAE.

ABSTRACT

PRELIMINARY INVESTIGATION OF THE PHARMACOKINETICS OF DOXORUBICIN AND EVALUATION OF DOSE ADJUSTMENT IN WOMEN WITH BREAST CANCER

Objectives: to simulate a dose adjustment in patients with overweight and obesity using doxorubicin (DOX), providing plasma concentrations similar to those of patients with normal weight. **Methodology:** plasma concentrations of DOX were determined in patients with breast cancer after the iv. administration of 60 mg/m² of DOX, adjusted by the BSA and with an infusion time of 40 minutes (0.66 h). The patients were divided into three groups: (a) patients with normal weight (BMI < 24.9) (n = 3); b) patients with overweight (BMI 25.0 – 29.9) (n = 5); c) patients obese (BMI > 30.0) (n = 2). Samples were collected at 0.66, 1.66, 8.66, and 24.66 h. DOX's pharmacokinetic profiles were evaluated after quantification of DOX using a new HPLC method developed and validated. **Results and discussion:** pharmacokinetic parameters (AUC and C_{max}) were analyzed by non-compartmental and compartmental approaches. Significant differences ($\alpha = 0.05$) between overweight and obese groups when compared with the normal weight group were found with respect to AUC and significant difference between the group with overweight compared to the patients with normal weight was found for C_{max}. After simulating the dose adjustment by weight and by BMI for overweight and obese patients, new values for C_{max} and AUC were calculated. The new values obtained using both weight and BMI were closer to the normal group than those obtained with the BSA. The percentage of difference of AUC and C_{max} of the overweight and obese group compared with the Group of patients with normal weight were lower when the dose was adjusted by weight and BMI. **Conclusions:** dose adjustment index BSA, commonly used in clinical practice, produced different plasma concentrations in groups of patients with normal weight, overweight, and obese, indicating that other indexes must be considered, such as weight and BMI. **Keywords:** doxorubicin, obesity, chemotherapy, pharmacokinetics, HPLC.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da doxorubicina.....	19
Figura 2: Curva de concentração plasmática <i>versus</i> tempo de doxorubicina e seu metabólito doxorubicinol.....	28
Figura 3: Representação esquemática do modelo aberto de dois compartimentos com absorção de ordem zero e eliminação de primeira ordem a partir do compartimento central.....	34
Figura 4. Cromatogramas obtidos por CLAE para a DOX em amostras de plasma para a curva baixa (10 a 500 ng/mL).....	38
Figura 5. Cromatogramas obtidos por CLAE para a DOX em amostras de plasma para a curva alta (500 a 5000 ng/mL).....	38
Figura 6: Cromatograma obtido por CLAE para a DOX em amostra de plasma para paciente na curva baixa (10 a 500 ng/mL)	39
Figura 7: Cromatograma obtido por CLAE para a DOX em amostra de plasma para paciente na curva alta (500 a 5000 ng/mL).....	39
Figura 8. Média das curvas padrão da doxorubicina em plasma na concentração de 10 a 500 ng/mL determinada por CLAE.....	40
Figura 9. Média das curvas padrão da doxorubicina em plasma na concentração de 500 a 5000 ng/mL determinada por CLAE.....	40
Figura 10. Perfil plasmático médio da DOX nos diferentes grupos de pacientes pelo método não compartimental.....	50

Figura 11. Perfil plasmático médio da DOX administrada pela via i.v. na dose média de 100,2 mg a pacientes com câncer de mama com peso normal (IMC até 24,9) (n = 3) modelado para 2 compartimentos abertos, infusão, pelo programa Scientist®.....	53
Figura 12. Perfil plasmático médio da DOX administrada pela via i.v. na dose média de 101,9 mg a pacientes com câncer de mama com sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9) (n = 5) modelado para 2 compartimentos abertos, infusão, pelo programa Scientist®.....	54
Figura 13. Perfil plasmático médio da DOX administrada pela via iv na dose média de 116,7 mg a pacientes com câncer de mama com obesidade (IMC acima 30,0) (n = 2) modelado para 2 compartimentos abertos, infusão, pelo programa Scientist®.....	54
Figura 14. Perfis plasmáticos individuais da DOX administrada pela via i.v. na dose de 60 mg/m ² de BSA a pacientes com câncer de mama com peso normal (IMC até 24,9) (n = 3) modelado para 2 compartimentos abertos, infusão, pelo programa Scientist®.....	95
Figura 15. Perfis plasmáticos individuais da DOX administrada pela via i.v. na dose de 60 mg/m ² de BSA a pacientes com câncer de mama com sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9) (n = 5) modelado para 2 compartimentos abertos, infusão, pelo programa Scientist®.....	96
Figura 16. Perfis plasmáticos individuais da DOX administrada pela via i.v. na dose de 60 mg/m ² de BSA a pacientes com câncer de mama com obesidade (IMC acima 30,0) (n = 2) modelado para 2 compartimentos abertos, infusão, pelo programa Scientist®.....	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Determinação de doxorubicina e seu metabólito doxorubicinol em fluidos biológicos por CLAE.....	22
Tabela 2. Desvio padrão relativo intradia e intermediária das três amostras de controle de qualidade utilizadas para a curva padrão de DOX (10 a 500 ng/mL) em plasma.....	42
Tabela 3. Desvio padrão relativo intradia e intermediária das três amostras de controle de qualidade utilizadas para a curva padrão de DOX (500 a 5000 ng/mL) em plasma.....	42
Tabela 4. Exatidão das amostras de controle de qualidade utilizadas para a curva padrão de DOX (10 a 500 ng/mL) em plasma.....	43
Tabela 5. Exatidão das amostras de controle de qualidade utilizadas para a curva padrão de DOX (500 a 5000 ng/mL) em plasma.....	44
Tabela 6. Estabilidade da DOX pela análise da exatidão média em triplicata de duas concentrações diferentes para o controle baixo e alto.....	45
Tabela 7. Recuperação da DOX pela análise da exatidão média de três amostras de controles de qualidade baixo, médio e alto.....	46
Tabela 8. Características das pacientes analisadas no estudo farmacocinético da DOX.....	47
Tabela 9. Estadiamento do câncer de mama das pacientes do estudo.....	48

Tabela 10. Concentração plasmática (ng/mL) de DOX <i>versus</i> tempo de pacientes com câncer de mama com peso normal (IMC até 24,9) obtidos por CLAE.....	49
Tabela 11. Concentração plasmática (ng/mL) de DOX <i>versus</i> tempo de pacientes com câncer de mama com sobrepeso (IMC acima de 25,0), obtidos por CLAE.....	49
Tabela 12. Concentração plasmática (ng/mL) de DOX <i>versus</i> tempo de pacientes com câncer de mama com obesidade (IMC acima de 30,0), obtidos por CLAE.....	49
Tabela 13. Parâmetros farmacocinéticos médios obtidos por análise não compartimental dos perfis plasmáticos individuais das pacientes nos três grupos que receberam DOX pela via i.v.....	50
Tabela 14. Concentração plasmática de DOX <i>versus</i> tempo das pacientes individuais com câncer de mama com peso normal (IMC até 24,9) e da curva média modelados pelo programa Scientist® segundo modelo de 2 compartimentos abertos.....	52
Tabela 15. Concentração plasmática de DOX <i>versus</i> tempo das pacientes individuais com câncer de mama com sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9) e da curva média modelados pelo programa Scientist® segundo modelo de 2 compartimentos abertos.....	52
Tabela 16. Concentração plasmática de DOX <i>versus</i> tempo das pacientes individuais com câncer de mama com obesidade (IMC acima de 30,0) e da curva média modelados pelo programa Scientist® segundo modelo de 2 compartimentos abertos.....	53

Tabela 17. Parâmetros farmacocinéticos médios (microconstantes) obtidos da análise compartimental dos dados individuais de concentração plasmática por tempo após administração i.v. de DOX dos três grupos estudados.....	55
Tabela 18. Parâmetros farmacocinéticos médios (ASC e C _{máx}) obtidos da análise compartimental dos dados individuais de concentração plasmática por tempo após administração iv de DOX dos três grupos estudados.....	55
Tabela 19. Índices de BSA, IMC e peso médios das pacientes com câncer de mama dos três grupos estudados.....	59
Tabela 20. Doses de quimioterapia de DOX (mg) com diferentes índices de ajuste.....	59
Tabela 21. Concentração plasmática média de DOX <i>versus</i> tempo de pacientes com câncer de mama dos três grupos estudados modelados pelo programa Scientist® segundo modelo de 2 compartimentos abertos, utilizando novas doses de quimioterapia baseadas no índice de ajuste peso.....	60
Tabela 22. Concentração plasmática média de DOX <i>versus</i> tempo de pacientes com câncer de mama dos três grupos estudados modelados pelo programa Scientist® segundo modelo de 2 compartimentos abertos, utilizando novas doses de quimioterapia baseadas no índice de ajuste IMC.....	62

ABREVIACOES

λ	Constante de velocidade de eliminação (análise não compartimental)
α	Constante de velocidade da fase de distribução
β	Constante de velocidade da fase de eliminação
A	Intercepto da fase de distribução
AC	Adriamicina® + ciclofosfamida
ANOVA	Análise da Variância
ASC	rea sob a curva
ASC _{0-t}	rea sob a curva do primeiro momento até o tempo "t"
B	Intercepto da fase de eliminação
BSA	rea da superfície corporal
Cl	<i>Clearence</i> ou depuração
CLAE	Cromatografia Líquida de alta Eficiência
C _{máx}	Concentração plasmática máxima
C _{px}	Concentração plasmática no tempo "x"
D	Dose
D.P.	Desvio Padrão
D.P.R.	Desvio Padrão Relativo
DNR	Daunorrubicina
DOX	Doxorrubicina
EDTA	Anticoagulante (cido etilenodiamino tetra-acético)
i.v.	Intravenosa
IMC	ndice de massa corporal
K ₁₀	Constante de velocidade de eliminação do compartimento central
K ₁₂	Constante de velocidade de distribução do compartimento central para o periférico
K ₂₁	Constante de velocidade de distribução do compartimento periférico para o central
LQ	Limite de quantificação
MSC	Critério de seleção do modelo

N	Tamanho da amostra
pH _{aparente}	pH determinado em meio não-aquoso
PI	Padrão interno
R	Coefficiente de correlação de Pearson
Rpm	Rotações por minuto
T _{1/2}	Tempo de meia-vida
TSN	Terapia Sistêmica Neoadjuvante
V _c	Volume de distribuição do compartimento central

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	ix
Abstract.....	xi
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Abreviações.....	xix
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	5
2.1 Objetivo geral	7
2.2 Objetivos específicos	7
3 REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1 Obesidade no câncer de mama	11
3.2 Ajuste de dose da doxorubicina	13
3.3 Quimioterápico doxorubicina.....	18
3.4 Farmacocinética da doxorubicina.....	20
3.5 Método analítico por CLAE.....	21
4 MATERIAL E MÉTODOS	23
4.1 Material.....	25
4.2 Equipamentos	25
4.3 Considerações Éticas.....	26
4.4 Seleção de pacientes	26
4.5 Coleta de amostras	27
4.6 Metodologia.....	28
4.6.1 Metodologia Analítica para Quantificação de DOX por CLAE	28
4.6.1.1 Condições Cromatográficas	29
4.6.1.2 Preparo da Curva Padrão e Controles de Qualidade em plasma.....	29
4.6.1.3 Processamento das Amostras de Plasma.....	30
4.6.1.4 Validação da Metodologia Analítica por CLAE para plasma	31
4.6.2 Teste de Estabilidade das Amostras Biológicas.....	31

4.6.3 Recuperação do Analito	32
4.6.4 Farmacocinética da doxorubicina no plasma humano	32
4.6.4.1 Análise Não Compartmental	32
4.6.4.2 Análise Compartmental	33
4.6.4.3 Simulação das concentrações plasmáticas.....	34
4.6.5 Análise Estatística.....	34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
5.1 Validação do Método Analítico	37
5.2 Linearidade.....	40
5.3 Precisão	41
5.4 Exatidão	43
5.5 Limite de Quantificação	44
5.6 Teste de Estabilidade das Amostras Biológicas.....	44
5.7 Recuperação	46
5.8 Avaliação Farmacocinética da Doxorubicina.....	47
5.8.1. Perfil Plasmático.....	47
5.8.1.1. Análise Não Compartmental.....	49
5.8.1.2. Análise Compartmental	51
5.8.2. Simulação de ajuste de dose do quimioterápico Doxorubicina	58
6 CONCLUSÕES	65
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
8 ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

Doxorrubicina (Adriamicina[®]) (DOX) é um antibiótico citotóxico, da família das antraciclinas, utilizado extensamente na prática clínica pela sua atividade antineoplásica contra diversos tipos de neoplasias, incluindo o câncer de mama (BOOSER e HORTOBAGYI, 1994).

A relação entre obesidade e prognóstico no câncer de mama foi investigada e é aceito que mulheres que apresentam medidas antropométricas indicativas de gordura corporal elevada apresentam maior probabilidade de desenvolver a doença (DIGNAM et al., 2003).

Duas fontes de variabilidade em resposta ao fármaco são: as diferenças nas concentrações do fármaco no local de ação, relacionadas através das concentrações plasmáticas, e as diferenças no efeito produzido por uma mesma concentração. Embora ambos os fatores contribuam para a variabilidade na resposta, existem evidências para vários fármacos de que o principal é a concentração plasmática diferenciada após administração de uma determinada dose (GIBALDI, 1991).

Na oncologia clínica, a dose apropriada de agentes quimioterápicos é geralmente calculada para cada paciente. Alguns médicos oncologistas usam o IMC (índice de massa corporal) para determinar esta dose, outros usam a área de superfície corporal (BSA). Além disso, alguns médicos usam o peso real da paciente enquanto outros usam o peso ideal para a altura e a forma da paciente. Estas variações resultam em diferenças substanciais nas doses administradas de todos os antineoplásicos. O uso do peso ideal do corpo, por

exemplo, pode subestimar a dose em pacientes obesas, levando a concentrações plasmáticas inferiores, quando comparadas com pacientes de peso próximo ao ideal que receberam a mesma dose, (BASTARRACHEA et al., 1994).

A controvérsia em determinar a “dose certa” de agentes citotóxicos para o uso em pacientes obesas pode ser dirigida e confirmada por experimentações farmacocinéticas, tendo em vista a deficiência de estudos a este respeito (BASTARRACHEA et al., 1994).

Os ensaios clínicos da oncologia são realizados independentemente do peso do corpo dos pacientes e a obesidade é uma co-variável geralmente não utilizada na análise dos dados. Portanto, diferentes parâmetros farmacocinéticos de pacientes obesos são negligenciados. Consequentemente, as recomendações de dosagem são limitadas no que diz respeito à administração de quimioterapia em pacientes obesos (HUNTER et al., 2009).

Para os agentes citotóxicos, que apresentam janela terapêutica estreita, esforços contínuos devem focalizar e definir as doses individuais baseadas nas características da paciente, como sexo, idade e função renal, entre outras. Uma combinação destas estratégias deve render esquemas de dose mais racionais e podem ser executadas na oncologia prática (BAKER et al., 2002).

Tendo em vista a falta de um protocolo padronizado sobre dose no tratamento de câncer de mama em mulheres obesas na prática oncológica e a necessidade clínica de esclarecimentos, o presente trabalho propõe avaliar a farmacocinética da DOX após administração i.v. e analisar as alternativas para ajuste de dose em pacientes com sobrepeso.

Diante do exposto, este trabalho de mestrado visa a comparar o nível sérico de DOX de mulheres com peso normal ao nível sérico de DOX de mulheres com sobrepeso e obesas com diagnóstico de câncer de mama em tratamento. Importante ressaltar que será utilizado o tratamento para câncer de mama preconizado pelo protocolo do Hospital Fêmeina, Grupo Hospitalar Nossa Senhora da Conceição, bem como a dose de quimioterapia calculada para cada paciente, sem qualquer modificação.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a farmacocinética da DOX após administração i.v. em pacientes com peso normal e sobrepeso e analisar, através de simulação, as alternativas para ajuste de dose em pacientes com peso superior ao normal.

2.2 Objetivos específicos

- Desenvolver e validar método cromatográfico (CLAE) para quantificação de DOX em plasma;
- Avaliar através de análise não compartimental e compartimental os parâmetros área sob a curva (ASC) e concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) para as pacientes do estudo;
- Utilizar modelo compartimental para simular as concentrações plasmáticas após correção da dose pelos fatores peso corpóreo e índice de massa corporal e comparar com os valores obtidos experimentalmente.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Obesidade no câncer de mama

A obesidade é associada a muitos tipos de doença, como diabetes tipo II, hipertensão, hiperlipidemia e doença arterial coronariana. Além disso, certos tipos de câncer também são mais prevalentes em pacientes obesos (CALLE e THUN, 2004; PORTUGAL, 2005). Na realidade, não apenas o risco de câncer, mas a mortalidade parece ser maior entre os obesos (ENGER et al., 2004).

Todas as terapêuticas utilizadas no tratamento do câncer de mama (cirurgia, radioterapia, hormonioterapia e quimioterapia) podem ser afetadas adversamente pela obesidade (CARMICHAEL e BATES, 2004).

Importante ressaltar que, em obesos, existem algumas mudanças fisiológicas capazes de alterar a distribuição e eliminação dos fármacos. Dentre elas, destacam-se: aumento do volume sanguíneo, do débito cardíaco, da massa magra, do tamanho dos órgãos, do tecido adiposo, do volume de distribuição de fármacos lipossolúveis, da filtração glomerular, da secreção tubular (resultando em maior depuração de fármacos que são eliminados primariamente pelos rins) e mudanças nas concentrações de proteínas plasmáticas carreadoras de fármacos, podendo, desta forma, afetar a concentração do fármaco livre (BAKER et al., 2002; CHEYMOL, 2000).

Infelizmente, os ensaios clínicos da oncologia são realizados independentemente do peso corporal dos pacientes e a obesidade é uma co-variável geralmente não utilizada na análise dos dados. Portanto, diferentes parâmetros farmacocinéticos de pacientes obesos são negligenciados. Conseqüentemente, as recomendações de dosagem são limitadas no que diz respeito à administração de quimioterapia em pacientes obesos (HUNTER et al., 2009).

Conforme apontado anteriormente, é aceito que mulheres com um índice de massa corporal (IMC) maior ou com outras medidas antropométricas indicativas de gordura corporal elevada apresentam maior probabilidade de desenvolver câncer de mama (DINGAM et al., 2003).

Em revisão recente, CHLEBOWSKI e colaboradores (2002) indicaram que mais estudos deveriam ser realizados para avaliar a correlação entre a terapia adjuvante, a obesidade e os resultados clínicos.

A obesidade pode desempenhar papel importante no metabolismo dos fármacos citotóxicos utilizados na terapia adjuvante. POWIS e colaboradores (1987) relataram diminuição significativa na depuração total (Cl_{tot}) da ciclofosfamida e aumento significativo no tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) de eliminação nos pacientes com peso corporal aumentado. Isso pode ocorrer devido à diminuição no metabolismo da ciclofosfamida pelo citocromo-P₄₅₀. O metabolismo da DOX também é alterado em pacientes obesos.

Especula-se que a obesidade possa exercer um papel importante no metabolismo dos fármacos citotóxicos utilizados na terapia adjuvante, uma vez que a distribuição destes entre os tecidos adiposos e musculares pode influenciar na farmacocinética dos mesmos em pacientes obesos (BASTARRACHEA et al., 1994; POWIS et al., 1987).

Ainda são poucos os dados a respeito do efeito da influência da obesidade na eficácia do tratamento do câncer de mama (DIGNAM et al., 2003). Alguns estudos sugerem maior investigação sobre o efeito de intervenção dietética nos resultados da terapia para este tipo de câncer (BASTARRACHEA et al., 1994) ou reformulações nas equações de cálculo das doses quimioterápicas (PORTUGAL, 2005).

RODVOLD e colaboradores (1988) observaram que o $t_{1/2}$ da doxorubicina estava aumentado e a Cl_{tot} diminuída em um grupo de pacientes obesas com câncer de mama. Este efeito resultou em aumento das concentrações plasmáticas do fármaco. Entretanto, não observaram o aumento da mielossupressão nem da citotoxicidade.

Entre as mulheres com sobrepeso ou obesas que receberam doses ajustadas pelo peso real, a neutropenia febril, que requer a hospitalização, não era mais comum do que entre as mulheres saudáveis ou com peso inferior ao normal que utilizaram o mesmo ajuste. Além disso, mulheres com obesidade severa, que receberam doses de antineoplásicos (DOX) corrigidas pelo peso real, mostraram menor probabilidade de serem hospitalizadas por neutropenia febril quando comparadas ao grupo de mulheres não obesas, que receberam quimioterapia com o mesmo ajuste. Isto indica que o ajuste de dose pelo peso real, independente de ser obesa ou não, foi o mais adequado neste estudo. Somente estudos com um pequeno número de pacientes demonstraram Cl_{tot} reduzida de fármacos em mulheres obesas, fazendo-se necessária a realização de mais estudos clínicos para justificar as reduções de doses (POWIS et al., 1987; RODVOLD et al., 1988).

Ainda, SPARREBOOM e colaboradores (2007) relataram que a depuração absoluta (expressa em L/h) de alguns fármacos estudados por ele (cisplatina, paclitaxel e troxacitabina) era consistentemente maior em pacientes obesos. Para doxorubicina, a depuração sistêmica foi significativamente reduzida em mulheres obesas.

Um estudo da farmacocinética da doxorubicina por comparação em crianças obesas e não obesas realizado por THOMPSON e colaboradores (2009) relataram que o volume de distribuição e depuração era maior para as crianças obesas em comparação com as crianças não obesas, entretanto, estas diferenças não foram significativas estatisticamente.

3.2 Ajuste de dose de quimioterápicos

O método tradicional pelo qual se calcula a dose do agente antineoplásico de maneira individualizada é através de seu ajuste pela área superficial corporal (BSA). O uso desta medida reduz a variabilidade entre

pacientes à exposição da medicação e, portanto, otimiza seu efeito (GURNEY, 1996).

A quimioterapia constitui uma das modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento do câncer de mama, havendo diversas equações para a estimativa da individualização das doses quimioterápicas, geralmente baseadas na massa corporal atual, massa corporal ideal e/ou área da superfície corporal (BSA). Com o objetivo de estabelecer uma dose-padrão capaz de minimizar as variações entre os pacientes, alguns estudos sugerem o uso da BSA (MADARNAS et al., 2001).

A BSA tem sido utilizada para o cálculo de dose de fármacos antineoplásicos desde 1950. A BSA é uma função da altura (h, em centímetros) e peso (w, em quilogramas) de acordo com a equação 1:

$$BSA = \alpha_1 \cdot h^{\alpha_2} \cdot w^{\alpha_3} \quad \text{Eq.1}$$

onde α_1 , α_2 e α_3 são constantes. Os valores mais frequentemente utilizados para α_1 , α_2 e α_3 na prática clínica foram obtidos por DUBOIS e DUBOIS (1916). Esta fórmula foi obtida para pacientes não obesos e foi validada pela medida direta da área da superfície da pele. Os cálculos da BSA são realizados com os parâmetros: $\alpha_1 = 0,007184$, $\alpha_2 = 0,725$ e $\alpha_3 = 0,425$.

O mesmo resultado de BSA também pode ser obtido pelo normograma, tabela utilizada para cálculo de dose, de acordo com a equação 2 (MOSTELLER, 1987):

$$BSA = \sqrt{\frac{\text{peso}(kg) \cdot \text{altura}(cm)}{3600}} \quad \text{Eq. 2}$$

A BSA é particularmente útil para diferenciar as doses entre adultos e crianças (BAKER et al., 2002). Vale lembrar que, com o desenvolvimento 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 BSA, subcalculando as doses e, por sua vez,

prejudicando o tratamento terapêutico do paciente obeso (LIVINGSTON e LEE, 2001).

Recomendações de dose na oncologia são geralmente baseadas em resultados de ensaios clínicos que incluíram pacientes com características corporais típicas dos grupos que normalmente utilizam o fármaco na prática clínica. Em muitos casos, entretanto, o paciente obeso pode não ser bem representado e, portanto, a extrapolação de recomendações de dose para este grupo deve ser realizada de forma arbitrária (BAKER et al., 2002).

A seleção de uma dose adequada do medicamento é uma decisão particular e de desafio para os clínicos no tratamento de doentes obesos. Apesar da importância potencial desta decisão, poucos estudos investigaram os efeitos da obesidade na disposição de fármacos antineoplásicos, fornecendo um banco de dados extremamente escasso para usar como base para uma dosagem individualizada (SPARREBOOM et al., 2007).

Existe, entretanto, uma grande variabilidade entre pacientes na depuração de fármacos utilizados na oncologia, apesar do ajuste da dose baseado na BSA, sugerindo que talvez este não seja o parâmetro mais adequado para correção de dose (SAWYER e RATAIN, 2001). Certamente, para a maioria dos fármacos que são usados na prática clínica oncológica, a depuração não pode ser relacionada de maneira confiável apenas com a BSA, porque outros fatores envolvidos na disposição do fármaco podem ser tão ou mais importantes para sua depuração (GURNEY, 1996; RATAIN, 1998).

Alguns autores alertam para o fato de que, nos pacientes obesos, a utilização do peso real para o cálculo da dose terapêutica possa culminar em larga toxicidade, principalmente ao nível hematológico (POIKONEN et al., 2001). Assim, especialistas em oncologia preocupados com a superestimativa das doses quimioterapêuticas, têm aplicado uma redução empírica. Essa adaptação das doses em pacientes obesas é assunto de grande interesse, particularmente para fármacos com índice terapêutico “estrito”, podendo prejudicar substancialmente a eficácia da terapia (POIKONEN et al., 2001, PORTUGAL, 2005).

Estudos sugerem que a dosagem de antraciclinas baseadas no peso real de pacientes obesos é importante para alcançar resultados ótimos, e também que a prática de qualquer redução de dose terapêutica das antraciclinas não é indicada, porque as mulheres obesas não experimentam aumento dos efeitos tóxicos quando administrado de acordo com o próprio peso do corpo (ROSNER et al., 1996), apesar da demonstração de que a depuração da doxorubicina é significativamente reduzida em mulheres obesas, conforme relatado por RODVOLD e colaboradores, 1988.

O índice de massa corporal (IMC), outro parâmetro utilizado no ajuste de doses de quimioterapia, é calculado pelo peso em quilogramas dividido pela área superficial em metros quadrados (kg/m^2). O IMC é dividido em categorias: menor que 18,5 (peso inferior ao normal), 18,5 – 24,9 (peso normal), 25,0 – 29,9 (sobrepeso), 30,0 – 34,9 (obesidade grau I) e 35,0 ou mais (obesidade grau II), correspondendo à classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 1995).

O IMC pode ser utilizado para cálculo de dose porque reflete com maior precisão quando há excesso de tecido adiposo (PORTUGAL, 2005). O IMC também leva em consideração altura (h, em centímetros) e peso (w, em quilogramas), conforme equação 3:

$$IMC = \frac{w(kg)}{h^2(cm)} \quad \text{Eq. 3}$$

Pacientes com mesma BSA receberão doses de quimioterapia iguais, independente de serem obesos ou não. Por exemplo, dois pacientes com alturas de 160 e 180 cm e peso 90 e 80 kg, respectivamente, terão mesma BSA ($2,0 \text{ m}^2$), mas terão diferentes IMC (35,1 e $24,6 \text{ kg}/\text{m}^2$, respectivamente). O primeiro paciente é claramente obeso (PORTUGAL, 2005).

A dose apropriada de agentes quimioterápicos é, geralmente, calculada para cada paciente. Alguns médicos oncologistas usam o IMC para determinar esta dose, outros usam a BSA. Além disso, alguns usam o peso real do paciente, enquanto outros usam o peso ideal para a altura e a forma da

paciente. Estas variações resultam em diferenças substanciais nas doses administradas. O uso do peso ideal do corpo, por exemplo, pode subestimar a dose em pacientes obesas, levando a concentrações plasmáticas inferiores quando comparadas com pacientes de peso próximo ao ideal que receberam a mesma dose (BASTARRACHEA et al., 1994).

A prática comum de reduzir empiricamente a dose de quimioterapia em pacientes obesos pode reduzir a eficácia da quimioterapia. Apesar de se recomendar estratégias de individualização de dose baseadas na BSA, elas não são adequadas para o uso rotineiro em pacientes obesos. As fórmulas clássicas para cálculo de dose baseadas na BSA não devem ser usadas para estimar a dose de quimioterapia em pacientes obesos, entretanto o IMC pode ser útil a fim de reduzir as taxas de toxicidade (PORTUGAL, 2005).

Na maioria das vezes, os oncologistas têm sido conservadores na adaptação do peso corporal em pacientes obesas, ou seja, quando existe obesidade, o oncologista atribui um limite máximo de BSA de 2,0 m² (HUNTER et al., 2009).

Alguns oncologistas, atentando para a “prevenção” da toxicidade excessiva, instituíram redução empírica das doses, advogando a causa de que, em pacientes com excesso de peso, doses baseadas no peso corporal total implicariam em superdoses (LIVINGSTON e LEE, 2001). 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 (MADARNAS et al., 2001). Evidências sugerem que reduções empíricas de doses em pacientes obesos não só são desnecessárias, como também podem comprometer a eficácia da terapêutica (MADARNAS et al., 2001; GRIGGS et al., 2003).

Em um estudo realizado na Austrália, FIELD e colaboradores (2008) observaram que de 188 oncologistas que responderam ao questionário, 97,2% ajustavam as doses pela BSA. Entretanto, quando se trata de pacientes obesos, apenas 6,1% utilizam o peso real e o restante preferiram o peso ideal

ou limitaram a área a 2 m², indicando diferentes abordagem no uso deste parâmetro para o ajuste das doses.

ROSNER e colaboradores (1996) realizaram um estudo com 1435 mulheres com câncer de mama com o objetivo de determinar se as doses de quimioterapia baseadas no peso real aumentavam a toxicidade. Neste estudo a toxicidade foi semelhante para as pacientes com peso normal e obesas, concluindo que as doses de quimioterapia baseadas no peso real para as pacientes obesas não causavam aumento da toxicidade.

A dose citotóxica ótima de um antineoplásico deve produzir o máximo efeito antitumoral com níveis aceitáveis de toxicidade. Embora a toxicidade seja o efeito normalmente utilizado no controle, especialmente porque é mais fácil de medir, o risco de sub-dosagem e eficácia reduzida deve ser também considerado (BUDMAN et al., 1998).

POIKONEN e colaboradores (2001) investigaram a associação entre toxicidade hematológica *versus* tamanho corporal e concluíram que apesar do cálculo de dose baseado no peso real de cada paciente, as pacientes obesas não apresentaram maior incidência de leucopenia do que as não obesas.

Ainda, GRIGGS e colaboradores (2005) estudaram modelos de dose de quimioterapia em pacientes obesas com câncer de mama (n=9672) que recebiam doxorrubicina, 20% das pacientes estudadas eram obesas e 37% gravemente obesas. Para estes dois grupos de pacientes houve uma redução nas doses de quimioterapia, e conseqüente necessidade de ciclos adicionais de quimioterapia, concluindo, com isso, que as doses baseadas no peso real obtinham melhores resultados terapêuticos.

3.3 Doxorrubicina

A doxorrubicina (Adriamicina®) (DOX) (Figura 1) é um antibiótico citotóxico, da família das antraciclinas, que foi isolado primeiramente das

culturas dos *Streptomyces peucetius* var. *caesius* (ARCAMONE et al., 1969). O composto é usado extensamente na prática clínica e tem atividade antineoplásica significativa frente a diversos tipos de neoplasias, incluindo a leucemia e o câncer de mama (BOOSER e HORTOBAGYI, 1994).

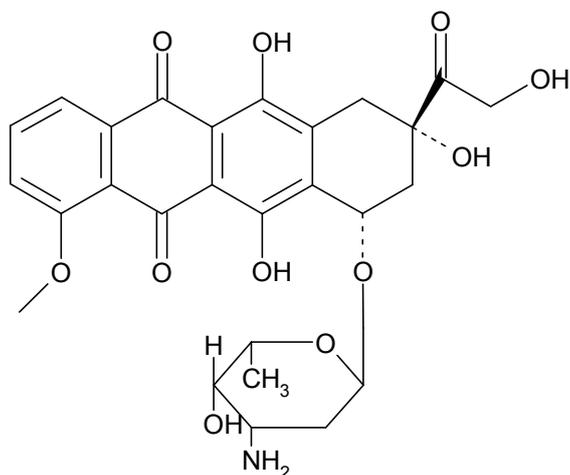


Figura 1: Estrutura química da doxorubicina.

Na prática clínica, a DOX é administrada geralmente em dose i.v. (bolus) ou infusão de 60 a 90 mg/m² BSA a cada 3 semanas (BENJAMIN et al., 1974). Os antibióticos citotóxicos atuam no ciclo celular inibindo a síntese de DNA por intercalação, impedindo a duplicação celular. Doxorubicinol é o metabólito ativo da DOX.

A DOX é utilizada em associação com outros fármacos em diversos tratamentos antineoplásicos. A terapia sistêmica neoadjuvante (TSN), também conhecida por tratamento sistêmico primário, é um tratamento padrão para câncer de mama em estágio avançado e opção para a doença primária operável. Apesar dos dados insuficientes sobre a perspectiva de estudos randomizados para a TSN, esta tem sido mundialmente recomendada e aceita como tratamento para pacientes com doença localizada. Em geral, a TSN é usada para pacientes com câncer de mama por três razões principais: para melhorar as opções cirúrgicas, para determinar a resposta à TSN e para obter um longo prazo de sobrevida livre de doença (KAUFMANN et al., 2006).

Aumento não significativo na taxa de reincidência local tem sido observado em pacientes que receberam TSN e, de acordo com os recentes

resultados do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-27, a aplicação seqüencial de DOX e ciclofosfamida (CF) adicionado de docetaxel conduz a uma resposta melhor quando comparado com CF sem adição de docetaxel para pacientes com câncer de mama. A resposta precoce após dois ou três ciclos de quimioterapia foi e pode servir como indicador para resultados em longo prazo (BEAR, 2003).

Para os agentes citotóxicos, que apresentam janela terapêutica estreita, esforços contínuos devem focalizar e definir as doses individuais baseadas nas características do paciente, que afetam sabidamente a depuração do fármaco, como idade, sexo, função renal e uso de medicação concomitante, por exemplo. A combinação destas estratégias deve render esquemas de dose mais racionais que possam vir a ser executados na oncologia prática (BAKER et al., 2002).

3.4 Farmacocinética da doxorubicina

Alterações fisiopatológicas que ocorrem em pacientes obesos podem afetar os parâmetros de volume de distribuição e depuração do fármaco (HUNTER et al., 2009).

A cinética no plasma após a administração i.v. deste fármaco exhibe declínio inicial rápido da concentração plasmática seguido por uma fase lenta, que é atribuído à capacidade dos tecidos de acumular rapidamente o fármaco no espaço intracelular, formando um depósito (WILKINSON e MAWER, 1974).

Embora alguns estudos farmacocinéticos tenham sido realizados, determinadas deficiências de informações fazem a interpretação dos dados farmacocinéticos ou a sua relevância no uso clínico serem confusas: a cinética da DOX em plasma foi razoavelmente bem estudada por períodos de tempo de até 24 h. Entretanto, sabe-se que a meia-vida terminal da Adriamicina[®] é de aproximadamente 30 h, o que requer amostragem maior para a caracterização

adequada. Assim, fica clara a necessidade de mais estudos para melhorar a compreensão da farmacocinética deste fármaco (GREENE et al., 1983).

Após injeção intravenosa, a DOX no sangue é rapidamente distribuída pelos tecidos, incluindo pulmão, fígado, coração, baço e rins. A fração circulante sofre rápido metabolismo hepático. A sua excreção ocorre pela vias biliares e urinárias. De acordo com SPETH e colaboradores (1988), a eliminação da DOX do sangue é trifásica, com $t_{1/2}$ de 12 min, 3,3 h e cerca de 30 h. Devido ao $t_{1/2}$ extremamente baixo da primeira fase, a curva de concentração plasmática *versus* tempo é observada como uma curva biexponencial, sendo normalmente utilizado o modelo aberto de dois compartimentos para a avaliação dos parâmetros farmacocinéticos deste fármaco.

A DOX é administrada pela via i.v. para câncer de mama na concentração de 60 mg/m² em combinação com ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 21 dias, por 4 ciclos. O metabolismo da DOX ocorre no fígado. A DOX possui um metabólito ativo, o doxorubicinol. O $t_{1/2}$ de eliminação varia entre 20 e 48 h (BENJAMIN et al., 1974; RIGGS et al., 1977).

3.5 Método analítico por CLAE

Diversos métodos utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram desenvolvidos para o ensaio da DOX e dos seus metabólitos, sendo que os principais encontram-se resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Determinação de DOX e seu metabólito, doxorubicinol, em fluidos biológicos por CLAE.

COLUNA	FASE MÓVEL	DETECÇÃO	REFERÊNCIA
Inertsil ODS-80 ^a (150 X 4,6 mm, 5 µm)	água:acetonitrila:tetraidrofurano no (76: 24: 0,5, V/V/V), pH 2,0	Fluorescência λ: 480nm (excitação) λ: 560nm (emissão)	BRUIJIN et al., 1999
microbore (C18), (50 X 1 mm, 5 µm) fase reversa	água:acetonitrila:ácido acético (80:19:1, V:V:V), pH 3,0	Fluorescência λ:505 nm (excitação) λ:550 nm (emissão)	ZHAO e DASH, 1999
Oasis® HLB(1X 50 mm, 30 µm) ChromCart® (125 X 4 mm i.d.) Nucleosil 100 - 5 µm C18 AB	clorofórmio:metanol (2:1) acetonitrila:ácido-1- heptanosulfônico 0,2%, pH 4 15/85: 0 min 50/50: 20 min 100/0: 22 min 15/85: 24 min 15/85: 26 min	espectrômetro de massas Fluorescência λ:482 nm (excitação) λ:550 nm (emissão)	MAZUEL et al., 2002 KÜMMERLE et al., 2003
C-18 (250 X 4.6mm, 5 µm)	Gradiente: acetonitrila:fosfato de sódio dibásico 0,05M (50:50, V/V), contendo 0,1% de laurilsulfato de sódio, pH 3,7	UV λ:254 nm	FAHMY et al., 2004
Zorbax Eclipse XDB-C8 (25 cm×4.6mm, 5 µm)	Mistura de solvente A (dodecilsulfato de sódio aquoso, pH 2,00) e solvente B (metanol:acetonitrila = 1:1, V/V) solvente A:solvente B= 40/60.	Fluorescência λ: 254±2 nm λ: 360±2 nm	BADEA et al., 2005
C18 Hypersil ODS, (2,1 X 200 mm, 5 µm) fase reversa	Gradiente: fosfato de potássio monobásico 10 nM, pH 2,0 (FM 1) e acetonitrila (FM 2)	Fluorescência λ:480 nm (excitação) λ:560 nm (emissão)	MAHNIK et al., 2006
Inertsil ODS-80A (4,6 X 150 mm, 5 µm)	água:acetonitrila:tetraidrofurano no (76/24/0.5 V/V/V) , pH 2,0	Fluorescência λ:480 nm (excitação) λ:560 nm (emissão)	VARELA et al., 2007
RP amide C16 (250 X 3 mm, 5 µm) (Supelco, Bellafonte, PA, USA)	Acetato sódio:acetonitrila (72:28 V/V) pH 4.0	UV-visível, λ: 487 nm	CHIN et al., 2002

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Material

- Doxorubicina 50 mg (Doxolen® lote 83115B);
- Daunorrubicina 20 mg (Daunoblastina® lote 7F1001-D);
- Metanol grau CLAE (Vetec®);
- Acetato de sódio cristalino (Merck®);
- Acetonitrila grau CLAE (J. T. Baker®);
- Água MiliQ plus (Milipore®);
- Ácido acético glacial (Cromato Produtos Químicos - CRQ®);
- Membranas de filtração hidrofílica HV em PVDF 0,45 µm de poro, 13 mm de diâmetro, lote B7DN64007 (Milipore®).

4.2. Equipamentos

- Termômetro clínico (Incoterm®);
- Banho-maria (Biomatic®);
- Agitador de tubos (Certomat® MV);
- Centrífuga refrigerada Laborzentrifugen 2K15 (Sigma®);
- Ultra-som (Thornton T50);
- Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência (CLAE) composto por: bomba LC-10AD Shimadzu, detector de fluorescência RF-551 Shimadzu, central CBM-10A Shimadzu.
- Coluna LichroCart® 125-4 HPLC-Cartridge, Lichrospher®

100 RP-18 (5 μ m) lote 611317, nº 221064 (Merck®);

- Pré-coluna Phenomenex SecurityGuard Cartridges C18 4x3 mm (Phenomenex®);

4.3 Considerações Éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Nossa Senhora da Conceição/Grupo Hospitalar Conceição (Anexo 1). Esta pesquisa contou com a colaboração da Dra. Daniela Dornelles Rosa, médica oncologista do Hospital Fêmeina.

4.4 Seleção de pacientes

Três diferentes grupos foram selecionados, baseados no IMC da OMS/2004: a) grupo de mulheres com peso normal (IMC 18,5 – 24,9) (grupo controle); b) grupo de mulheres com sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9); c) grupo de mulheres com obesidade (IMC acima 30,0). Os critérios de inclusão para o ingresso das pacientes no estudo foram: idade entre 20 e 70 anos; somente mulheres com doença primária, ou seja, sem ter tido câncer previamente; mulheres com indicação de terapia sistêmica neoadjuvante (TSN), primeiro, segundo, terceiro ou quarto ciclo de quimioterapia e residir em Porto Alegre.

Não foi possível selecionar o número de pacientes definido previamente à pesquisa através de cálculo estatístico (n=20 por grupo), devido à dificuldade na seleção de pacientes. Um número reduzido de pacientes se enquadrava nos critérios da pesquisa, principalmente quanto à residência na Grande Porto Alegre, devido às coletas de 12 e 24 h, realizadas na residência dos pacientes. Assim, a pesquisa foi finalizada com as pacientes selecionadas até o último momento, com número bastante inferior ao proposto inicialmente (n=20 pacientes por grupo), sendo então um estudo preliminar. A escolha dessas pacientes foi baseada nos critérios de inclusão e na disponibilidade da paciente em participar do estudo. As pacientes que aceitaram participar do estudo foram

devidamente informadas e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2) para inclusão no estudo.

Dos diferentes protocolos utilizados no tratamento do câncer de mama, os grupos foram selecionados entre pacientes que receberam o protocolo AC (Adriamicina[®] e ciclofosfamida).

Nesse tratamento a dose de DOX é de 60 mg/m² de BSA, administrada a cada três semanas, totalizando quatro ciclos. Amostras de pacientes em qualquer um dos ciclos foram utilizadas. É importante salientar que o presente estudo não implicou em nenhuma alteração do protocolo atualmente em uso, inclusive o cálculo da dose. O único ônus que o presente estudo trouxe às participantes foi a necessidade das quatro coletas de sangue ao longo de 24 h.

4.5 Coleta de amostras

Considerando que a DOX apresenta uma curva de concentração biexponencial, com uma fase rápida de cerca de 4-5 h e outra lenta, que se estende por dias, foram coletadas quatro amostras para caracterização da ASC: logo após a administração do quimioterápico; 1 h , 8 h e 24 h após a administração. Esses tempos de coletas foram definidos com base no gráfico de concentração *versus* tempo de DOX apresentado por BRUIJN e colaboradores (1999), conforme representado na Figura 2.

As coletas de todas as amostras foram realizadas pela equipe do laboratório Weinmann, pesquisa clínica, mediante contrato. Após o término da quimioterapia, o responsável técnico do Laboratório Weinmann realizava a primeira coleta, uma hora após o término da quimioterapia realizava a segunda coleta, ambas realizadas no ambulatório de oncologia do Hospital Fêmina. Oito horas e vinte e quatro horas após a quimioterapia, o responsável técnico do Laboratório Weinmann realizava as coletas na residência da paciente, quando em Porto Alegre. Na Grande Porto Alegre, as duas últimas coletas eram realizadas no Laboratório Weinmann mais próximo da residência da paciente.

As amostras de sangue das pacientes foram acondicionadas em tubo à vácuo da marca Greiner contendo EDTA; logo em seguida, realizava-se a centrifugação e separação do plasma em tubo seco e estéril. Estas amostras foram armazenadas em freezer - 80°C até a análise em CLAE. Toda esta etapa foi realizada pela equipe de pesquisa clínica do Laboratório Weinmann. O transporte das amostras do laboratório Weinmann para a Faculdade de Farmácia foi realizado em caixas térmicas contendo gelo seco.

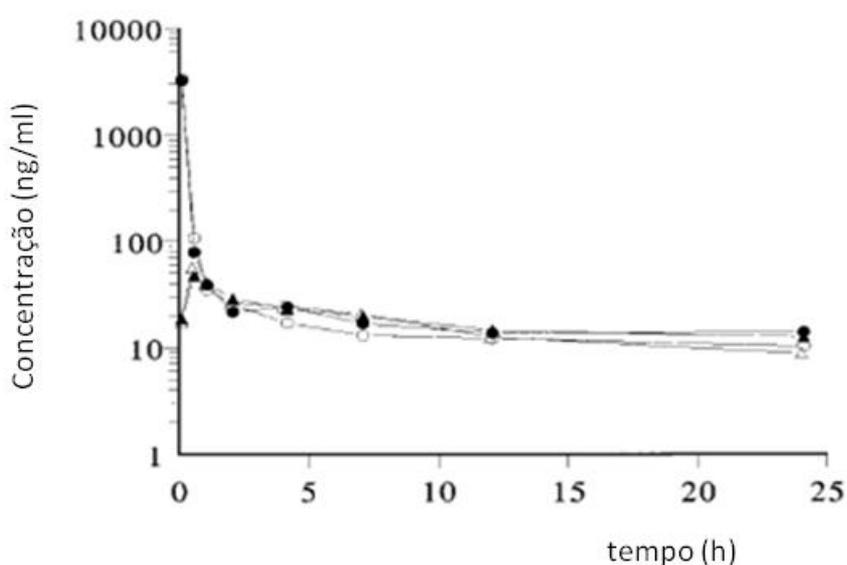


Figura 2: Curva de concentração plasmática *versus* tempo de DOX (círculo) e seu metabólito doxorubicinol (triângulo) em mulheres com câncer de ovário avançado tratadas com 50 mg/m² de DOX (Adaptado de BRUIJN *et al.*, 1999).

4.6 Métodos

4.6.1 Método Analítico para Quantificação de DOX por CLAE

A concentração de DOX nas amostras biológicas foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência. A metodologia utilizada para a quantificação da DOX foi validada pela adaptação da metodologia descrita por CHIN e colaboradores (2002) e BRUIJIN e colaboradores (1999).

4.6.1.1 Condições Cromatográficas

As análises cromatográficas foram desenvolvidas em sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) Shimadzu (Kyoto, Japan), composto por bomba LC-10AD, sistema CBM-10A, detector de fluorescência RF-551 e injetor manual Rheodyne® 7725i com injeções de 20 e 200 µL de loop. A integração dos dados foi realizada pelo software CLASS-VP (versão 6.1). A separação cromatográfica ocorreu através de coluna Phenomenex® RP-18 (250 mm x 4.6 mm, tamanho de partícula 5 µm) com pré-coluna (4mm x 3 mm). A fase móvel foi constituída de acetato de sódio com pH_{aparente} final ajustado 4,0 com ácido acético glacial e acetonitrila, nas proporções de 71:29 (v/v) com fluxo de 0,8 mL/min. A detecção foi realizada em detector de fluorescência com excitação e emissão de 480 e 560 nm, respectivamente.

Após o preparo, a fase móvel foi filtrada em filtro de membrana Millipore® e desgaseificada por 20 min com o auxílio de banho de ultra-som e vácuo.

Para as análises das amostras de plasma, foi utilizado detector com sensibilidade alta. Para a quantificação da DOX, foram utilizadas duas curvas:

- a) Curva Baixa: (concentração 10 a 500 ng/mL) e (loop de 200µL);
- b) Curva Alta: (concentração 500 a 5000 ng/mL) e (loop de 20µL).

4.6.1.2 Preparo da Curva Padrão e Controles de Qualidade em plasma

As soluções estoque de doxorubicina (DOX) (Doxolem®, Zodiac Produtos Farmacêuticos, SP, Brasil) e o padrão interno daunorrubicina (DNR) (Daunoblastina®, Pfizer Brasil, SP, Brasil) foram preparados, por se tratar de medicamento citotóxico, pela empresa Farmoterápica, em capela adequada para tal preparo. 50 mg de DOX e 20 mg de DNR foram dissolvidas em metanol grau CLAE em balões volumétricos de 50 mL, obtendo concentração final de 1 mg/mL e 0,4 mg/mL, respectivamente.

A partir desta solução foram realizadas diluições obtendo-se soluções de controle baixo e alto:

i. Curva Baixa (10 e 500 ng/mL): A partir de uma solução contendo 5000 ng/ml de DOX, foram preparadas soluções metanólicas nas concentrações de 100, 250, 500, 1000, 2500 e 5000 ng/mL, foram transferidos 50 µL para o tubo contendo 400 µL de plasma e 50 µL de solução de padrão interno, obtendo-se as concentrações finais da curva padrão: 10, 25, 50, 100, 250 e 500 ng/mL. DNR foi diluída a 1000 ng/mL em metanol e 50 µL adicionado à mistura. Os controles de qualidade utilizados nesta curva foram preparados nas concentrações de 30, 150 e 400 ng/mL.

ii. Curva Alta (500 e 5000 ng/mL): A partir de uma solução contendo 50000 ng/ml de DOX, foram preparadas soluções metanólicas nas concentrações de 5000, 7600, 10000, 20000, 35000 e 50000 ng/mL, foram transferidos 50 µL para o tubo contendo 400 µL de plasma e 50 µL de solução de padrão interno, obtendo-se as concentrações finais da curva padrão: 500, 760, 1000, 2000, 3500 e 5000 ng/mL. DNR (PI) foi diluída a 9000 ng/mL em metanol e 50 µL adicionado à mistura. Os controles de qualidade utilizados nesta curva foram preparados nas concentrações de 660, 1500 e 4000 ng/mL.

4.6.1.3 Processamento das Amostras de Plasma

As amostras de plasma foram submetidas a um processo de precipitação de proteínas através da adição de 300 µL de metanol gelado. À 400 µL de plasma descongelado foram adicionados 50 µL de DNR (PI), 50 µL de DOX e 300 µL de metanol gelado. A amostra foi homogeneizada em vortex por 20 segundos, submetida a banho-maria de 25 °C por 5 minutos e centrifugada a 10000 rpm por 15 minutos, a 25 °C. O sobrenadante foi filtrado com membranas de filtração hidrofílica (Millipore®) e então quantificado por CLAE. Para as amostras das pacientes, não foi adicionado DOX, sendo adicionados 50 µL de metanol e o restante igual ao descrito anteriormente.

4.6.1.4 Validação da Metodologia Analítica por CLAE para plasma

O método analítico por CLAE foi validado através da linearidade, precisão, exatidão e limite de quantificação, obtidos através de curvas de calibração e controles de qualidade de amostras de plasma contendo concentrações conhecidas de DOX, conforme descrito na literatura (ANVISA, 2003).

A precisão e exatidão do método foram determinadas pela análise em duplicata do controle baixo e do controle alto por quatro dias consecutivos das três diferentes concentrações, curva baixa (30, 150 e 400 ng/mL) e curva alta (660, 1500 e 4000 ng/mL). A linearidade também foi avaliada em duplicata por quatro dias consecutivos nas concentrações, curva baixa (10, 25, 50, 100, 250 e 500 ng/mL) e curva alta (500, 760, 1000, 2000, 3500 e 5000 ng/mL). Determinou-se o coeficiente de correlação e os coeficientes de variação intra e interdia das curvas. A linearidade e desvio da linearidade das curvas padrão foram analisadas estatisticamente através de ANOVA.

4.6.2 Teste de Estabilidade das Amostras Biológicas

As amostras biológicas foram avaliadas quanto à estabilidade do fármaco (n=3) para a curva alta e para a curva baixa após três ciclos de congelamento e descongelamento, após 9 h em temperatura ambiente e após 120 dias do preparo (-20 °C), sendo que a precipitação das proteínas era realizada somente no momento da análise. Após a adição de DOX e DNR ao plasma, as amostras permaneciam armazenadas em freezer comum até o momento da análise.

Quantidade conhecida de DOX foi adicionada às amostras obtendo-se concentrações finais de 30 e 400 ng/mL (curva baixa) e 500 e 1000 ng/mL (curva alta) e DNR (PI) 1000 ng/mL (curva baixa) e 9000 ng/mL (curva alta).

Após homogeneização, as amostras foram submetidas ao processamento descrito em 4.6.1.3.

4.6.3 Recuperação do Analito

As amostras biológicas foram avaliadas quanto à recuperação, que mede a eficiência do procedimento de extração de um método analítico.

Quantidades conhecidas de DOX (30, 150 400 ng/mL, curva baixa e 660, 1500 e 4000 ng/mL, curva alta); e DNR (PI) (1000 ng/mL, curva baixa e 9000 ng/mL, curva alta) foram diluídas em plasma e em fase móvel, em triplicata. Todas as amostras foram submetidas ao processamento descrito em 4.6.1.3.

4.6.4 Farmacocinética da doxorrubicina no plasma humano

Os perfis foram analisados por modelos não-compartimental e compartimental, utilizando-se os programas Excel® v. 7.0 (Microsoft®) e Scientist® v. 2.0 (MicroMath®), respectivamente.

4.6.4.1 Análise Não-Compartimental

Para cada paciente, foram calculadas ASC e $C_{m\acute{a}x}$, com o objetivo de avaliar os perfis dos três grupos, visto que tanto a subdose quanto a sobredose de quimioterápico podem prejudicar o tratamento das pacientes.

A área sob a curva (ASC) foi calculada pelo método trapezoidal, do tempo zero até o último tempo de coleta (ASC_{0-t}), conforme equação 4. Devido aos valores baixos de inclinação da fase terminal (beta), representada pelos dois últimos pontos experimentais, optou-se pela não utilização da área extrapolada, por apresentar valores superiores a 20% da área total.

$$ASC = \left(\frac{Cp0 + Cp1}{2} \right) \cdot \Delta t + \left(\frac{Cp1 + Cp2}{2} \right) \cdot \Delta t + \dots + \left(\frac{Cp(t-1) + Cpt}{2} \right) \cdot \Delta t \quad \text{Eq. 4}$$

A concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) foi obtida diretamente do gráfico.

4.6.4.2 Análise Compartmental

Os perfis de concentração plasmática foram analisados por modelo compartmental, utilizando-se programa de regressão não linear Scientist® versão 2.0 (MicroMath®, Utah, USA).

O modelo compartmental e as respectivas equações utilizadas para determinar os parâmetros individuais foram selecionados considerando o melhor ajuste gráfico e a correlação dos pontos experimentais aos perfis calculados, a menor soma dos quadrados dos desvios entre os pontos experimentais e o perfil calculado, e o maior Critério de Seleção do Modelo (MSC) do programa.

Para a análise compartmental, foi usado modelo aberto de dois compartimentos com absorção de ordem zero e eliminação de primeira ordem a partir do compartimento central. O diagrama deste modelo está apresentado na Figura 3. Este modelo permite que os valores de A, B, alfa e beta possam ser definidos a partir da dose, do volume de distribuição no compartimento central, do tempo de infusão, e uma série de medições da concentração no compartimento ao longo de um período de tempo. Este modelo faz parte da biblioteca de farmacocinética do software (MicroMath, 1994). Para ajustar os dados, o t_{inf} foi de 0,66 h (tempo de infusão) e a dose foi individualizada. Ambos os parâmetros foram fixados durante a análise compartmental. O modelo utilizado no programa Scientist® está representado no Anexo 3.

Figura 3: Representação esquemática do modelo aberto de dois compartimentos com absorção de ordem zero e eliminação de primeira ordem a partir do compartimento central. K_{12} : constante de velocidade de distribuição do compartimento central para o periférico; K_{21} : constante de velocidade de distribuição do compartimento periférico para o central; K_{elim} : constante de eliminação.

4.6.4.3 Simulação das concentrações plasmáticas

A fim de simular quais seriam os novos valores de concentração plasmática de DOX caso a dose fosse ajustada por outros parâmetros em vez de superfície corporal (BSA), novas doses foram calculadas para os pacientes com excesso de peso com base no seu peso corporal e índice de massa corporal (IMC). Em seguida, essas novas doses foram aplicadas ao modelo no Scientist[®], fixando os parâmetros previamente calculados. Com os novos valores de concentração plasmática simulada pelo modelo, determinou-se a ASC e $C_{máx}$, e esses valores foram comparados com aqueles medidos no plasma.

4.6.5 Análise Estatística

Os parâmetros farmacocinéticos obtidos do modelo não-compartimental e do modelo compartimental foram comparados estatisticamente, utilizando-se teste “t” de student. Os parâmetros obtidos através dos dados das pacientes acometidas de câncer de mama com peso normal, sobrepeso e obesas foram comparados com (α = 0,05). As diferenças significativas foram determinadas por $t_{calc} > t_{crit}$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Validação do Método Analítico

A validação de um método analítico é definida como sendo um processo através do qual estudos de laboratório são utilizados para garantir que o método em questão atenda às exigências desejadas (BRITAIN, 1998). A validação é realizada para garantir que o método seja exato, específico e reprodutível, assegurando credibilidade durante seu uso rotineiro (FDA, 2001).

A metodologia analítica por CLAE para amostras de plasma foi validada através da seletividade, repetibilidade e precisão intermediária, exatidão, linearidade, limite de quantificação, estabilidade e extração.

Os cromatogramas obtidos por CLAE da DOX e DNR em plasma humano podem ser observados nas Figuras 4 e 5. O tempo de retenção da DOX e da DNR foi de aproximadamente 4,2 e 10,2, respectivamente. As Figuras 6 e 7 apresentam cromatogramas de pacientes em tratamento que receberam quimioterapia de DOX.

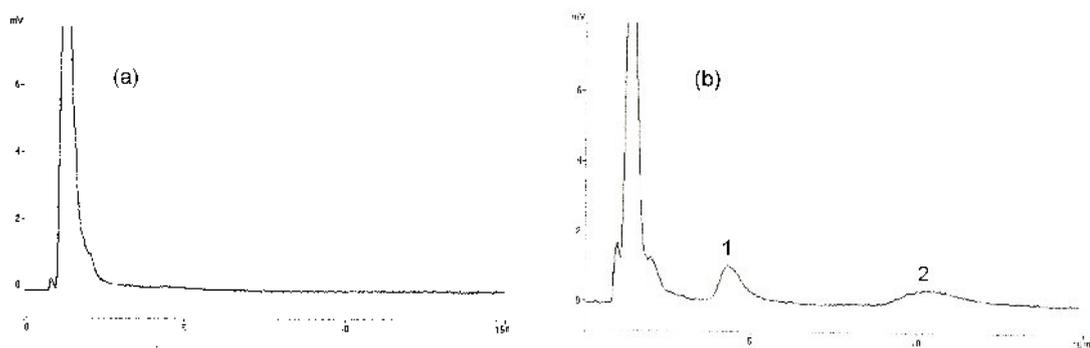


Figura 4: Cromatogramas obtidos por CLAE para a DOX em amostras de plasma para a curva baixa (10 a 500 ng/mL): a) branco de plasma; b) amostra da curva padrão de DOX (1) e DNR (2) (padrão interno) nas concentrações de 100 e 1000 ng/mL, respectivamente.

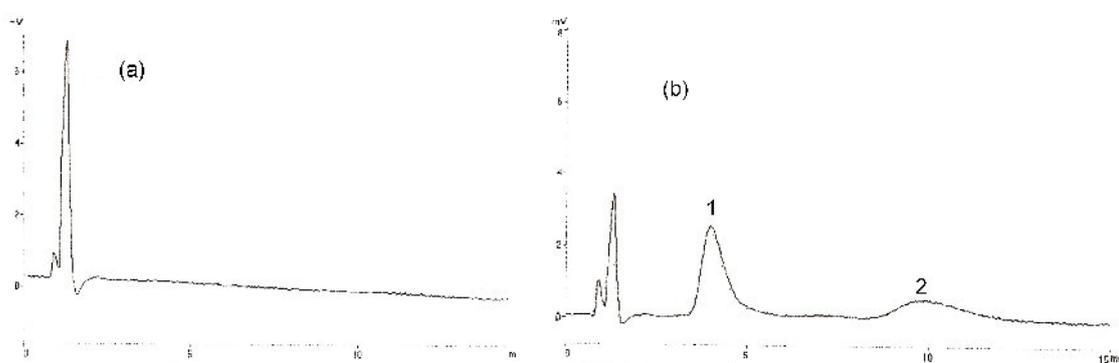


Figura 5: Cromatogramas obtidos por CLAE para a DOX em amostras de plasma para a curva alta (500 a 5000 ng/mL): a) branco de plasma; b) amostra da curva padrão de DOX (1) e DNR (2) (padrão interno) nas concentrações de 2000 e 9000 ng/mL, respectivamente.

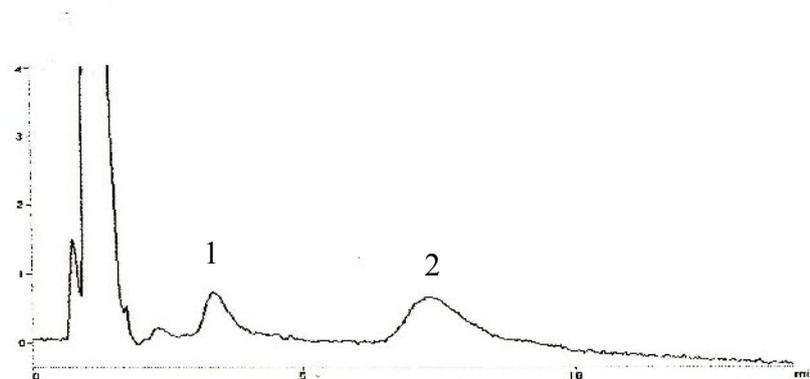


Figura 6: Cromatograma obtido por CLAE para a DOX em amostra de plasma para paciente na curva baixa (10 a 500 ng/mL), DOX (1) e DNR (2) (padrão interno), respectivamente.

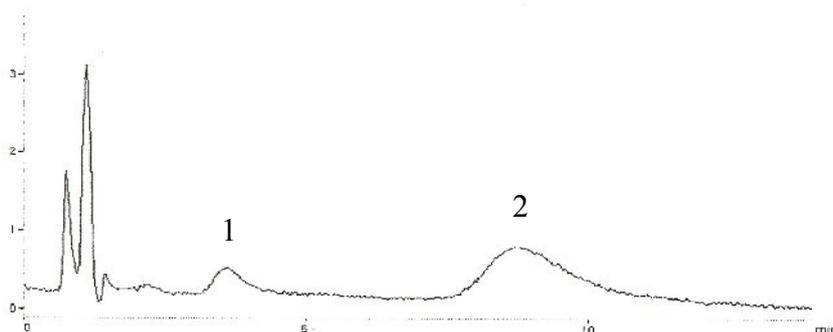


Figura 7: Cromatograma obtido por CLAE para a DOX em amostra de plasma para paciente na curva alta (500 a 5000 ng/mL), DOX (1) e DNR (2) (padrão interno), respectivamente.

A seletividade de um método analítico é considerada como a capacidade do método de diferenciar e quantificar o analito na presença de outros componentes presentes na amostra (FDA, 2001). A seletividade do método pode ser observada nas Figuras 3 e 4 comparando-se o cromatograma do branco de plasma (a) com o cromatograma que contém DOX e DNR (b). Não foram observados picos interferentes nas amostras analisadas.

5.2 Linearidade

A linearidade corresponde à capacidade do método de fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em exame dentro de determinada variação.

A linearidade do método analítico foi avaliada através de seis concentrações diferentes. Duas curvas padrão com faixa de concentração entre 10 e 500 ng/mL (curva baixa), em dois diferentes dias; e duas curvas padrão com faixa de concentração entre 500 e 5000 ng/mL (curva alta), em dois diferentes dias. Foram determinados a inclinação, a intersecção e o coeficiente de determinação.

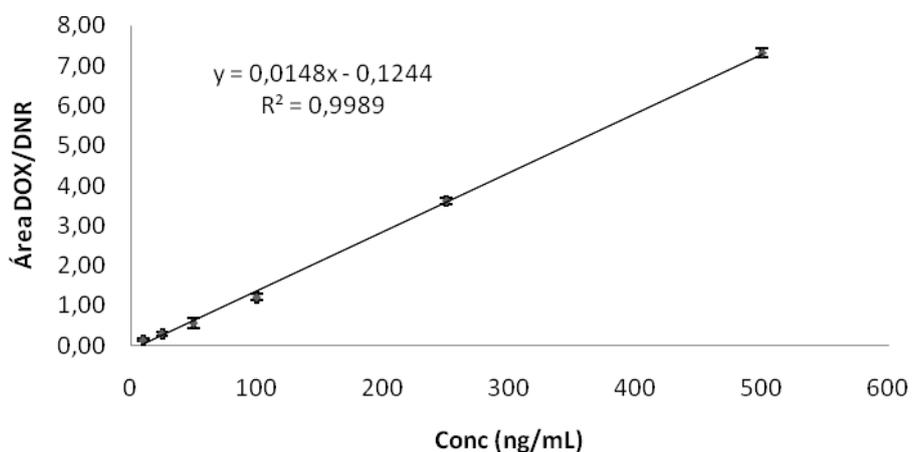


Figura 8: Média das duas curvas padrão da DOX em plasma na concentração de 10 a 500 ng/mL determinada por CLAE.

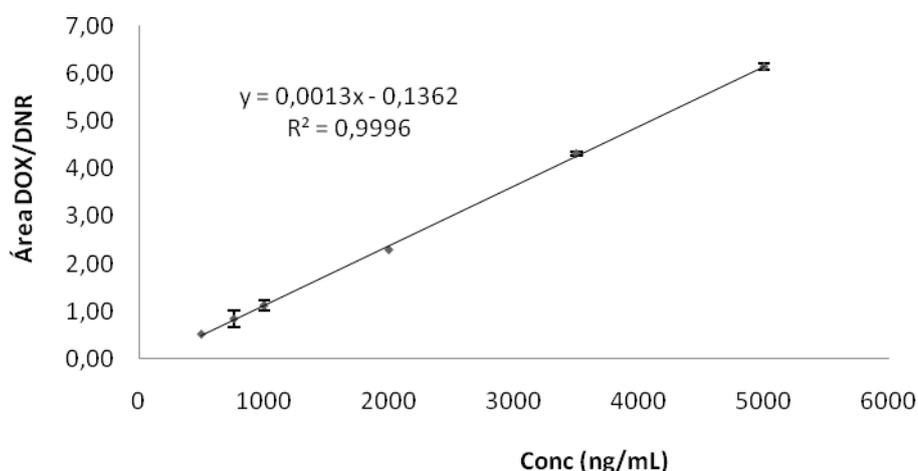


Figura 9: Média das duas curvas padrão da DOX em plasma na concentração de 500 a 5000 ng/mL determinada por CLAE.

A linearidade entre a concentração da DOX e área da razão dos picos de DOX e DNR pode ser observada nas Figuras 8 e 9, com valores de coeficiente de correlação superiores a 0,99 (FDA, 2001). A ANOVA para os dados experimentais, em ambas as curvas, mostrou que a regressão foi linear ($F_{\text{calc}} > F_{\text{crit}}$; $p=0,05$) e que não apresentou desvio de linearidade ($F_{\text{calc}} < F_{\text{crit}}$; $p=0,05$) tanto para o controle baixo e ($F_{\text{calc}} < F_{\text{crit}}$; $p=0,01$) quanto para o controle alto.

5.3 Precisão

A precisão do método analítico representa a concordância de uma série de medidas, resultantes da aplicação repetida do método a amostras homogêneas. A precisão pode ser avaliada pela repetibilidade, reprodutibilidade e precisão intermediária. A repetibilidade é a medida em função dos valores encontrados através de várias reproduções do método, nas mesmas condições, em curto intervalo de tempo. A precisão intermediária expressa o efeito de variações do método em diferentes dias e/ou analistas e/ou equipamentos. A reprodutibilidade se refere aos resultados dos estudos

de colaboração entre laboratório (FDA, 2001). A precisão deve ser investigada usando não menos de que cinco determinações de, no mínimo, três concentrações diferentes.

A precisão do método para amostras de plasma foi avaliada através dos coeficientes de variação intradia (repetibilidade) e interdia (precisão intermediária), determinados pela análise de cinco amostras, por dois dias consecutivos, de três concentrações diferentes de DOX. Os resultados da precisão podem ser visualizados nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2: Desvio padrão relativo intradia e intermediária das três amostras de controle de qualidade utilizadas para a curva padrão de DOX (10 a 500 ng/mL) em plasma.

Precisão Média ±			
D.P.R.	Intradia	Intradia	Intermediária
DOX (ng/mL)	dia 1 ^a	dia 2 ^a	
30	105,8 ± 4,97	108,1 ± 2,00	106,9 ± 3,72
150	96,6 ± 3,15	90,8 ± 2,24	93,7 ± 4,17
400	99,5 ± 3,28	105,9 ± 2,08	102,7 ± 4,18

^a Valores para n = 5 determinações

Tabela 3: Desvio padrão relativo intradia e intermediária das três amostras de controle de qualidade utilizadas para a curva padrão de DOX (500 a 5000 ng/mL) em plasma.

Precisão Média ±			
D.P.R.	Intradia	Intradia	Intermediária
DOX (ng/mL)	dia 1 ^a	dia 2 ^a	
660	98,9 ± 2,32	93,6 ± 6,87	96,2 ± 5,55
1500	89,5 ± 2,68	94,2 ± 1,68	91,8 ± 3,39
4000	91,1 ± 1,71	104,6 ± 4,63	97,8 ± 8,03

^a Valores para n = 5 determinações

Os coeficientes de variação intradia e interdias devem apresentar valores inferiores a 15% para cada concentração, exceto para o menor limite de quantificação, que deve ser inferior a 20% (FDA, 2001). Os valores encontrados estão de acordo com as especificações, demonstrando que o método possui repetibilidade quando executado mais de uma vez no mesmo dia e sua análise é precisa quando realizada em diferentes dias.

5.4 Exatidão

A exatidão representa o grau de concordância entre os resultados individuais encontrados e o valor aceito como referência (FDA, 2001). A exatidão do método foi avaliada pela análise de cinco amostras, por dois dias consecutivos, de três concentrações diferentes de DOX.

Através dos resultados apresentados nas Tabelas 4 e 5, conclui-se que o método é exato, indicando que as concentrações determinadas estão próximas aos valores teóricos esperados.

Tabela 4: Exatidão das amostras de controle de qualidade utilizadas para a curva padrão de DOX (10 a 500 ng/mL) em plasma.

DOX (ng/mL)	Mínimo ^a (ng/mL)	Máximo ^a (ng/mL)	faixa ^a (%)	
30	30,26	34,40	100,9	114,7
150	131,69	150,90	87,8	100,6
400	379,16	431,02	94,8	107,8

^a Valores para n = 5 determinações

Tabela 5: Exatidão das amostras de controle de qualidade utilizadas para a curva padrão de DOX (500 a 5000 ng/mL) em plasma.

DOX (ng/mL)	Mínimo ^a (ng/mL)	Máximo ^a (ng/mL)	faixa ^a (%)	
660	582,41	672,03	88,2	101,8
1500	1303,18	1447,90	86,9	96,5
4000	3591,28	4326,22	89,8	108,2

^a Valores para n = 5 determinações

5.5 Limite de Quantificação

O limite de quantificação (LQ) representa a concentração mais baixa da substância em análise que pode ser quantificada através da metodologia, apresentando exatidão e precisão satisfatória. Para o LQ a variação máxima aceita é de 20% (FDA, 2001).

Controle alto: 3,8:0,7 DOX (5:1) e 8,5:0,7 DNR (12:1); relação sinal:ruído.

Controle baixo: 3,0:0,3 DOX (10:1) e 7,5:0,4 DNR (18:1); relação sinal:ruído.

Embora o controle alto tenha apresentado a relação sinal ruído de apenas 5:1, optou-se por aceitar este valor, considerando que o DPR foi sempre adequado e que o equipamento estava produzindo ruído bastante elevado.

5.6 Teste de Estabilidade das Amostras Biológicas

A estabilidade de substâncias em fluidos biológicos depende das condições de estocagem, propriedades químicas da substância e da matriz

biológica onde se encontram, além do material de acondicionamento. A estabilidade de muitos analitos em uma matriz biológica particular não pode ser extrapolada para outras matrizes e sistemas de estocagem (FDA, 2001).

Após a coleta, as amostras de plasma das pacientes permaneceram armazenadas em tubos contendo EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético) em freezer (-80°C) até o momento das análises. Considerando a possibilidade de degradação das amostras sob estas condições, investigou-se sua integridade.

A estabilidade do analito em plasma foi avaliada tanto para a curva baixa (30 e 400 ng/mL) como para a curva alta (660 e 4000 ng/mL). As condições para esta avaliação foram: estabilidade de curta duração (após 9 h do preparo em temperatura ambiente, tempo máximo desde o preparo até a análise), estabilidade após ciclos de congelamento e descongelamento (três ciclos) e estabilidade de longa duração (120 dias armazenado em freezer comum), preparados conforme descrito em 4.6.1.3, entretanto, a adição do metanol gelado para precipitar as proteínas foi realizado somente no momento da análise no CLAE. Os resultados estão na Tabela 6.

Tabela 6: Estabilidade da DOX pela análise da exatidão média em triplicata de duas concentrações diferentes para o controle baixo e alto.

DOX (ng/mL)	após 3 ciclos congelamento e descongelamento (exatidão média ± DP)	após 9 horas do preparo (exatidão média ± DP)	após 120 dias do preparo (exatidão média ± DP)
30	98,9 ± 6,3	107,9 ± 1,23	105,7 ± 3,2
400	101,1 ± 4,4	107,5 ± 1,18	101,0 ± 0,8
660	105,5 ± 2,2	102,1 ± 5,22	97,7 ± 1,13
4000	98,7 ± 2,2	100,5 ± 0,33	103,3 ± 2,7

Frente aos resultados obtidos, as amostras foram consideradas estáveis no período sob investigação.

5.7. Recuperação

A recuperação mede a eficiência do procedimento de extração do método analítico dentro de um limite de variação. Foram comparadas amostras com plasma e amostras sem plasma nas concentrações da curva baixa (30, 150 e 400 ng/mL) e da curva alta (660, 1500 e 4000 ng/mL). Os resultados estão apresentados na Tabela 7. Através da análise dos valores obtidos, conclui-se que o procedimento de extração foi eficiente.

Tabela 7: Recuperação da DOX pela análise da exatidão média de três amostras de controles de qualidade baixo, médio e alto.

DOX (ng/mL)	recuperação (plasma*100/solução) exatidão média ± DP (%)
30	104,9 ± 3,2
150	106,0 ± 5,3
400	106,5 ± 4,1
660	102,0 ± 7,6
1500	102,7 ± 7,7
4000	100,5 ± 2,1

5.8. Avaliação Farmacocinética da Doxorubicina

5.8.1 Perfil Plasmático

As condições de cada paciente podem ser observadas na Tabela 8.

Tabela 8: Características das pacientes analisadas no estudo farmacocinético da DOX.

Paciente	idade	peso	altura	IMC	BSA	Dose mg/m ²	condição
1	59	57	1,59	22,5	1,580	94,8	peso normal
7	57	59,5	1,55	24,8	1,610	96,6	peso normal
8	51	70	1,68	24,8	1,820	109,2	peso normal
3	48	58	1,49	26,1	1,550	93,0	sobrepeso
4	46	76	1,63	28,6	1,840	110,4	sobrepeso
5	69	70	1,54	29,5	1,730	103,8	sobrepeso
6	65	63	1,58	25,2	1,670	100,2	sobrepeso
9	37	64,9	1,61	25,0	1,700	102,0	sobrepeso
2	46	82	1,5	36,4	1,840	110,4	obesidade
10	58	90	1,68	31,9	2,049	122,94	obesidade

A DOX foi administrada pela via intravenosa por infusão durante 40 min, na dose de 60 mg/m² de BSA. Foram realizadas quatro coletas por paciente. Os tempos de coleta foram: logo após o término da quimioterapia, 1, 8 e 24 h.

Os médicos oncologistas na rotina da consulta realizam o estadiamento de cada paciente com o objetivo de verificar as características do tumor, isto pode ser observado na Tabela 9.

Tabela 9: Estadiamento do câncer de mama das pacientes do estudo

Paciente	Estadiamento	condição
1	T3 N1 M0 = EC III A	peso normal
7	T3 N1 M0 = EC III A	peso normal
8	T2 N1 M0 = EC II B	peso normal
3	T4b N1 M0 = EC III B	sobrepeso
4	T3 N0 M0 = EC III A	sobrepeso
5	T3 N2 M0 = EC III B	sobrepeso
6	T2 N2 M0 = EC III A	sobrepeso
9	T2 N0 M0 = EC II A	sobrepeso
2	T4b N0 M0 = EC III B	obesidade
10	T2 N0 M0 = EC II A	obesidade

T é a extensão do tumor primário; N é a disseminação para linfonodos regionais; e M é metástase. T (T0 a T4); N (N0 a N3); e M (M0 e M1). Quanto maior o número, mais comprometida estará a doença. O EC, estágio clínico, é tabelado conforme combinação de TNM.

Após a coleta das amostras e análise por CLAE, foram obtidos os perfis de concentração plasmática *versus* tempo, individuais e estes dados foram, posteriormente, analisados por abordagem não-compartimental e compartimental. Os parâmetros obtidos foram comparados estatisticamente pelo teste “t” de student para as duas abordagens e para os diferentes grupos de pacientes.

5.8.1.1 Análise não-Compartimental

As concentrações plasmáticas de DOX em plasma das pacientes obtidas pelo CLAE podem ser observadas nas Tabelas 10, 11 e 12.

Tabela 10: Concentração plasmática (ng/mL) de DOX *versus* tempo de pacientes com câncer de mama com peso normal (IMC até 24,9) obtidos por CLAE.

t (h)	Pac1	Pac 7	Pac 8	Média ± DPR
0	0	0	0	0
0,66	730,0	689,7	471,6	630,4 ± 22,1
1,66	478,0	515,8	440,2	478,0 ± 7,9
8,66	59,7	45,7	52,1	52,5 ± 13,3
24,66	46,0	39,7	33,8	39,8 ± 15,3

Tabela 11: Concentração plasmática (ng/mL) de DOX *versus* tempo de pacientes com câncer de mama com sobrepeso (IMC 25,9 – 29,9), obtidos por CLAE.

t (h)	Pac3	Pac4	Pac5	Pac6	Pac9	Média ± DPR
0	0	0	0	0	0	0
0,66	399,0	381,8	437,8	384,8	389,0	398,5 ± 5,8
1,66	350,1	374,9	353,7	344,3	226,4	329,9 ± 17,9
8,66	41,9	43,7	42,2	40,0	98,0	53,2 ± 47,2
24,66	37,8	36,1	31,5	36,6	57,6	39,9 ± 25,5

Tabela 12: Concentração plasmática (ng/mL) de DOX *versus* tempo de pacientes com câncer de mama com obesidade (IMC acima de 30,0), obtidos por CLAE.

t (h)	Pac2	Pac 10	Média ± DPR
0	0	0	0
0,66	364,6	224,7	294,7 ± 33,6
1,66	318,5	204,7	261,6 ± 30,8
8,66	39,7	91,3	65,5 ± 55,7
24,66	37,8	54,4	46,1 ± 25,5

Os perfis plasmáticos médios *versus* tempo obtidos após administração intravenosa de DOX a pacientes com câncer de mama nos diferentes grupos, pode ser visualizado na Figura 10.

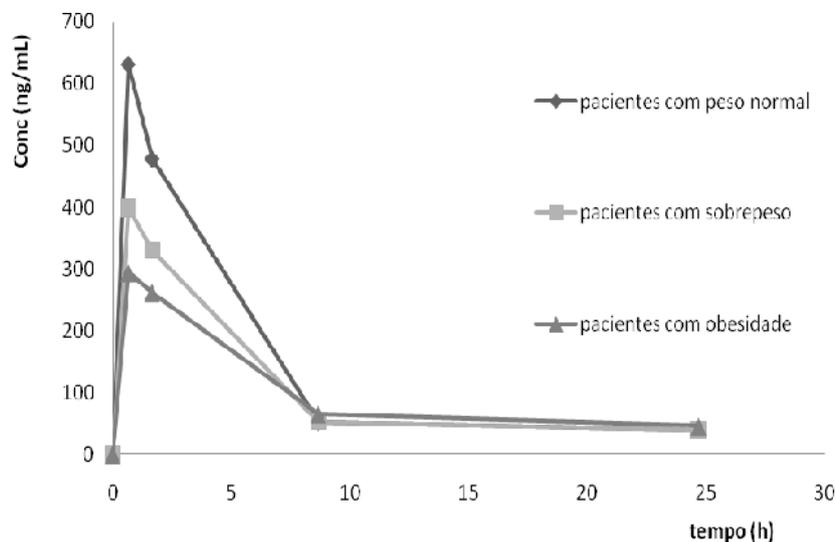


Figura 10: Perfil plasmático médio da DOX nos diferentes grupos de pacientes, pacientes com peso normal (IMC até 24,9) (n = 3); pacientes com sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9) (n = 5); pacientes com obesidade (IMC acima 30,0) (n = 2).

A partir dos perfis plasmáticos individuais foram calculados, por abordagem não-compartimental, os parâmetros farmacocinéticos médios de cada grupo, estes valores estão demonstrados na Tabela 13.

Tabela 13: Parâmetros farmacocinéticos médios obtidos por análise não compartimental dos perfis plasmáticos individuais das pacientes nos três grupos que receberam DOX pela via i.v.

	ASC (ng.mL.h ⁻¹) ± D.P.R.	C _{máx} (h) ± D.P.R.
pacientes com peso normal	3357,7 ± 8,8	630,4 ± 22,1
pacientes com sobrepeso	2581,0 ± 5,5	398,5 ± 5,8
pacientes com obesidade	2413,0 ± 4,5	294,7 ± 33,6

Utilizando o teste “t” de student, foi possível observar que os valores de ASC das pacientes com sobrepeso e obesas apresentaram diferenças significativas em relação às pacientes com peso normal ($\alpha = 0,05$; $t_{\text{cal}} (5,15) > t_{\text{crit}} (2,45)$; $t_{\text{cal}} (4,16) > t_{\text{crit}} (3,18)$, respectivamente). Entretanto, entre o grupo de pacientes com sobrepeso e obesas a diferença não foi significativa ($\alpha = 0,05$; $t_{\text{cal}} (1,46) < t_{\text{crit}} (2,57)$).

O $C_{\text{máx}}$ analisado estatisticamente apresentou diferenças significativas apenas quando comparado ao grupo de pacientes com peso normal e ao grupo de pacientes com sobrepeso ($\alpha = 0,05$; $t_{\text{cal}} (3,85) > t_{\text{crit}} (2,45)$). As comparações do grupo com peso normal versus grupo com obesidade e grupo com sobrepeso *versus* grupo com obesidade, não apresentaram diferenças significativas ($\alpha = 0,05$; $t_{\text{cal}} (2,89) < t_{\text{crit}} (3,18)$; $t_{\text{cal}} (2,55) < t_{\text{crit}} (2,57)$, respectivamente). Entretanto, é visível que há diferenças entre o grupo de pacientes com peso normal em relação às pacientes obesas, isso ocorre devido ao baixo número de pacientes do grupo de mulheres obesas ($n = 2$) e o elevado desvio padrão entre elas.

5.8.1.2 Análise compartimental

Nos modelos farmacocinéticos compartimentais, o organismo é representado como um sistema de compartimentos ligados entre si. Um compartimento não representa, necessariamente, uma região fisiológica ou anatômica. É considerado como um tecido ou grupo de tecidos que possui similaridade de fluxo sanguíneo e de afinidade pelo fármaco. A utilização de modelos compartimentais permite definir quantitativamente os processos cinéticos de fármacos no organismo através da utilização de equações representativas (SHARGEL e YU, 1993).

O modelo compartimental para análise dos dados foi escolhido de acordo com o melhor ajuste gráfico, a melhor correlação entre os valores experimentais e os valores calculados pelo programa Scientist[®], pelo maior

Critério de Seleção do Modelo (MSC) do programa. O MSC representa a adequação do modelo proposto para descrever os dados experimentais, sendo que, quanto maior o valor obtido, melhor o modelo.

Os valores obtidos de concentração plasmática *versus* tempo por CLAE, das pacientes com câncer de mama, foram modelados pelo programa Scientist® utilizando o modelo aberto de dois compartimentos, absorção de ordem zero e eliminação de primeira ordem a partir do compartimento central.

Após esta análise compartimental, novos valores de concentração plasmática para cada paciente foram obtidos, e estes valores podem ser observados na Tabelas 14, 15 e 16.

Tabela 14: Concentração plasmática (ng/mL) de DOX *versus* tempo das pacientes individuais com câncer de mama com peso normal (IMC até 24,9) e da curva média modelados pelo programa Scientist® segundo modelo de 2 compartimentos abertos.

t (h)	Pac1	Pac 7	Pac 8	Curva Média
0	0	0	0	0
0,66	730,4	698,7	501,7	638,7
1,66	477,3	501,2	395,7	464,7
8,66	61,6	66,5	83,0	69,3
24,66	44,4	24,4	15,9	27,5

Tabela 15: Concentração plasmática (ng/mL) de DOX *versus* tempo das pacientes individuais com câncer de mama com sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9) e da curva média modelados pelo programa Scientist® segundo modelo de 2 compartimentos abertos.

t (h)	Pac3	Pac4	Pac5	Pac6	Pac 9	Curva Media
0	0	0	0	0	0	0
0,66	417,8	413,4	538,10	404,9	389,0	408,3
1,66	322,9	329,0	353,18	314,2	226,4	314,1
8,66	65,8	75,6	43,76	65,2	98,0	68,2
24,66	23,1	18,7	30,18	21,3	57,6	30,3

Tabela 16: Concentração plasmática (ng/mL) de DOX *versus* tempo das pacientes individuais com câncer de mama com obesidade (IMC acima de 30,0) e da curva média modelados pelo programa Scientist® segundo modelo de 2 compartimentos abertos.

t (h)	Pac2	Pac 10	Curva Média
0	0	0	0
0,66	380,7	228,3	305,1
1,66	293,8	199,6	247,1
8,66	61,8	94,0	76,0
24,66	23,7	53,2	39,7

O perfil de concentração plasmática média *versus* tempo modelado pelo programa Scientist para as pacientes com câncer de mama que receberam quimioterapia de DOX na dose de 60 mg/m² de BSA com peso normal, sobrepeso e obesas, pode ser visualizado nas Figuras 11, 12 e 13.

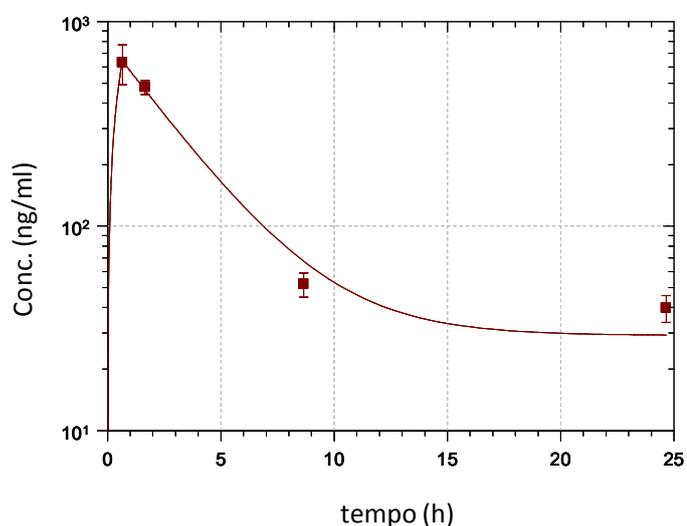


Figura 11: Perfil plasmático médio da DOX administrada pela via iv na dose média de 100,2 mg a pacientes com câncer de mama com peso normal (IMC até 24,9) (n = 3) modelado para 2 compartimentos abertos, infusão, pelo programa Scientist®.

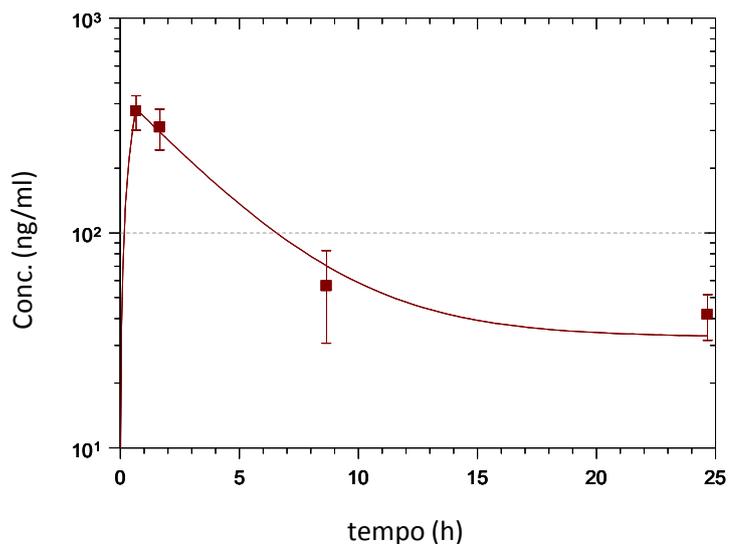


Figura 12: Perfil plasmático médio da DOX administrada pela via iv na dose média de 101,9 mg a pacientes com câncer de mama com sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9) (n = 5) modelado para 2 compartimentos abertos, infusão, pelo programa Scientist®.

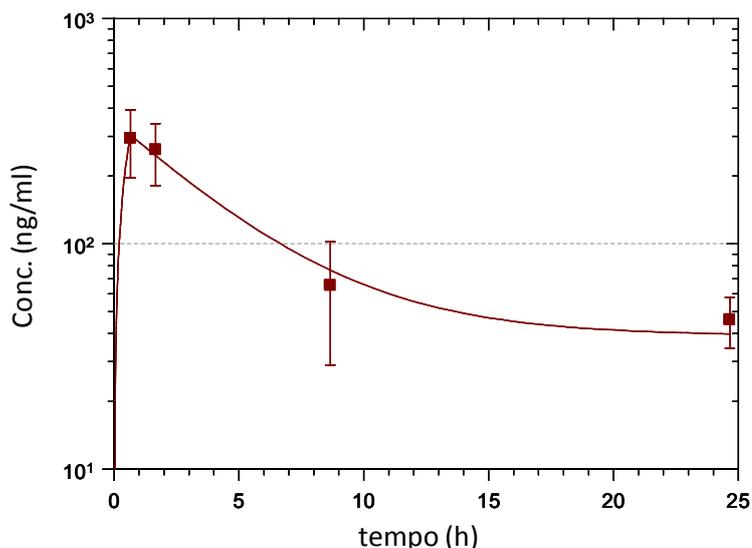


Figura 13: Perfil plasmático médio da DOX administrada pela via iv na dose média de 116,7 mg a pacientes com câncer de mama com obesidade (IMC acima 30,0) (n = 2) modelado para 2 compartimentos abertos, infusão, pelo programa Scientist®.

Após modelagem dos dados, foram determinadas as microconstantes que descrevem o modelo aplicado no Scientist®, tais microconstantes estão apresentadas na Tabela 17.

Tabela 17: Parâmetros farmacocinéticos médios (microconstantes) obtidos da análise compartimental dos dados individuais de concentração plasmática por tempo após administração i.v. de DOX na dose média de 100,2 mg, 101,9 mg e 116,7 mg em pacientes com câncer de mama com peso normal, sobrepeso e obesas, respectivamente.

	Curva Média	Curva Média	Curva Média
	Pacientes	Pacientes	Pacientes
	com peso	com	com
	Normal	sobrepeso	obesidade
KELIM (h^{-1})	1,26E-11	1,25E-11	1,61E-13
K12 (h^{-1})	0,32	0,27	0,22
K21 (h^{-1})	0,01	0,02	0,03
DOSE (mg)	100,2	101,9	116,7
VOLUME	0,14	0,23	0,36
TIV (h)	0,66	0,66	0,66
MSC	4,6	3,7	3,4
r	0,999	0,997	0,997

A análise compartimental serviu para simular as novas concentrações plasmáticas após ajuste da dose por outros índices. Então, para os novos valores de concentração plasmática calculou-se a ASC do tempo zero até o tempo 24,66 h pelo método trapezoidal utilizando-se a equação 4. O $C_{máx}$ foi obtido diretamente do gráfico, para o tempo de 0,666 h. Os parâmetros obtidos podem ser observados na Tabela 18.

Tabela 18: Parâmetros farmacocinéticos médios obtidos pela análise compartimental dos dados após administração i.v. de DOX nas doses médias de 100,2 mg, 101,9 mg e 116,7 mg em pacientes com câncer de mama com peso normal, sobrepeso e obesas, respectivamente.

	ASC ($ng.mL.h^{-1}$)	$C_{máx}$ (h)
	\pm D.P.R.	\pm D.P.R.
pacientes com peso normal	3406,6 \pm 8,2	638,66 \pm 19,4
pacientes com sobrepeso	2622,1 \pm 3,4	408,33 \pm 14,7
pacientes com obesidade	2433,1 \pm 2,9	305,01 \pm 35,0

Esses parâmetros farmacocinéticos foram analisados estatisticamente pelo teste “t” de student, os valores de ASC do grupo de pacientes com sobrepeso e com obesidade apresentaram diferenças significativas em relação ao grupo de pacientes com peso normal ($\alpha = 0,05$; $t_{cal} (6,03) > t_{crit} (2,45)$; $t_{cal} (4,54) > t_{crit} (3,18)$, respectivamente). No entanto, entre o grupo de pacientes com sobrepeso e obesas, a diferença não foi tão significativa ($\alpha = 0,05$; $t_{cal} (2,49) < t_{crit} (2,57)$).

O $C_{m\acute{a}x}$ analisado estatisticamente apresentou diferenças significativas apenas quando se comparou o grupo de pacientes com peso normal com relação ao grupo de pacientes com sobrepeso ($\alpha = 0,05$; $t_{cal} (3,33) > t_{crit} (2,45)$). As comparações do grupo com peso normal *versus* grupo com obesidade e grupo com sobrepeso *versus* grupo com obesidade, não apresentaram diferenças significativas ($\alpha = 0,05$; $t_{cal} (3,13) < t_{crit} (3,18)$; $t_{cal} (2,12) < t_{crit} (2,57)$, respectivamente). Entretanto, é visível que há diferenças entre o grupo de pacientes com peso normal em relação às pacientes obesas, isso ocorre devido ao baixo número de pacientes do grupo de mulheres obesas ($n = 2$) e o elevado desvio padrão entre elas.

Pela análise dos dados obtidos na Tabela 18, observa-se que a ASC das pacientes com câncer de mama que apresentam sobrepeso é 23,0 % menor e com obesidade é 28,6 % menor, quando comparadas à ASC das pacientes com câncer de mama com peso normal. Idêntica situação acontece com o $C_{m\acute{a}x}$, as pacientes com sobrepeso apresentaram diminuição de 36,1 % no $C_{m\acute{a}x}$ e com obesidade apresentaram diminuição de 52,2 %, quando comparadas às pacientes com peso normal.

Diferentes parâmetros farmacocinéticos de pacientes obesos são negligenciados, afirmou HUNTER e colaboradores (2009). Os autores ponderaram que as recomendações de dosagem eram limitadas no que dizia respeito à administração de quimioterapia em pacientes obesos.

SAWYER e RATAIN (2001) sugeriram que a BSA poderia não ser o parâmetro mais adequado para correção de dose devido à existência de grande variabilidade entre pacientes na depuração do fármaco apesar do

ajuste de dose baseado na BSA. Esta idéia foi confirmada por GURNEY (1996) e RATAIN (1998), afirmando-se que a depuração não pode ser relacionada de maneira confiável apenas com a BSA.

PORTUGAL (2005) já recomendava que as estratégias de individualização de dose não deveriam ser baseadas na BSA, pelo fato de não serem adequadas para o uso rotineiro em pacientes obesos. Dizia ainda, que as fórmulas clássicas para cálculo de dose baseadas na BSA não deveriam ser usadas para estimar a dose de quimioterapia em pacientes obesos. Contudo, afirmou que o IMC poderia ser útil a fim de reduzir as taxas de toxicidade. Concluiu que o IMC poderia ser utilizado para cálculo de dose porque refletiria maior precisão quando há excesso de tecido adiposo.

Até aqui, as idéias estão em conformidade com os resultados encontrados, a BSA realmente não parece ser um índice de ajuste de dose adequado para as pacientes com sobrepeso pelo fato de a ASC e $C_{máx}$ ter apresentado diferenças significativas quando os grupos em estudo são comparados.

Diferentemente dos resultados obtidos por nós, RODVOLD e colaboradores (1988) observaram que o $t_{1/2}$ deste fármaco (DOX) estava aumentado e a Cl_{tot} diminuída em um grupo de pacientes obesas com câncer de mama. Este efeito resultaria em aumento das concentrações plasmáticas do fármaco, com ASC maior para os obesos. Também, SPARREBOOM e colaboradores (2007) encontraram que a depuração sistêmica da DOX foi significativamente reduzida em mulheres obesas. Outro estudo da farmacocinética da DOX por comparação em crianças obesas e não obesas realizado por THOMPSON e colaboradores (2009) relatou que o volume de distribuição e depuração era maior para as crianças obesas em comparação com as crianças não obesas.

POWIS e colaboradores (1987) e RODVOLD e colaboradores (1988) comentaram que somente estudos com um pequeno número de pacientes demonstraram Cl_{tot} reduzida de fármacos em mulheres obesas utilizando DOX,

fazendo-se necessária a realização de mais estudos clínicos para justificar as reduções de doses.

Alguns autores defendem a idéia de não reduzir dose de quimioterapia, independentemente do peso do corpo da paciente obesa (LIVINGSTON e LEE, 2001). Ainda são poucos os dados que suportem ou contestem a prática de reduzir empiricamente as doses de quimioterapia para mulheres obesas, mas existem estudos sugerindo que a toxicidade não é excessiva na dose plena para pacientes obesas portadores de câncer (MADARNAS et al., 2001). Evidências sugerem que reduções empíricas de doses em pacientes obesos não só são desnecessárias, como também podem comprometer a eficácia da terapêutica (MADARNAS et al., 2001; GRIGGS et al., 2003).

ROSNER e colaboradores (1996) sugeriram que a dosagem de antraciclinas (DOX) baseadas no peso real das pacientes obesas era importante para alcançar resultados ótimos, e também que a prática de qualquer redução de dose terapêutica das antraciclinas não era indicado, visto que as mulheres obesas não experimentavam aumento dos efeitos tóxicos quando administrado de acordo com o próprio peso do corpo.

POIKONEN e colaboradores (2001) e GRIGGS e colaboradores (2005), investigaram a toxicidade quando era administrada dose de quimioterapia de DOX em pacientes obesas, ambos concluíram que as doses baseadas no peso real obtinham melhores resultados terapêuticos e que a toxicidade não era maior para esse grupo.

5.8.2 Simulação de ajuste de dose do quimioterápico Doxorrubicina

O BSA, IMC e peso médio das pacientes com peso normal, com sobrepeso e obesas podem ser observados na Tabela 19.

Tabela 19: Índices de BSA, IMC e pesos médios das pacientes com câncer de mama com peso normal (IMC até 24,9), sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9) e obesas (IMC acima 30,0).

	BSA	Peso	IMC
pacientes com peso normal	1,67	62,2	24,0
pacientes com sobrepeso	1,70	66,4	26,9
pacientes com obesidade	1,94	86,0	34,1

Com base nos valores médios de BSA, IMC e peso, simulamos um ajuste de dose de DOX para as pacientes com sobrepeso e obesidade. Os resultados encontram-se na Tabela 20.

Tabela 20: Doses de quimioterapia DOX (mg) com diferentes índices de ajuste.

	BSA	Peso*	IMC*
paciente com peso normal (mg)	100,2	100,2	100,2
paciente com sobrepeso (mg)	101,9	107,0	112,3
paciente com obesidade (mg)	116,7	138,5	142,4

*Simulação

Tendo em vista que a ASC das pacientes com peso normal foi maior do que a ASC das pacientes com sobrepeso e com obesidade simulou-se no Scientist[®], através do ajuste de dose de quimioterapia pelo IMC e peso, as concentrações *versus* tempo e, assim, obtivemos novos valores de ASC e C_{máx} das pacientes com sobrepeso e com obesidade, no intuito de tornar os valores das pacientes o mais próximo das pacientes com peso normal. Isto pode ser observado nas Tabelas 21 e 22.

Tabela 21: Concentração plasmática média (ng/mL) de DOX *versus* tempo de pacientes com câncer de mama com peso normal (IMC até 24,9), com sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9) e com obesidade (IMC acima 30,0) modelados pelo programa Scientist® segundo modelo de 2 compartimentos abertos, utilizando novas doses de quimioterapia baseadas no índice de ajuste **peso**.

	BSA	BSA	BSA	Peso	Peso
t (h)	Curva Média Normal	Curva Média Sobrepeso	Curva Média Obesidade	Curva Média Sobrepeso*	Curva Média Obesidade*
0	0	0	0	0	0
0,66	638,7	408,3	305,0	428,7	362,2
1,66	464,7	314,1	247,1	329,8	293,4
8,66	69,3	68,2	76,0	71,6	90,3
24,66	27,4	30,3	39,7	31,8	47,1
Dose (mg)	100,2	101,9	116,7	107,00	138,5
ASC (ng.mL.h ⁻¹)	3406,6	2622,1	2433,1	2753,1	2889,1
C_{máx} (h)	638,7	408,3	305,0	428,7	362,2

*Simulação

Os valores obtidos foram analisados estatisticamente pelo teste “t” de student. Compararam-se os valores obtidos para o grupo de pacientes com peso normal com relação à dose ajustada pelo BSA com o grupo de pacientes com sobrepeso e obesidade com a nova dose ajustada pelo peso e não mais pelo BSA. Os valores de ASC do grupo de pacientes com sobrepeso apresentou diferenças significativas em relação ao grupo de pacientes com peso normal ($\alpha = 0,05$; $t_{cal} (4,11) > t_{crit} (2,45)$). Contudo, o grupo com peso normal *versus* o grupo com obesidade e o grupo com sobrepeso *versus* o grupo com obesidade, não apresentaram diferenças significativas ($\alpha = 0,05$; $t_{cal} (2,92) < t_{crit} (3,18)$; $t_{cal} (0,19) < t_{crit} (2,57)$, respectivamente).

Nessa análise, a diferença entre o grupo de pacientes com peso normal comparado com o grupo de pacientes com obesidade não foi significativa, indicando melhora nos valores de ASC entre eles.

O $C_{máx}$ analisado estatisticamente apresentou diferenças significativas apenas quando se comparou o grupo de pacientes com peso normal com o grupo de pacientes com sobrepeso ($\alpha = 0,05$; $t_{cal} (2,74) > t_{crit} (2,45)$). As

comparações do grupo com peso normal *versus* grupo com obesidade e grupo com sobrepeso *versus* grupo com obesidade, não apresentaram diferenças significativas ($\alpha = 0,05$; $t_{\text{cal}} (2,44) < t_{\text{crit}} (3,18)$; $t_{\text{cal}} (1,15) < t_{\text{crit}} (2,57)$, respectivamente).

Analisando-se dos dados obtidos na Tabela 21, observa-se que a ASC das pacientes com câncer de mama que apresentam sobrepeso e que tiveram a dose corrigida pelo peso e não pelo BSA foi 19,2 % menor e para as pacientes obesas, também com a dose ajustada pelo peso, foi 15,2 % menor, quando comparadas com a ASC das pacientes peso normal que tiveram a dose ajustada pelo BSA. O mesmo acontece em relação ao $C_{\text{máx}}$, as pacientes com sobrepeso apresentaram uma diminuição de 32,9 % no $C_{\text{máx}}$ e com obesidade apresentaram diminuição de 43,3 %, quando comparadas às pacientes com peso normal. Esses percentuais são menores do que os percentuais obtidos quando o ajuste de dose se deu pelo BSA.

Outra tentativa de aproximar o máximo possível as ASC e $C_{\text{máx}}$ do grupo de pacientes com sobrepeso e do grupo de pacientes obesas ao grupo de pacientes com peso normal, foi simular as doses de quimioterapia pelo índice IMC. O resultado desta simulação pode ser observado na Tabela 22.

Tabela 22: Concentração plasmática média (ng/mL) de DOX *versus* tempo de pacientes com câncer de mama com peso normal (IMC até 24,9), com sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9) e com obesidade (IMC acima 30,0) modelados pelo programa Scientist® segundo modelo de 2 compartimentos abertos, utilizando novas doses de quimioterapia baseadas no índice de ajuste **IMC**.

	BSA	BSA	BSA	IMC	IMC
	Curva Média				
t (h)	Normal	Sobrepeso	Obesidade	Sobrepeso*	Obesidade*
0	0	0	0	0	0
0,66	638,7	408,3	305,0	450,1	372,2
1,66	464,7	314,1	247,1	346,3	301,5
8,66	69,3	68,2	76,0	75,2	92,7
24,66	27,4	30,3	39,7	33,4	48,4
Dose (mg)	100,2	101,9	116,7	112,3	142,4
ASC (ng.mL.h⁻¹)	3406,6	2622,1	2433,1	2890,6	2969,0
C_{máx} (h)	638,7	408,3	305,0	450,13	372,2

*Simulação

Os valores de concentração plasmática obtidos pelo cálculo de dose ajustados pelo IMC foram analisados estatisticamente pelo teste “t” de student. Compararam-se os valores obtidos para o grupo de pacientes com peso normal com a dose ajustada pelo BSA com o grupo de pacientes com sobrepeso e obesas com a nova dose ajustada pelo IMC e não mais pelo BSA. Os valores de ASC do grupo de pacientes com sobrepeso apresentou diferenças significativas em relação ao grupo de pacientes com peso normal ($\alpha = 0,05$; $t_{cal} (3,16) > t_{crit} (2,45)$). No entanto, o grupo com peso normal *versus* grupo com obesidade e grupo com sobrepeso *versus* grupo com obesidade, não apresentaram diferenças significativas ($\alpha = 0,05$; $t_{cal} (1,42) < t_{crit} (3,18)$; $t_{cal} (0,28) < t_{crit} (2,57)$, respectivamente).

O $C_{máx}$ analisado estatisticamente não apresentou diferenças significativas na comparação de nenhum grupo das pacientes em estudo. A

comparação entre os grupos de pacientes com peso normal *versus* sobrepeso, normal *versus* obesas e sobrepeso *versus* obesas apresentaram $t_{cal} < t_{crit}$, ($\alpha = 0,05$; $t_{cal} (2,13) < t_{crit} (2,45)$; $t_{cal} (1,86) < t_{crit} (3,18)$; $t_{cal} (0,88) < t_{crit} (2,57)$, respectivamente.

Analisando-se os dados obtidos na Tabela 22, observa-se que a ASC das pacientes com câncer de mama que apresentam sobrepeso é 15,1% menor e com obesidade é 12,8 % menor, quando comparadas à ASC das pacientes com câncer de mama com peso normal. Idêntica situação ocorre com o $C_{máx}$. As pacientes com sobrepeso apresentaram diminuição de 29,5 % no $C_{máx}$ e com obesidade apresentaram diminuição de 41,7 %, quando comparadas com as pacientes com peso normal.

O percentual de diferenças de ASC e $C_{máx}$ foi diminuindo gradualmente desde a primeira proposta até a última (ASC e $C_{máx}$ com dose ajustada pelo BSA, pelo peso e pelo IMC).

Com base nessas simulações, foi possível observar que o ajuste de doses pelo peso e pelo IMC forneceu valores de ASC e C_{max} mais próximos dos valores obtidos para o grupo com peso normal, comparados com o BSA. Mesmo assim, os resultados sugerem que outros índices de ajuste devem ser propostos. Devido ao pequeno número de pacientes que participaram do estudo, não foi possível avaliar se houve alteração em outros parâmetros, como depuração, por exemplo.

Após o ajuste de dose através dos índices peso e IMC para as pacientes com sobrepeso e obesas houve um aumento significativo nas doses a serem administradas, ou seja, os valores de dose, em tese, seriam superiores aos valores realmente administrado. Importante ressaltar que, mesmo assim, com doses bastante elevadas, os valores de ASC e $C_{máx}$ para estas pacientes não ficou parecido com os valores de ASC e $C_{máx}$ das pacientes com peso normal. Isso é indicativo de que algum outro processo ou mecanismo deve influenciar nas pacientes com índice elevado de gordura corporal.

As pacientes com câncer de mama consultam com o médico responsável antes de se submeter à aplicação de quimioterapia. Nessa

consulta, o médico oncologista avalia o estado de saúde da paciente, o hemograma e o tamanho do tumor. O tumor é medido clinicamente por profissionais treinados pelo maior diâmetro do tumor com fita métrica e anotado no prontuário de cada paciente.

Após análise dos prontuários das pacientes que participaram do estudo, verificou-se que a redução média do tumor nas três pacientes com peso normal foi de aproximadamente 50 %, entretanto, nas sete pacientes com sobrepeso e obesas analisadas a redução foi de zero a 35 %. Tais dados foram obtidos até o quarto ciclo de AC (doxorubicina e ciclofosfamida). Apesar desses dados não constarem na proposta inicial, a informação é muito relevante.

No grupo de pacientes com peso normal ($n = 3$) os valores da ASC e $C_{máx}$ foram os maiores e a redução da massa tumoral também foi maior, comprovando uma resposta melhor do tumor em consequência do tratamento. No grupo de pacientes com sobrepeso e obesas ($n = 7$) os valores da ASC e $C_{máx}$ foram os menores e a redução do tumor também foi menor, indicando uma resposta menor do tumor com a dose de DOX aplicada.

Esses dados clínicos de redução de tumor sugerem que ASC e $C_{máx}$ são parâmetros que devem ser melhor observados no tratamento com DOX.

- A metodologia analítica por CLAE utilizada na análise das amostras de plasma de pacientes com câncer de mama apresentou linearidade, precisão, exatidão, estabilidade e recuperação, conforme o estabelecido pela RE 899;
- Neste estudo preliminar, o ajuste de dose pelo BSA demonstrou não produzir concentrações plasmáticas semelhantes em pacientes com peso normal e sobrepeso/obesos;
- De acordo com a simulação realizada, outros índices de ajuste de dose, como Peso e IMC devem ser considerados;
- As ASC e $C_{m\acute{a}x}$ das pacientes com câncer de mama que apresentaram IMC até 24,9, peso normal, foram maiores e a redução do tumor também foi maior quando comparadas às ASC e $C_{m\acute{a}x}$ das pacientes com câncer de mama que apresentaram IMC acima de 25,0. Estas revelaram menores ASC e $C_{m\acute{a}x}$ e redução do tumor menor nos quatro primeiros ciclos de AC (doxorubicina e ciclofosfamida);

- Apesar da dose corrigida pelos índices peso e IMC nas pacientes com sobrepeso e obesas apresentar valores bem superiores a dose original, ajustada pelo BSA, ainda assim os valores de ASC e $C_{m\acute{a}x}$ eram bastante diferentes aos valores das pacientes com peso normal, indicando que outros índices devem ser avaliados para o ajuste de dose.

- Devido ao pequeno número de pacientes que participaram, mais estudos sobre obesidade e ajuste de dose devem ser realizados.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em www.anvisa.gov.br (RE 899, de 29 de maio de 2003).

ARCAMONE, F., CASSINELLI, G., FANTINI, G., GREIN, A., OREZZI, P., POL, C., SPALLA, C. *Biotechnol. Bioeng.*, v. 11, p. 1101-1110, 1969.

BADEA, I., LAZAR, L., MOJA, D., NICOLESCU, D., TUDOSE, A., *et al.* A HPLC method for the simultaneous determination of seven anthracyclines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 39, p. 305-309, 2005.

BAKER, S.D., VERWEIJ, J., ROWINSKY, E.K., DONEHOWER, R.C., SCHELLENS, J.H.M., GROCHOW, L.B., SPARREBOOM, A. A. Role of Body Surface Area in Dosing of Investigational Anticancer Agents in Adults, 1991–2001. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 24, p. 1883-1888, 2002.

BASTARRACHEA, J., HORTOBAGYI, G.N., SMITH, T.L., KAU, S.C., BUDZAR, A.U. Obesity as an Adverse Prognostic Factor for Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Annals of Internal Medicine*, v.120, p. 18-25, 1994.

BEAR, H.D. The effected on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and ciclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*, v. 21, p. 4165-4174, 2003.

BENJAMIN, R.S.; WIEMIK, P.H.; BACHUR, N.R. Adriamycin chemotherapy: efficacy, safety, and pharmacological basis of an intermittent single highdosage schedule. *Cancer (Phila.)*, v. 33, p. 19-27, 1974.

BRITTAIN, H.G. Validação de Métodos Analíticos Não Cromatográficos. *Pharmaceutical Technology*, junho, 1998.

BOOSER, D.J.; HORTOBAGYI, G.N. *Drugs*, v. 47, p. 223-258, 1994.

BRUIJN, P., VERWEIJ, J., LOOS, W.J., KOLKER, H.J., PLANTING, A.S.T., *et al.* Determination of doxorubicin and doxorubicinol in plasma of cancer patients by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem*, v. 266, p. 216-221, 1999.

BUDMAN, D.R., BERRY, D.A., CIRINCIONE, C.T., HENDERSON, I.C., WOOD, W.C., WEISS, R.B., *et al.* 1998. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 90, p. 1205-1211, 1998.

CALLE, E.E.; THUN, M.J. Obesity and cancer. *Oncogene*, v. 23, p. 6365-6378, 2004.

CARMICHAEL, A.R., BATES, T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast*, v.13, p. 85-92, 2004.

CHEYMOL G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*, v. 39, p. 215-231, 2000.

CHIN, D.L.; LUM, B.L.; SIKIC, B.I. Rapid determination of PEGylated liposomal doxorubicin and its major metabolite in human plasma by ultraviolet-visible high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, v. 779, p. 259-269, 2002.

CHLEBOWSKI, R.T.; AIELLO, E.; MCTIERNAN, A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol*, v. 20, p. 1128-1143, 2002.

DIGNAM, J.J., WIEAND, K., JOHNSON, K.A., FISHER, B., XU, L., MAMOUNAS, E.P. Obesity, Tamoxifen Use, and Outcomes in Women With Estrogen Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 19, p. 1467-1476, 2003.

DUBOIS, D.; DUBOIS, E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*, v. 17, p. 863-871, 1916.

ENGER, S.M., GREIF, J.M., POLIKOFF J., PRESS M. Body weight correlates with mortality in early-stage breast cancer. *Arch Surg*, v. 139, p. 954-958, 2004.

FAHMY, O.T.; KORANY, M.A.; MAHER, H.M. High performance liquid chromatographic determination of some co-administered anticancer drugs in pharmaceutical preparations and in spiked human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 34, p. 1099-1107, 2004.

FDA – Guidance for Industry. Bionanalytical Method Validation, may 2001. Acessado em março 2008. Disponível em www.fda.gov/cder/guidance/4252fnl.pdf

FIELD, K.M., KOSMIDER, S., JEFFORD, M., MICHAEL, M., JENNES, R., GREEN, M., *et al.* Chemotherapy dosing strategies in the obese, elderly, and thin patient: results of a nationwide survey. *J. Oncol. Pract.*, v. 4, p. 108-113, 2008.

GIBALDI, M., PERRIER, D. *Pharmacokinetics*. 2ª ed. V. 15, New York: Marcel Dekker, 1982.

GIBALDI, M. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 4.ed. p.234-271, Philadelphia: Lea & Fabiger, 1991.

GREENE, R.F., COLLINS, J.M., JENKINS, J.F., SPEYER, J.L., MYERS, C.E. Plasma Pharmacokinetics of Adriamycin and Adriamycinol: Implications for the Design of in Vitro Experiments and Treatment Protocols. *Cancer Research*, v. 43, p. 3417-3421, 1983.

GRIGGS, J.J., SORBERO, M.E.S., AZADEH, T.S., HEININGER, S.E., DICK, A.W. RACIAL disparity in the dose and dose intensity of breast cancer adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, v. 81, p. 21-31, 2003.

GRIGGS, J.J., SORBERO, M.E.S., LYMAN, G.H. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. *Arch Intern Med*, v. 165, p. 1267-1273, 2005.

GURNEY, H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol*, v. 14, p. 2590-2611, 1996.

HUNTER, R.J., NAVO, M.A., THAKER, P.H., BODURKA, D.C., WOLF, J.K., SMITH, J.A. Dosing chemotherapy in obese patients : Actual versus assigned body surface area (BSA). *Cancer Treatment Reviews*, v. 35, p. 69-78, 2009.

KAUFMANN, M., HORTOBAGYI, G.N., GOLDBIRSCHE, A., SCHOLL, S., MAKRIS, A., VALAGUSSA, P., *et al.* Recommendations from an international expert panel on use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer : an update. *J Clin Oncol*, v. 24, p. 1940-1948, 2006.

KÜMMERLE, A., KRUEGER, T., DUSMET, M., VALLET, C., PAN, Y., RIS, H.B. A validated assay for measuring doxorubicin in biological fluids and tissues in an isolated lung perfusion model: matrix effect and heparin interference strongly influence doxorubicin measurements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 33, p. 475-494, 2003.

LIVINGSTON, E.H., LEE, S. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 281, p.E586-E9, 2001.

MADARNAS, Y., SAWKA, C.A., FRANSSEN, E., BJARNASON, G.A. Are medical oncologists biased in their treatment of the large woman with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*, v.66, p. 123-133, 2001.

MAHNIK, S.N., RIZOVSKI, B., FUERHACKER, M., MADER, R.M. Development of an analytical method for the determination of anthracyclines in hospital effluents. *Chemosphere*, v. 65, p. 1419-1425, 2006.

MAZUEL, C., GROVE, J., GERIN, G., KEENAN, K.P. HPLC-MS/MS determination of a peptide conjugate prodrug of doxorubicin, and its active metabolites, leucine-doxorubicin and doxorubicin, in dog and rat plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 33, p. 1093-1102, 2002.

MICROMATH. Scientific Pharmacokinetic Library. Rev. A14E. Salt Lake: Micromath, 1994.

MOSTELLER, R.D. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med*, p. 317-1098, 1987.

Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*, v. 854, p. 1-52, 1995.

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*, v. 40, p. 67-71, 2001.

PORTUGAL, R.D. Obesity and dose individualization in cancer chemotherapy: The role of body surface area and body mass index. *Medical Hypotheses*, v. 65, p. 748-751, 2005.

POWIS, G., REECE, P., AHMANN, D.L., INGLE, J.N. Effect of body weight on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, v. 20, p. 219-222, 1987.

RATAIN, M.J. Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? *J Clin Oncol*, v. 16, p. 2297-2298, 1998.

RIGGS, C.E., BENJAMIN, R>S>, SERPICK, A.A., *et al.* Biliary disposition of Adriamycin(R). *Clin Pharmacol Ther*, v. 22, p. 234, 1977.

RODVOLD, K.A.; RUSHING, D.A.; TEWKSBURY, D.A. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol*, v. 6, p. 1321-1327, 1988.

ROSNER, G.L., HARGIS, J.B., HOLLIS, D.R., BUDMAN, D.R., WEISS, R.B., HENDERSON, I.C., *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*, v. 14, p. 3000-3008, 1996.

SHARGEI, L., YU, A.B.C., *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*, 4^a ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999.

SAWYER, M., RATAIN, M.J. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs*, v. 19, p. 171-177, 2001.

SPARREBOOM, A., SPARREBOOM, A., WOLFF, A.C., MATHIJSEN, R.H., CHATELUT, E., ROWINSKY, E.K., VERWEIJ, J., BAKER, S.D. EVALUATION of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *Journal of Clinical Oncology*, v. 25, p. 4707 – 4713, 2007.

SPETH, P.A.J., VAN HOESEL, Q.G.C.M., HAANEN, C. Clinical pharmacokinetics of doxorubicin. *Clin Pharmacokinet*, v. 15, p. 15-31, 1988.

THOMPSON, P. A., et al Impact of body composition on pharmacokinetics of doxorubicin in children: a glaser pediatric research network study. *Cancer Chemother Pharmacol*, v. 64, p.243 – 251, 2009.

VARELA, M., REAL, M.I., BURREL, M., FORNER, A., SALA, M., BRUNET, M. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *Journal of Hepatology*, v. 46, p. 474-481, 2007.

WILKINSON, P. M.; MAWER, G. E. The persistence of Adriamycin in man and rat. *Br. J. Clin. Pharmacol*, v. 1, p. 241-247, 1974.

ZHAO, P.; DASH, A.K. A simple HPLC method using a microbore column for the analysis of doxorubicin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 20, p. 543-548, 1999.



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
CEPHNSC – GHC**

RESOLUÇÃO

Porto Alegre, 13 de agosto de 2008.

O Comitê de Ética em Pesquisa do HNSC/GHC, em reunião ordinária de 13 de agosto de 2008, analisou o seguinte projeto de pesquisa:

Nº CEP/GHC: 057/08

FR: 185986

Título Projeto: Farmacocinética da Doxorribicina em mulheres obesas e não obesas com câncer de mama e avaliação do ajuste da dose.

Pesquisadores: **Deise Raquel Barpe** (Pesquisadora principal)
Sérgio Roithmann
Alessandra Menezes Morelle
Daniela Dornelles Rosa

Orientador(a): Pedro Eduardo Fröhlich

PARECER:

Documentação: Aprovados

Aspectos Metodológicos: Aprovados

Aspectos Éticos: Aprovado

Parecer final: Este projeto, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, obteve o parecer de **APROVADO**, neste CEP.

Grupo e área do conhecimento: Projeto pertencente ao Grupo III. Área do conhecimento: Ciências da Saúde – Farmácia - 4.03.

Considerações finais: Toda e qualquer alteração do projeto deverá ser comunicado imediatamente ao CEP/GHC. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do CEP/GHC. Após conclusão do trabalho, o pesquisador deverá encaminhar relatório final ao Centro de Resultados onde foi desenvolvida a pesquisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Lauro Luis Hagemann
Coordenador Executivo do CEP - GHC

Comitê de Ética em Pesquisa do HNSC/GHC fone/fax: (51) 3357-2407 – e-mail: pesquisas-gep@ghc.com.br
Reconhecido: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP (31/out/1997) – Ministério da Saúde
IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)
Office for Human Research Protections (ORPH) sob número – IRB 00001105
FWA Federalwide Assurance sob número FWA 00000378

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título: Farmacocinética do Irinotecano e correlação com o peso em mulheres com câncer de mama e avaliação do ajuste de dose

Nome do Pesquisador: Deise Raquel Barpe

Nome da Instituição: Hospital Moinhos de Vento e Hospital Fêmina

Nome do Paciente: _____

Número do Paciente: _____

Data de Nascimento do Paciente: _____

1. Introdução

Você está sendo convidada para participar de um projeto de pesquisa no qual será avaliada a farmacocinética do medicamento chamado doxorrubicina, o qual você receberá para tratamento do câncer de mama. Farmacocinética é o estudo do comportamento do medicamento no sangue da pessoa. Seu objetivo é estudar a melhor maneira de administrar o medicamento de acordo com o peso, o sexo e a idade de cada paciente.

2. Qual é o objetivo do estudo?

Este projeto visa contribuir neste sentido, estudando dois diferentes grupos de pacientes: mulheres obesas e mulheres não obesas. Serão realizadas quatro coletas de sangue e a partir deste sangue iremos calcular uma área através de uma curva da quantidade de medicamento no seu sangue em tempos diferentes, por isso quatro coletas. Iremos correlacionar com os principais parâmetros de ajuste de doses, como área de superfície corporal, índice de massa corporal, peso, função hepática, função renal, entre outros, e propor um modelo para o melhor ajuste de dose para pacientes obesas.

O estudo será conduzido em duas instituições da Região Sul do Brasil, o Hospital Moinhos de Vento e o Hospital Fêmina, ambos em Porto Alegre. A coordenadora deste projeto será a Farmacêutica Deise Raquel Barpe, aluna de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Prof. Dr. Pedro Eduardo Fröhlich e colaboração dos Drs. Sérgio Roithmann, Alessandra Morelle e Daniela Dornelles Rosa.

3. Por que eu fui escolhido?

Você foi escolhido para participar deste projeto por ter a indicação de receber quimioterapia com doxorrubicina.

4. Eu tenho que participar?

Você deve entender que sua participação neste estudo é completamente voluntária (você não é obrigada a participar). Você não receberá qualquer pagamento por sua participação neste estudo. Cabe a você decidir participar ou não. Se você decidir que não irá participar, será oferecido a você o tratamento padrão, conforme determinado pelo seu médico. A decisão de não participar do estudo não afetará seu tratamento ou relação com o médico do estudo de maneira alguma.

Se você decidir participar do estudo e depois quiser sair, você poderá fazer isso a qualquer momento, sem afetar o tratamento normal e a qualidade dos cuidados médicos que você receberá. Não haverá penalidade ou perda de benefícios de saúde aos quais você tem direito. Todas as informações permanecerão confidenciais e nada será divulgado sem o seu consentimento.

5. O que acontecerá comigo se eu participar?

Se você decidir participar, será pedido a você que assine este termo de consentimento e serão feitas duas cópias. Uma ficará com você, ou seu representante legal, e a outra ficará com o responsável pelo estudo.

Sua participação no estudo será apenas na primeira administração de quimioterapia. Serão realizadas 4 coletas de sangue: antes de receber a quimioterapia, 1h após, 8h após e 24h após. Um coletador do laboratório Weinmann irá na sua casa para fazer as últimas 2 coletas de sangue, para que você não precise ficar no hospital aguardando.

6. O que eu tenho que fazer?

Assinar o termo de consentimento para autorizar a coleta de sangue.

7. Quais são os possíveis riscos de minha participação?

Durante a coleta de sangue poderá ocorrer a formação de edema ou pequenos hematomas decorrentes do procedimento de coleta.

8. Quais são os potenciais benefícios de minha participação?

O estudo visa proporcionar um ajuste de dose mais adequado para a quimioterapia, considerando o seu peso. Este estudo é de fundamental importância para definirmos a melhor dose de quimioterapia para o tratamento do câncer de mama. Sua participação será essencial para o benefício de muitas outras pacientes que no futuro terão que fazer quimioterapia.

9. Minha participação no estudo será mantida em sigilo?

Todos os seus dados serão mantidos em sigilo.

10. O que acontecerá com os resultados do estudo?

Os dados obtidos serão apresentados sob forma de artigos científicos, trabalhos em congresso e servirão de dissertação de Mestrado da Farmacêutica Deise Raquel Barpe.

11. Quais são os custos?

A coleta de amostra de sangue e os exames não incluirão nenhum custo adicional.

12. Quem está organizando e financiando a pesquisa?

O curso de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e o CNPQ (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

13. Quem revisou o estudo?

Prof. Dr. Pedro Eduardo Fröhlich, professor da Faculdade de Farmácia e Dr. Sérgio Roithmann, chefe do Serviço de Oncologia do Hospital Moinhos de Vento.

14. Contato para mais informações sobre o estudo

Você pode fazer perguntas a qualquer momento sobre este estudo a **Deise Raquel Barpe**, a investigadora principal, ou a um dos membros da equipe que trabalha no estudo, através do número **(51) 92568196**. As ligações poderão ser feitas a qualquer momento, durante o dia ou a noite, inclusive em feriados e finais de semana. Para qualquer questão ética, poderei entrar em contato com o Dr. Lauro Luis Hagemann, coordenador executivo do Comitê de Ética em Pesquisa do GHC pelo telefone 33572407.

15. Assinaturas:

- a. Eu confirmo que fui informado em detalhes sobre a natureza, finalidade e possíveis riscos deste estudo clínico e que recebi uma cópia deste documento.
- b. Eu entendi as informações dadas verbalmente e/ou por escrito e concordo em cumprir com todas as exigências do estudo, conforme descritas neste documento. Isso inclui o acesso da equipe envolvida na pesquisa ao meu prontuário médico.
- c. Eu entendi que minha participação é totalmente voluntária e que posso me retirar deste estudo clínico a qualquer momento sem sofrer quaisquer desvantagens. No caso da retirada, eu concordo que meus dados clínicos gerados até a data em que retirei meu consentimento no estudo possam ser avaliados.
- d. Eu concordo que meus dados clínicos gerados nos estudo serão avaliados junto com minhas iniciais, data de nascimento e sexo. Estes dados podem ser armazenados e processados eletronicamente para avaliação científica.
- e. Ao assinar ou colocar minha impressão digital neste termo de consentimento, eu declaro que concordo em participar deste estudo diagnóstico.

Ao assinar ou colocar minha impressão digital neste termo de consentimento, eu não abro mão de quaisquer direitos legais que eu possa ter como um participante deste estudo.

Nome do paciente

Assinatura

Data da assinatura

Eu, o signatário, declaro que expliquei totalmente as informações do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, as quais foram aparentemente compreendidas pelo participante, e que o consentimento verbal e/ou consentimento em participar deste estudo foi fornecido livremente pelo participante.

Nome do representante legal / testemunha, se aplicável *

Assinatura

Data da assinatura

** Não é necessária uma testemunha, a não ser que o sujeito não seja capaz de ler (ex: deficiente visual ou não alfabetizado) ou ser indicado no protocolo. Se uma testemunha estiver presente, ela deve observar todo o processo de consentimento livre e esclarecido.*

Eu, o signatário, expliquei completamente todos os detalhes deste estudo ao participante indicado acima e acredito que o participante e/ou a pessoa autorizada a consentir por ele entendeu e concedeu livremente o seu consentimento.

Nome da pessoa que conduziu o processo de consentimento

Função no estudo

Assinatura

Data da assinatura


```

IndVars: TIME
DepVars: CONCENTRATION
Params: KELIM K12 K21 DOSE VOLUME TIV
CP0 := DOSE/VOLUME
TSTAR :=IFLEZERO((TIV-TIME),TIME-TIV,0)
BB :=-(K12+K21+KELIM)
ROOT1 :=0.5*(-BB+SQRT(BB*BB-4*K21*KELIM))
ROOT2 :=0.5*(-BB-SQRT(BB*BB-4*K21*KELIM))
ALPHA :=UNIT(ROOT1-ROOT2)*ROOT1+UNIT(ROOT2-ROOT1)*ROOT2
BETA :=UNIT(ROOT1-ROOT2)*ROOT2+UNIT(ROOT2-ROOT1)*ROOT1
A :=CP0/TIV*(ALPHA-K21)/(ALPHA-BETA)/ALPHA
B :=(-CP0)/TIV*(BETA-K21)/(ALPHA-BETA)/BETA
TERM1 :=A*(EXP((-ALPHA)*TSTAR)-EXP((-ALPHA)*TIME))
TERM2 :=B*(EXP((-BETA)*TSTAR)-EXP((-BETA)*TIME))
CONCENTRATION :=TERM1+TERM2
***

```

Modelo aberto de dois compartimentos com absorção de ordem zero e eliminação de primeira ordem a partir do compartimento central (MICROMATH. Scientific Pharmacokinetic Library. Rev. A14E. Salt Lake: Micromath, 1994).

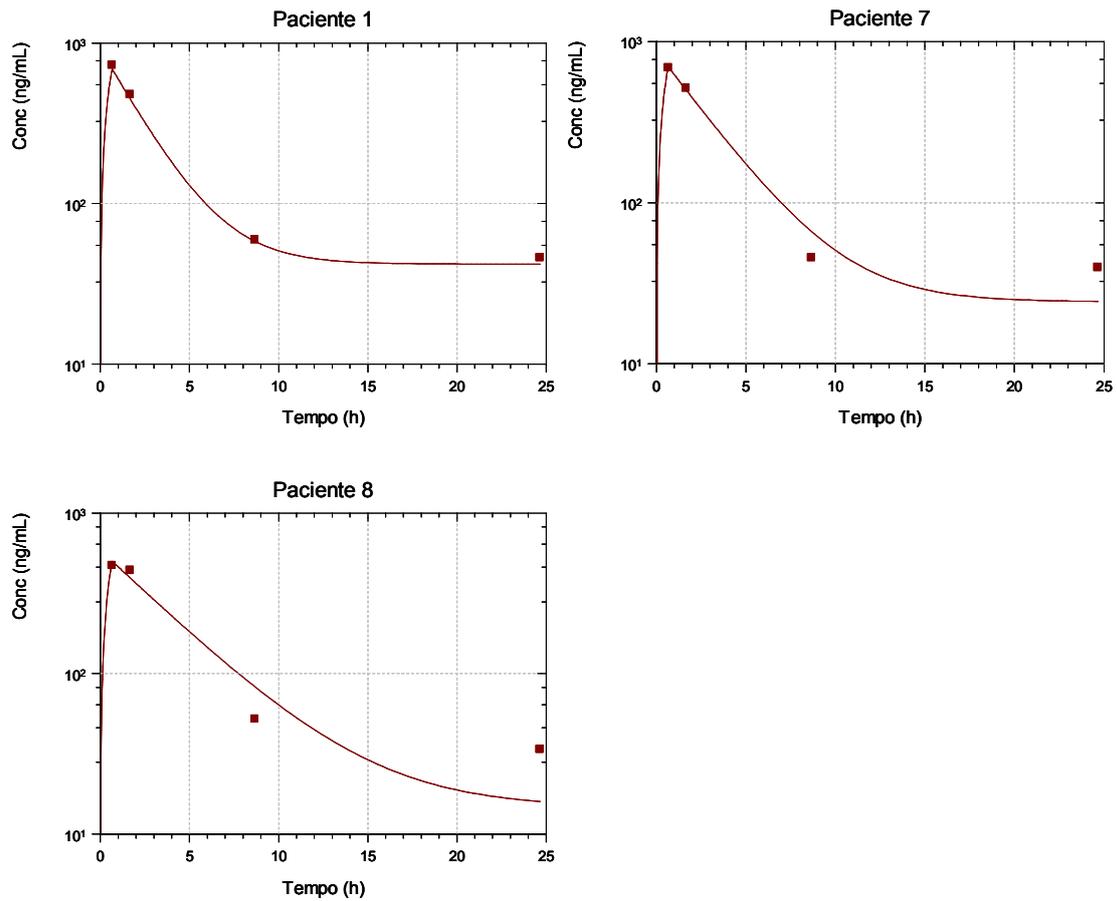


Figura 14. Perfis plasmáticos individuais da doxorribicina administrada pela via i.v. na dose de 60 mg/m^2 de BSA a pacientes com câncer de mama com peso normal (IMC até 24,9) ($n = 3$) modelado para 2 compartimentos abertos, infusão, pelo programa Scientist®.

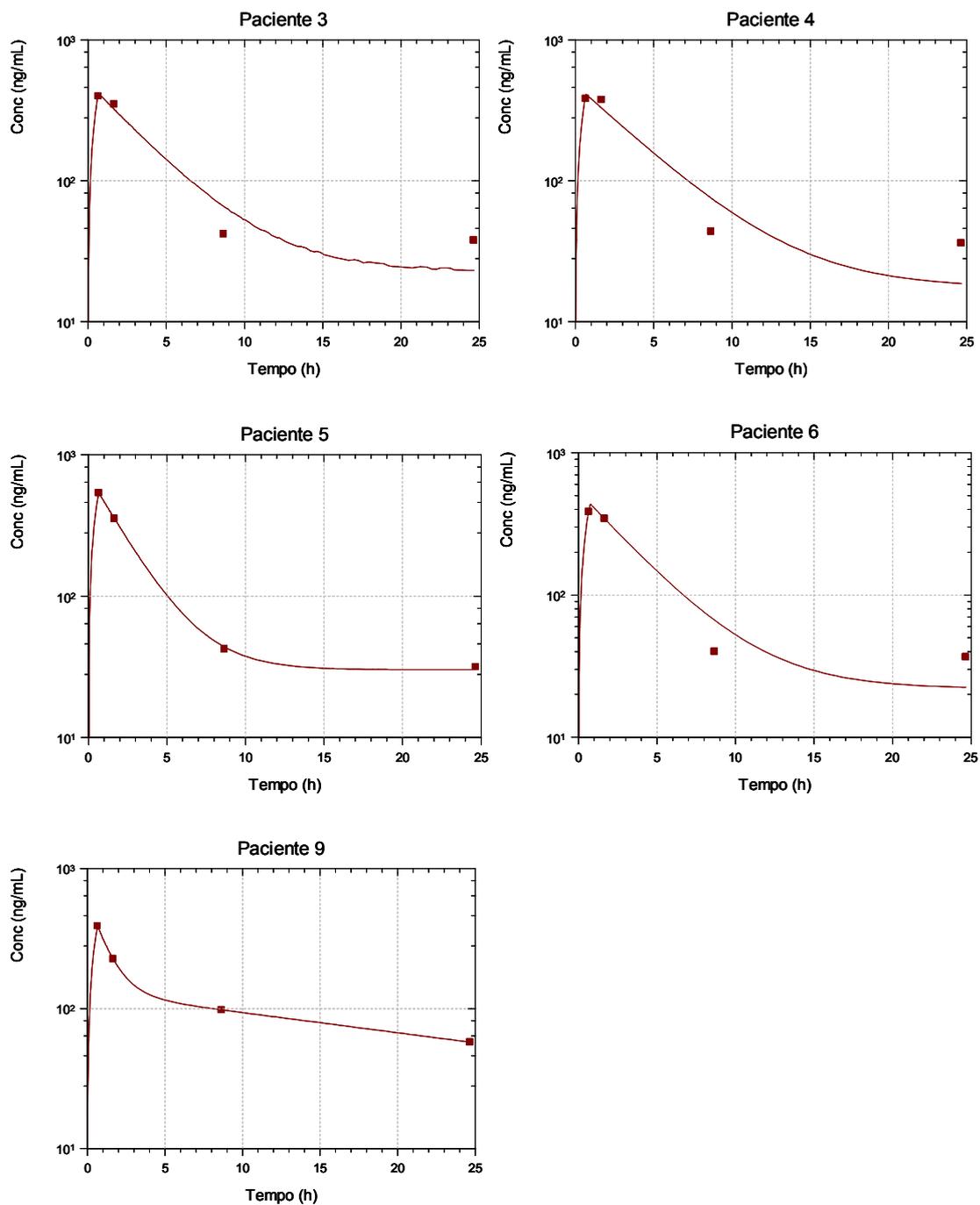


Figura 15. Perfis plasmáticos individuais da doxorribicina administrada pela via i.v. na dose de 60 mg/m² de BSA a pacientes com câncer de mama com sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9) (n = 5) modelado para 2 compartimentos abertos, infusão, pelo programa Scientist®.

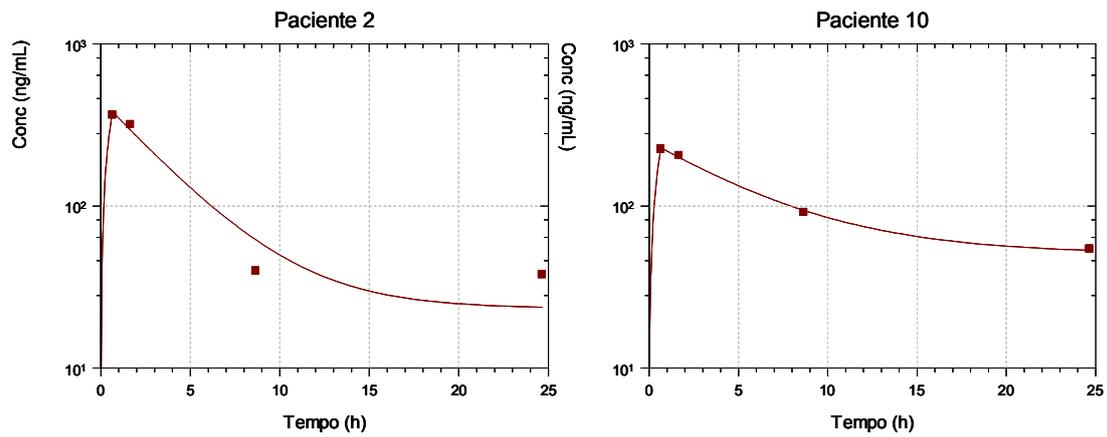


Figura 16. Perfis plasmáticos individuais da doxorribicina administrada pela via iv na dose de 60 mg/m² de BSA a pacientes com câncer de mama com obesidade (IMC acima 30,0) (n = 2) modelado para 2 compartimentos abertos, infusão, pelo programa Scientist®.