

# IMUNOTERAPIA ANTICANCERÍGENA

## INTRODUÇÃO

As patologias oncológicas fazem parte das doenças letais mais comuns no mundo, com 18,1 milhões de novos casos diagnosticados anualmente, e constituem a principal causa de morte mundial, com 9,6 milhões de mortes por ano, de acordo com os últimos dados publicados pela IARC (*International Agency for Research on Cancer*), da WHO (*World Health Organization*).<sup>1,2</sup> Estima-se que em 2035, um quarto da população mundial seja diretamente afetada por esta patologia.<sup>3</sup>

Evidências clínicas enaltecendo o potencial do sistema imunitário no controlo das patologias oncológicas levaram ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas no combate ao cancro.<sup>4,5</sup>

A imunoterapia faz parte desta nova geração de modalidades terapêuticas, desenvolvidas para superar os efeitos adversos dos tratamentos *standard* e convencionais.<sup>6</sup> Esta é uma abordagem terapêutica que pretende modular e fortalecer as respostas imunológicas, mobilizando e fortificando a capacidade natural do organismo para combater os processos tumorais, por aumento da eficácia das células do sistema imunitário, direcionando-as para um ataque específico.<sup>5-7</sup>

## RESPOSTA IMUNOLÓGICA

Para se compreender como é que as terapias anticancerígenas alteram as respostas imunológicas no seio de um tumor sólido, torna-se importante perceber, em primeiro lugar como é que o sistema imunitário responde e interage com o tumor.<sup>5,8</sup>

Segundo Dunn *et al.*, o sistema imunitário está concebido para conseguir reconhecer células que expressem antígenos *non-self*, respondendo mediante uma série de mecanismos num processo altamente regulado designado de imunovigilância. Este conceito, proposto por Burnet e Thomas, estabelece que o sistema imunitário é capaz de reconhecer espontaneamente os antígenos tumorais e desencadear uma resposta citotóxica mediada por linfócitos T CD8+ antitumorais específicos.<sup>4,5,9</sup>

Deste modo, sendo uma entidade dinâmica e geneticamente alterada, um tumor desencadeia um processo de eliminação que compreende tanto a imunidade inata como a adquirida, no

qual intervêm diversas células e moléculas do sistema imunitário.<sup>3,5</sup>

O processo de imunovigilância contra o crescimento tumoral é acompanhado de mudanças na imunogenicidade dos tumores, uma vez que o reconhecimento imunológico das células malignas impõe uma pressão seletiva sobre o seu desenvolvimento, resultando no crescimento de células neoplásicas menos imunogénicas e mais resistentes à eliminação.<sup>5,10</sup> Este fenómeno, pelo qual o sistema imunológico pode suprimir e/ou promover o crescimento da neoplasia, é denominado de *cancer immunoeediting* e envolve múltiplas etapas: uma etapa inicial de eliminação, uma segunda etapa de equilíbrio e uma terceira etapa de evasão imunitária.<sup>3-5,8</sup> Para escapar ao reconhecimento imunológico e consequente destruição, os tumores desenvolvem múltiplos mecanismos de resistência, incluindo a evasão imune local, a indução de um estado de tolerância imunológica e a modulação negativa da via de sinalização das células T, a chamada via de *checkpoint* imunológico.<sup>4,8,10</sup>

A capacidade de os tumores evadirem o sistema imunitário e induzirem tolerância imunológica representou um grande obstáculo ao desenvolvimento de terapias anticancerígenas bem-sucedidas e eficazes. Assim, um dos principais objetivos das estratégias de imunoterapia é reverter este estado tolerante que permite que os tumores escapem à deteção e rejeição imunológica.<sup>11</sup>

## TIPOS DE IMUNOTERAPIA

Recentemente têm surgido várias estratégias terapêuticas imunológicas que visam estimular mecanismos efetores e/ou neutralizar mecanismos inibitórios e supressores.<sup>10</sup> Destas estratégias fazem parte os inibidores dos *checkpoints* imunológicos, os modificadores da resposta imunológica e as terapias celulares, nas quais se incluem as vacinas e as terapias celulares adotivas (ACT).<sup>7,10</sup>

## INIBIDORES DOS CHECKPOINTS IMUNOLÓGICOS

Apesar de existir uma resposta imunológica endógena contra células malignas, esta resposta não é suficiente por si só, uma vez que os tumores são capazes de criar um estado de

tolerância imunológica entre as células T tumor-específicas, uma vez que expressam ligandos com afinidade para os recetores inibitórios da atividade destas células, amortecendo a sua ação no microambiente tumoral.<sup>10</sup>

O bloqueio destas vias imunoinibitórias tem sido denominado de bloqueio dos *checkpoints* imunológicos. Esta abordagem terapêutica revolucionou a terapia contra o cancro nos últimos anos, sendo a mais bem-sucedida na prática clínica.<sup>4,10</sup>

Na fisiologia da ativação das células T, um equilíbrio entre os sinais co-estimulatórios e os inibitórios, dos quais fazem parte o CTLA-4 e o PD-1/PD-L1, regula de forma precisa a duração e a potência da resposta imunológica.<sup>4</sup> O CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) desempenha um papel importante na diminuição do recrutamento e ativação das células T, e foi o primeiro alvo dos anticorpos monoclonais bloqueadores destes *checkpoints*. O Ipilimumab, um anticorpo anti-CTLA-4, foi aprovado pela EMA em 2011 como terapêutica de primeira linha para doentes com melanoma metastático, com base no prolongamento da sobrevida global (OS) em estudos de fase II.<sup>10,12</sup>

O PD-1 (*programmed cell death-1*) é outro recetor inibitório expresso pelas células T, que quando ativado inibe a proliferação e a citotoxicidade destas células efetoras, bem como impede a libertação de citocinas, importantes para o desencadeamento da resposta imunológica. Este recetor PD-1 tem dois ligandos conhecidos, o PD-L1 e o PD-L2. Como mecanismo de evasão imunitária, as células tumorais expressam estes ligandos PD-L1 bloqueando a resposta imunológica antitumoral. A inibição desta interação PD-1/PD-L1 constitui outra estratégia terapêutica da imunoterapia.<sup>10</sup> Os avanços feitos nesta área levaram à aprovação, pela FDA, de seis anticorpos bloqueadores da via PD-1/PD-L1, para o tratamento de 13 tipos de cancro.<sup>3</sup> Na Europa, a utilização destes anticorpos também já se encontra autorizada pela entidade reguladora, a EMA.<sup>13</sup>

A principal diferença entre os bloqueadores da via do PD-1/PD-L1 e os bloqueadores da via do CTLA-4 é que o primeiro grupo de anticorpos tem uma toxicidade mais favorável, comparativamente ao segundo grupo.<sup>10</sup>

Contudo, e apesar dos avanços significativos nesta área da imunooncologia, nem todos os doentes submetidos a esta terapêutica apresentam sucesso clínico, sendo que mais de 50% não responde à terapia.<sup>14</sup> De facto, uma questão fundamental é a definição de biomarcadores preditivos da resposta, que permitam identificar quais os doentes que irão beneficiar deste tipo de terapêutica, e assim desenvolver racionalmente as estratégias de tratamento adequadas.<sup>4</sup>

## TERAPIAS CELULARES

### VACINAS

Historicamente, a primeira abordagem para ativar especificamente células T do sistema imunitário contra antígenos tumorais foi a vacinação terapêutica contra o cancro.<sup>10</sup>

Nos últimos anos, devido à maior compreensão deste potencial terapêutico aplicado a neoplasias, o interesse por estas vacinas tem vindo a aumentar, encontrando-se em curso diversos ensaios clínicos.<sup>6,14,15</sup>

O carcinoma da próstata foi a primeira neoplasia na qual uma vacina específica melhorou significativamente a sobrevida dos doentes.<sup>7</sup> Esta foi a primeira vacina anticancerígena, a Sipuleucel-T, aprovada pela FDA em 2010 e pela EMA em 2013.<sup>4,16</sup> No entanto, este tratamento é bastante dispendioso e, apesar dos benefícios em termos de sobrevida, os efeitos antineoplásicos foram mínimos, não tendo demonstrado evidência clínica forte, regressão tumoral ou mesmo redução dos valores de PSA.<sup>7,14</sup> Além disso, este tipo de terapêutica não tem sido amplamente adotada pela indústria farmacêutica e de biotecnologia, por oncologistas, investigadores clínicos, nem por doentes, devido às complicações associadas à sua produção e à sua administração.<sup>10</sup>

Outra vacina que se encontra aprovada pela EMA desde 2015 é a Talimogene laherparepvec (T-VEC) para o tratamento do melanoma avançado.<sup>10,17</sup> Esta vacina é a primeira imunoterapia oncolítica viral, e é composta por um vírus oncolítico herpes simplex tipo 1, modificado geneticamente e com codificação de uma citocina que favorece o recrutamento de células do sistema imunitário para o tumor, promovendo assim a indução da imunidade antitumoral específica.<sup>10</sup>

Atualmente existem outros tipos de vacinas em desenvolvimento, nomeadamente, vacinas baseadas em peptídeos de sequências conhecidas, vacinas constituídas por células ou lisados tumorais, vacinas baseadas em modificação genética (vacinas de ADN) e vacinas de células dendríticas.<sup>6</sup>

Apesar de ainda existirem muitas questões sobre a vacinação antitumoral, como a identificação adequada de antígenos tumorais, a seleção dos veículos de entrega e a existência de um ambiente imunossupressor tumoral que dificulta as respostas imunológicas, certo é que os desenvolvimentos mais recentes

na área da imunoterapia revitalizaram este campo.<sup>4,10</sup>

A combinação de vacinas com outros agentes terapêuticos, bem como outras abordagens que reforcem a imunidade, poderão levar a melhores respostas clínicas. Além disso, a aplicação da nanotecnologia a esta área é uma grande promessa como ferramenta que pode ser usada no desenvolvimento de vacinas imunoterapêuticas mais eficazes.<sup>6</sup>

### TERAPIAS CELULARES ADOTIVAS (ACT) – CÉLULAS T CAR

As terapias celulares adotivas (ACT) estão fundamentadas num processo de recolha de sangue periférico de um doente, do qual se isolam linfócitos T por leucaferese. Estes linfócitos são depois expandidos ou manipulados *ex vivo*, sendo finalmente reinfundidos no doente.<sup>4,10</sup>

Como as células T são células-chave na imunovigilância, as primeiras tentativas realizadas nesta área da imunoterapia, concentraram-se na manipulação destas células para originar uma imunidade antitumoral endógena, levando à sua aplicação nas terapias antitumorais.<sup>4,18</sup> Uma das estratégias mais promissoras foi a produção das células T CAR. As células T CAR são células T modificadas para expressar recetores antigénicos quiméricos (CAR) com afinidade para um alvo tumoral específico. Estes recetores são produzidos por engenharia genética e resultam da fusão de um domínio variável de um anticorpo com o domínio constante de um recetor de linfócitos T (TCR). Têm a vantagem de possuir as propriedades de reconhecimento de antígenos dos anticorpos, o que permite colmatar a ineficácia imunitária presente neste tipo de patologias, bem como permitir ultrapassar a tolerância imunológica, tornando estas células T menos vulneráveis aos efeitos de imunossupressão.<sup>4,10,19</sup>

O uso desta terapia tem adquirido maior sucesso e melhores resultados nas neoplasias de células B, nomeadamente, na leucemia linfoblástica aguda (LLA), com taxas de remissão completa de 90% após a administração de uma dose única de células CD19-CAR-T, proporcionando uma opção terapêutica nos casos em que o tratamento paliativo seria a única opção.<sup>18,19</sup> Tem sido igualmente aplicada na leucemia linfocítica crónica (LLC) e no linfoma agressivo de células B.<sup>14</sup>

Contudo, as células T CAR possuem várias limitações práticas.<sup>18</sup> A sua eficácia e segurança, em tumores sólidos, ainda necessitam de ser comprovadas devido à dificuldade em encontrar antígenos-alvo com expressão limitada ao tumor e ausente em tecidos normais.<sup>4</sup> Por outro lado, a geração de um produto autólogo para cada doente é um processo moroso, de várias semanas, logisticamente complicado e tem uma aplicação clínica muito restritiva, tornando-se impraticável em doenças de rápida progressão.<sup>18</sup> Uma importante toxicida-

de associada a esta terapia é a síndrome de libertação de citocinas, como consequência da perfusão destas novas células.<sup>14</sup>

Apesar da imunoterapia com células T CAR funcionar bem em vários tipos de tumores sanguíneos, aproximadamente 40% a 50% dos doentes terão uma recorrência no período de um ano, e os mecanismos subjacentes continuam por esclarecer.<sup>14</sup>

Em suma, a terapia de células T adotivas é uma imunoterapia altamente promissora, mas que precisa de ser otimizada para reduzir a sua toxicidade e aumentar a eficácia antitumoral.<sup>4</sup>

### MODIFICADORES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

As citocinas são pequenas glicoproteínas que desempenham um papel preponderante na regulação das respostas imunológicas inatas e adquiridas, e que permitem a comunicação, a curtas distâncias, entre as células do sistema imunitário. Estas moléculas controlam a proliferação, diferenciação, função efetora e sobrevivência das células T.<sup>20,21</sup> Como resultado, as citocinas foram extensivamente estudadas como potenciais agentes terapêuticos para manipular a resposta imunológica às células tumorais.<sup>1</sup> Nos últimos anos, várias citocinas, incluindo as interleucinas IL-2, IL-12, IL-15, IL-21, o fator estimulante das colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e o interferão- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) demonstraram ter eficácia em estudos pré-clínicos.<sup>20,21</sup> Estes estudos suportaram o seu uso em ensaios clínicos. O IFN- $\alpha$  foi a primeira citocina a ser aprovada para o tratamento anticancerígeno da leucemia de células pilosas em 1986. Posteriormente, em 1992 foi aprovado pela FDA o tratamento com IL-2 para o cancro de células renais metastático e, mais tarde, em 1998 a sua utilização no melanoma metastático.<sup>1,20,22</sup>

No entanto, as citocinas, em monoterapia, não cumpriram com as promessas iniciais, pois a sua administração parentérica não permitiu que se atingisse a concentração ideal eficaz no seio tumoral. Por outro lado, foram descritas toxicidades graves resultantes da sua administração.

Uma vez que a sua utilização em monoterapia não demonstrou a eficácia clínica desejada, as terapias combinadas com outros agentes terapêuticos encontram-se sob avaliação. Estas novas abordagens incluem: a engenharia genética para aumentar a sua atividade, administração sob a forma de injeções perilesionais, utilização com vacinas anticancerígenas e o uso de citocinas associadas a anticorpos monoclonais, com o intuito de aumentar a sua citotoxicidade celular e a sua eficácia.<sup>20</sup>

### CONCLUSÕES

Aproveitar o sistema imunológico para erradicar as células malignas é a nova abordagem terapêutica contra o cancro.<sup>14</sup> Esta é uma modalidade que tem por objetivo reverter a

tolerância imunológica, rejuvenescer o sistema imunológico e restaurar a homeostase imunológica.<sup>3</sup>

Após décadas de retrocessos, a imuno-oncologia está a viver a sua era dourada, impulsionada pela aprovação da imunoterapia celular autóloga, a vacina Sipuleucel-T para o tratamento do cancro da próstata em 2010; pelas aprovações, pela FDA e pela EMA, de seis agentes bloqueadores da via PD-1/PD-L1 para o tratamento de 13 tipos de cancro; pela utilização de terapias baseadas em células T, nomeadamente a aprovação das células T CAR

em neoplasias recidivantes e/ou refratárias de células B; pela atribuição do Prémio Nobel de Fisiologia e Medicina de 2018 a Tasuku Honjo e James Allison pelas descobertas relacionadas com o papel do sistema imunitário na luta contra o cancro; e pelo novo conceito emergente de normalização em vez de amplificação da imunidade antitumoral.<sup>3,4,10,13</sup>

2018 foi o ano em que a imuno-oncologia protagonizou um crescimento sem precedentes em muitas frentes. Numa análise global, Tang e seus colegas, descobriram que no período de apenas um ano (de setembro de 2017

a setembro de 2018), houve um aumento de 67% no número de agentes ativos no *pipeline* global da imuno-oncologia (de 2031 passou a 3394), tendo sido a modalidade terapêutica com maior crescimento.<sup>3</sup>

Estes progressos revolucionaram esta área e chamaram a atenção para as oportunidades que as abordagens imunoterapêuticas podem oferecer.<sup>4</sup>

MARINA SALES  
Serviços Farmacêuticos  
Instituto Português de Oncologia de Coimbra

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jiang T, Zhou C, Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2016 [acedido a 08-01-2019]; 5(6):e1163462. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4938354/pdf/koni-05-06-1163462.pdf>
- International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data. [Internet]. World Health Organization. 2018 [citado em 2019 Jan 15] Press release n.º 263. Disponível em <https://www.iarc.fr/featured-news/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-18-1-million-new-cases-and-9-6-million-cancer-deaths-in-2018/>
- Li Z, Song W, Rubinstein M, Liu D. Recent updates in cancer immunotherapy: a comprehensive review and perspective of the 2018 China Cancer Immunotherapy Workshop in Beijing. *J Hematol Oncol*. 2018 [acedido a 09-01-2019]; 11(1):142. Disponível em [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6303854/pdf/13045\\_2018\\_Article\\_684.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6303854/pdf/13045_2018_Article_684.pdf)
- Voena C, Chiarle R. Advances in Cancer Immunology and Cancer Immunotherapy. *Discov Med*. 2016 [acedido a 08-01-2019]; 21(114):125-33. Disponível em <http://www.discoverymedicine.com/Claudia-Voena/2016/02/advances-in-cancer-immunology-and-cancer-immunotherapy/>
- Sales AM. Associação de vacinas baseadas em células dendríticas em associação com quimioterapia: uma nova estratégia terapêutica contra o cancro. Coimbra. Tese [Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas] - Universidade de Coimbra; 2014.
- Allahverdiyev A, Tari G, Bagirova M, Sefik Abamor E. Current Approaches in Development of Immunotherapeutic Vaccines for Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2018 [acedido a 15-01-2019]; 21(4):343-353. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6310717/pdf/jbc-21-343.pdf>
- Janiczek M, Szyberg Ł, Kasperska A, Kowalewski A, Parol M, Antosik P, Marszałek A. Immunotherapy as a Promising Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review. *J Immunol Res*. 2017 [acedido a 09-01-2019]; 2017: 4861570. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5646317/pdf/JIR2017-4861570.pdf>
- Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest*. 2015 [acedido a 10-01-2019]; 125(9):3335-7. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588312/pdf/JCI83871.pdf>
- Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002 [acedido a 28-05-2019]; 3(11):991-8. Disponível em <https://www.nature.com/articles/ni1102-991>
- Farkona S, Diamandis E, Blasutig I. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?. *BMC Med*. 2016 [acedido a 10-01-2019]; 14:73. Disponível em [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4858828/pdf/12916\\_2016\\_Article\\_623.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4858828/pdf/12916_2016_Article_623.pdf)
- Stambrook J, Maher J, Farzaneh F. Cancer Immunotherapy: Whence and Whither. *Mol Cancer Res*. 2017 [acedido a 08-01-2019]; 15(6):635-650. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457704/pdf/nihms-848555.pdf>
- Resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação - Yervoy [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [citado em 2019 Mai 24]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pt.pdf)
- Medicines. [Internet] European Medicines Agency. 2019 [citado em 2019 Mai 24]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Wang F, Wang H. Immune targets and neoantigens for cancer immunotherapy. *Cell Res*. 2017 [acedido a 11-01-2019]; 27(1):11-37. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5223235/pdf/cr2016155a.pdf>
- Lohmueller J, Olivera F. Current modalities in cancer immunotherapy: Immunomodulatory antibodies, CARs and vaccines. *Pharmacol Ther*. 2017 [acedido a 13-01-2019]; 178:31-47. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5600680/pdf/nihms867801.pdf>
- Resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação - Provenge [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [citado em 2019 Mai 24]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/provenge-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/provenge-epar-product-information_pt.pdf)
- Resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação - Imlygic [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [citado em 2019 Mai 24]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imlygic-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imlygic-epar-product-information_en.pdf)
- Rezvani K, Rouce R, Liu E, Shpall E. Engineering Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy. *Mol Ther*. 2017 [acedido a 14-01-2019]; 25(8):1769-1781. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC542803/pdf/main.pdf>
- Oliveira, TA. Imunoterapia de células T CAR em neoplasias linfoides: aplicações e limitações. Tese [Mestrado em Medicina] - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 2016.
- Waldmann T. Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017 [acedido a 15-01-2019]; 10(12). Disponível em <https://cshperspectives.cshlp.org/content/10/12/a028472.full.pdf+html>
- Lee S, Margolin K. Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2011 [acedido a 17-01-2019]; 3(4): 3856-3893. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763400/pdf/cancers-03-03856.pdf>
- Rosenberg S. IL-2: The First Effective Immunotherapy for Human Cancer. *J Immunol*. 2014 [acedido a 17-01-2019]; 192(12):5451-8. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6293462/pdf/nihms-999649.pdf>



# IMPLICAÇÕES DA OBESIDADE NA TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA

A obesidade e o sobrepeso constituem um crescente problema de saúde que atinge proporções epidêmicas a nível mundial.<sup>1,2</sup> A obesidade aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, metabólicas, respiratórias, osteomusculares e de certos tipos de cancro.<sup>3</sup> A dosagem dos fármacos nos adultos é realizada, geralmente, com base em doses fixas padrão,<sup>3-5</sup> existindo usualmente doses máximas recomendadas, em função do peso ou da superfície corporal do doente.<sup>3</sup>

As doses de muitos medicamentos são determinadas usando o peso do doente. No caso da população obesa são necessárias estratégias posológicas apropriadas,<sup>6</sup> considerando as possíveis modificações da composição corporal e as doenças concomitantes.<sup>7</sup> Uma dosagem inadequada relativamente ao peso pode aumentar o risco de ineficácia ou de reações adversas.<sup>3-5</sup> As posologias aprovadas para os medicamentos baseiam-se em ensaios clínicos em que as pessoas com obesidade estão sub-representadas ou excluídas.<sup>4,8-10</sup> Estes estudos iniciais tendem a incluir adultos com um tamanho corporal próximo da média, que não reflete a distribuição da população real.<sup>5</sup>

A Organização Mundial da Saúde recomenda a avaliação do sobrepeso e a obesidade a partir do índice de massa corporal (IMC).<sup>1,7</sup> (Tabela I)

**Tabela I. Classificação da obesidade em função do IMC [peso total (Kg)/altura (m)<sup>2</sup>]<sup>3,4,7,11</sup>**

Peso baixo: IMC < 18,5
Peso normal: IMC 18,5-24,9
Sobrepeso: IMC > 25
IMC 25-26,9 Sobrepeso grau I
IMC 27-29,9 Sobrepeso grau II (pré-obesidade)
IMC 30-34,9 Obesidade tipo I
IMC 35-39,9 Obesidade tipo II
IMC > 40 Obesidade tipo III*

\*Algumas classificações, distinguem dois tipos de obesidade para valores de IMC > 40: (mórbida - IMC 40-49 e extrema (tipo IV) - IMC > 50).<sup>12</sup>

O IMC não diferencia tecido adiposo de massa muscular.<sup>12</sup> Não é fiável para o cálculo de dose, pois IMC comparáveis representam frequentemente composições corporais diferentes.<sup>4</sup>

## DESCRITORES DE TAMANHO CORPORAL

Outros descritores do tamanho corporal são usados em estudos no cálculo da dose dos medicamentos.<sup>5,7</sup>

Ao utilizar o **peso corporal** total (PT) no cálculo da dose assume-se que os parâmetros farmacocinéticos do fármaco aumentam proporcionalmente ao aumento de tamanho corporal,<sup>4,5</sup> o que é impreciso.<sup>4</sup> Costuma ser válido em situações de peso normal,<sup>7</sup> mas não toma em consideração as alterações na composição corporal da obesidade; a sua utilização nesta pode levar a sobredosagem.<sup>3,8</sup> Para evitar a toxicidade de doses elevadas, são usadas reduções de dose arbitrárias, mas uma dose demasiado baixa pode não produzir o efeito desejado.<sup>4</sup>

O **peso corporal ideal** (PI) é função da altura e do género, e também não considera a composição corporal.<sup>8,9,12</sup> Usando este descritor, que não foi desenvolvido para a dosagem, todos os doentes com a mesma altura e sexo receberiam a mesma dose, o que é inadequado e, geralmente, resulta em subdosagem.<sup>4</sup> O PI é raramente usado para individualização posológica em obesos, exceto para fármacos concretos como o remifentanilo e alguns relaxantes musculares.<sup>12</sup>

O **peso corporal ajustado** (PA) poderia ser definido como um valor intermédio entre o peso real e o ideal, que toma em consideração que o excesso de peso não se deve unicamente ao tecido adiposo. É utilizado para cálculo de dose em obesidade leve a moderada, especialmente em fármacos para os que se dispõe de estudos que indicam a fórmula com a qual se obtém melhores resultados.<sup>7</sup> Para estimar o PA é usado um fator de correção, que varia em cada caso, e representa a percentagem do excesso de peso em que se estima que se distribui o fármaco.<sup>3</sup> É usado sobretudo para antibióticos aminoglicosídeos.<sup>4,7,9</sup> Muito pouca evidência apoia o seu uso como guia para dosagem.<sup>12</sup>

Historicamente, fármacos com estreita margem terapêutica (por ex., quimioterapia) têm sido doseados usando a **área de superfície corporal** (ASC).<sup>8,12</sup> Esta é função do peso e da altura, relacionando-se com o débito cardíaco, o volume sanguíneo e a função renal.<sup>4</sup> Ao dosear com base na ASC, assume-se que os parâmetros farmacocinéticos aumentam proporcionalmente ao aumento de tamanho corporal.<sup>5</sup> Em pesos extremos, o seu uso é controverso ao não considerar a variedade de composições corporais.<sup>4</sup>

O **peso corporal magro** (PM) reflete o peso de um indivíduo desprovido do componente adiposo, representa tecido ósseo, músculos, órgãos e volume sanguíneo.<sup>4,13</sup> As equações usadas para o cálculo tendem a perder validade em extremos do tamanho corporal, predizendo, paradoxalmente, menor PM à medida que

o IMC aumenta.<sup>8</sup> O PM é útil para orientar a dosagem na obesidade, na medida em que contribui para cerca de 99% da depuração de um medicamento.<sup>4</sup> Alguns investigadores têm proposto o seu uso,<sup>4,12</sup> especialmente para fármacos de eliminação renal.<sup>13</sup> Ainda tem de ser estabelecido o seu valor exato, pois nos estudos farmacocinéticos nem sempre foi identificado como o melhor preditor.<sup>12</sup> O seu uso leva a doses substancialmente mais altas em homens.<sup>13</sup>

Para o cálculo dos descritores há diversas fórmulas, existindo calculadoras *online*.<sup>4</sup> Uma questão que permanece sem resposta para muitos fármacos é que descritor usar para dosagem com base no peso.<sup>8,14</sup> Nenhum deles tem mostrado ser universalmente aplicável para predição de parâmetros farmacocinéticos na obesidade.<sup>13</sup> A dose administrada em função da utilização dos diferentes descritores pode variar substancialmente, especialmente na obesidade mórbida, conduzindo, ou a toxicidade, ou a concentrações subterapêuticas.<sup>2-4</sup> O ajuste da dose em função do PT, ou do PI, não pode ser generalizado para todos os fármacos, nem para todos os doentes, pois as alterações na distribuição ou no metabolismo não mudam uniformemente em relação com o peso.<sup>7</sup>

## EFEITOS DA OBESIDADE NA FARMACOCINÉTICA

A obesidade associa-se não só ao aumento de gordura, mas também de peso magro.<sup>12</sup> As alterações fisiológicas associadas à obesidade podem afetar a farmacocinética e a farmacodinamia de alguns fármacos.<sup>3,6,13</sup> A absorção, distribuição, metabolismo e excreção podem estar alteradas, com possível impacto na eficácia ou na toxicidade.<sup>15</sup> As alterações farmacodinâmicas não são bem conhecidas, mas podem explicar diferenças na resposta a alguns fármacos observadas na obesidade.<sup>10</sup> Por exemplo, benzodiazepinas e opioides podem ter efeitos mais pronunciados se existir apneia do sono (presente com maior incidência na obesidade).<sup>13,10</sup>

Na obesidade, parecem não existir alterações significativas na **absorção oral**,<sup>8,9,11,12,16,17</sup> mas os estudos são escassos.<sup>11,16-18</sup> A obesidade associa-se a um aumento de gordura subcutânea,<sup>11</sup> que pode afetar a absorção parenteral de medicamentos.<sup>8,11,15</sup> A absorção de fármacos de administração subcutânea na obesidade mórbida pode ser atrasada ou incompleta,<sup>13,15</sup> mas ainda não existem conclusões firmes.<sup>13</sup> Pela maior quantidade de tecido adiposo, injeções intramusculares podem ser

administradas inadvertidamente como injeção subcutânea profunda.

A diminuição no fluxo sanguíneo e as alterações no débito cardíaco podem alterar a **distribuição** dos medicamentos, embora o significado ainda tenha de ser determinado.<sup>15</sup> Propriedades físico-químicas do fármaco, como peso molecular, lipossolubilidade, grau de ionização, união a proteínas e habilidade para atravessar membranas biológicas são determinantes na distribuição dos medicamentos.<sup>9,11,13</sup> Os dados sobre os efeitos da obesidade no volume de distribuição (VD) são limitados e específicos para fármacos concretos.<sup>9,11</sup> O VD é frequentemente alterado,<sup>11</sup> mas a magnitude e direção das alterações nem sempre são previsíveis.<sup>12</sup>

Os medicamentos hidrofílicos (por ex., beta-lactâmicos, glicopeptídeos, aminoglicosídeos, lítio,<sup>4</sup> aciclovir, heparinas de baixo peso molecular<sup>1</sup> ou ranitidina<sup>10</sup>) têm, geralmente, uma alta concentração plasmática relativamente à dose e um menor VD.<sup>4,8</sup> A sua distribuição não deve ser significativamente influenciada pelo excesso de tecido adiposo.<sup>4</sup> Dosear de acordo com o PT pode levar a picos plasmáticos elevados, aumentando a toxicidade em doentes obesos.<sup>8</sup> Ao permanecerem confinados nas partes corporais aquosas,<sup>10,13</sup> parece lógico dosear fármacos hidrofílicos em função do PI.<sup>3,10</sup> No entanto, observou-se subdosagem em obesos ao usar o PI para certos fármacos hidrofílicos e, por este motivo, em alguns casos é utilizado o PA, que considera a distribuição nos fluidos extracelulares ou no excesso de tecido magro.<sup>3</sup> Outra exceção é a vancomicina que, apesar de hidrossolúvel, mostra um VD que aumenta fortemente com o PT,<sup>10,13</sup> significando que a dose deve ser adaptada com base no PT, o que em obesos pode levar a doses elevadas com risco de dano renal.<sup>10</sup>

O VD dos medicamentos lipofílicos (por ex., fenitoína, midazolam, voriconazol, propofol<sup>1</sup> ou diazepam<sup>10</sup>) aumenta na obesidade, pela maior proporção de tecido adiposo,<sup>3,4,6,8,17</sup> resultando em menores concentrações plasmáticas,<sup>3,4</sup> que podem dificultar a obtenção de concentrações terapêuticas.<sup>8</sup> Em teoria, os compostos lipofílicos difundem-se facilmente ao tecido adiposo e, por isso, é mais provável que o VD se correlacione com o PT no obeso.<sup>4,7,10,13</sup> Isto é verdade para alguns fármacos, mas não para outros, como o propofol ou a digoxina, que não difundem tão amplamente como esperado,<sup>10</sup> não aumentando o VD nos indivíduos obesos.<sup>13</sup> Além do aumento de tecido adiposo, na obesidade também aumentam a massa muscular, o tecido conjuntivo e a água corporal.<sup>6</sup> O VD, como referido, é influenciado por muitos fatores, sendo as alterações difíceis de prever com base unicamente na lipofilia.<sup>13</sup> Por exemplo, a correlação do VD com o PT não pode ser generalizada para todos os anestésicos lipofílicos. O VD do sufentanilo correlaciona-se bem, mas não sucede

assim no remifentanilo, geralmente doseado de acordo com o PI.<sup>8</sup>

O efeito da obesidade na união às proteínas plasmáticas não está bem estabelecido.<sup>7,18</sup> Parece não alterar significativamente a ligação de medicamentos à albumina, mas pode causar alterações nas lipoproteínas e alfa1-glicoproteína ácida, embora não existam estudos conclusivos,<sup>13,15</sup> nem se conheça a relevância clínica.<sup>17</sup> As diferenças na penetração em tecidos podem ser significativas na obesidade, especialmente no caso dos antibióticos, que necessitam alcançar concentrações tissulares suficientes para serem efetivos. A penetração mostrou ser reduzida em alguns estudos com cefazolina e ciprofloxacina, podendo ser necessárias doses mais altas.<sup>13</sup>

O **metabolismo** em obesos é afetado por haver uma proporção relativamente maior de fármaco no tecido adiposo, metabolicamente inativo, bem como por variações na atividade enzimática.<sup>8</sup>

As alterações no metabolismo hepático associadas à obesidade são em grande medida desconhecidas.<sup>18</sup> Uma maior infiltração adiposa pode alterar o fluxo sanguíneo hepático.<sup>8,15,16</sup> Porém, este pode não ser necessariamente reduzido, por incremento do volume sanguíneo e débito cardíaco.<sup>12</sup>

Dados limitados sugerem que a obesidade pode causar alterações na atividade enzimática.<sup>8,11,15</sup> Os efeitos parecem ser específicos das isoenzimas, com aumento da atividade de CYP2E1,<sup>11-13,15,16</sup> mas poucos fármacos são substratos desta isoenzima e, provavelmente, o significado clínico seja mínimo.<sup>11</sup> Em geral, a atividade de CYP3A4 parece diminuir,<sup>12,13</sup> enquanto que o metabolismo de fase II parece aumentar.<sup>11-13</sup> Todavia, há que considerar que a variabilidade enzimática individual pode dever-se a fatores genéticos, ambientais e demográficos, não sendo clara a relevância clínica das alterações.<sup>8</sup>

O efeito da obesidade na **eliminação renal** não está bem definido.<sup>11-13,16</sup> A obesidade causa um aumento inicial na eliminação renal (embora não proporcional ao aumento de peso),<sup>8,13,18</sup> mas também representa um fator de risco para doenças crónicas renais (por hipertensão ou diabetes), com diminuição da função renal.<sup>15,18</sup> Aumentos da taxa de filtração glomerular (TFG) têm sido observados,<sup>13,15</sup> principalmente em indivíduos saudáveis,<sup>15</sup> mas a depuração renal não aumenta necessariamente. Na realidade, pode chegar a diminuir pelo declínio da TFG na obesidade a longo prazo, devido à pressão intraglomerular constantemente elevada.<sup>13</sup>

Em ocasiões, as doses dos medicamentos são ajustadas em função da *clearance* da creatinina (ClCr). As equações utilizadas no cálculo têm sido estabelecidas a partir de dados de adultos com peso normal e prevêm como variável o peso do doente, mas muitas não têm sido validadas em obesidade<sup>7</sup> e não definem adequadamente que peso usar nesta situação.<sup>14</sup>

Vários estudos têm mostrado que os cálculos da ClCr através das fórmulas padrão tendem a ser inseguros em obesos,<sup>12</sup> podendo subestimar ou sobrestimar os resultados.<sup>7,16,18</sup> Porém, também foi sugerido que estes resultados poderiam refletir a imprecisão da ClCr como uma medida da TFG.<sup>16</sup>

## CONSIDERAÇÕES PARA A DOSAGEM DE FÁRMACOS NA OBESIDADE

Fármacos com uma margem terapêutica estreita, ou aqueles nos quais a dose pode condicionar a resolução do quadro clínico, costumam requerer ajuste de dose na obesidade.<sup>3,7</sup> Fármacos com uma alta variabilidade individual precisam de especial atenção. Nestas situações é essencial uma cuidadosa monitorização da resposta, tanto quanto à eficácia como às possíveis manifestações de toxicidade.<sup>7</sup> Por exemplo, os anticoagulantes precisam de especial cuidado, pela importância de obter um rápido efeito minimizando o risco de hemorragia. Também no caso dos antimicrobianos, pela importância de instituir cedo uma terapia apropriada, especialmente nos doentes críticos.<sup>14</sup>

**Antibióticos.** Doses adequadas são determinantes para a eficácia.<sup>17</sup> As concentrações de antibiótico alcançadas com doses convencionais podem ser diferentes nos indivíduos obesos.<sup>16</sup> Os dados são limitados para a maioria dos antibióticos, o que dificulta a existência de recomendações concretas.<sup>16-18</sup>

O VD e a depuração da vancomicina aumentam na obesidade e correlacionam-se com o PT, com intervalo posológico baseado na função renal.

O cálculo da dose empírica inicial de aminoglicosídeos é essencial para alcançar alta concentração (pico). Ajustes de dose subsequentes são essenciais para evitar a toxicidade. Estes fármacos, altamente polares, penetram mal no tecido adiposo e o uso do PT pode levar a sobredosagem.<sup>17</sup>

Na profilaxia cirúrgica é essencial uma dosagem apropriada dos antibióticos. Nesta indicação, dados limitados sugerem que em doentes obesos podem ser necessárias doses maiores de alguns antibióticos, como cefalosporinas. Contudo, os dados devem ser interpretados com cautela. O tipo e a localização da infeção podem afetar o regime posológico.

Como muitos antibióticos têm eliminação renal, é necessária uma estimativa da TFG para determinar a dosagem. A medição direta de ClCr pode ser necessária em obesidade importante, já que a precisão das equações para o cálculo é altamente variável.<sup>16</sup>

Para orientar a posologia na obesidade deve existir vigilância da resposta clínica e da toxicidade.<sup>16</sup> Em complemento, para antibióticos (por ex., macrólidos, quinolonas, vancomicina, aminoglicosídeos ou beta-lactâmicos) tem sido recomendada a vigilância microbiológica.<sup>4</sup> Adi-

cionalmente, recomenda-se a monitorização dos níveis plasmáticos quando disponível (p. ex. como aminoglicosídeos ou vancomicina).<sup>4,18</sup>

**Heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e heparina não fracionada.** A resposta clínica, eficácia e reações adversas, devem ser monitorizadas. Estão disponíveis testes: tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) no caso da heparina sódica e a concentração de anti-Xa nas HBPM. Alguns autores recomendam o aumento das doses profiláticas em doentes com obesidade mórbida.<sup>4,7</sup>

**Quimioterapia.** A dosagem ideal da quimioterapia é tradicionalmente calculada usando a ASC, que considera o peso e a altura do corpo. Porém, na prática, alguns doentes obesos com cancro recebem doses abaixo do ideal, calculadas com base no PI ou no PA. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomendou, em 2012, que o PT real seja a base para cálculo da dose de fármacos a administrar num doente obeso, incluindo na obesidade mórbida, mas nesta devem considerar-se as comorbilidades e monitorizar a toxicidade.<sup>19</sup> Não há evidência para reduzir ou limitar as doses em doentes obesos com cancro.<sup>12,19</sup>

**Outros fármacos.** A monitorização da resposta clínica e microbiológica é recomendada para os antifúngicos (por ex.: anfotericina, fluconazol), com monitorização adicional de

concentrações séricas no voriconazol. Para os anticorpos monoclonais e o aciclovir é recomendável a vigilância da resposta clínica. Além desta, é sugerida a monitorização das concentrações séricas para a digoxina, a fenitoína ou a ciclosporina.<sup>4</sup>

Entre os medicamentos ou grupos terapêuticos doseados com base no peso, que costumam requerer ajuste de dose e monitorização em doentes obesos, também são referidos: anticoagulantes, anestésicos, antiepiléticos ou alguns fármacos usados em cardiologia.<sup>7</sup>

Para fármacos concretos deve ser consultada documentação que identifique quais precisam de ajuste posológico com base no peso. Pretende-se aqui simplesmente uma chamada de atenção para esta problemática.

A informação nos resumos das características dos medicamentos sobre posologia em situações de obesidade costuma ser escassa,<sup>5,7,10</sup> obrigando à obtenção de informação através de pesquisa na literatura.<sup>10</sup> Existem recomendações para a dosagem de alguns medicamentos, considerando os parâmetros farmacocinéticos ou características químicas do fármaco.<sup>3,10</sup> Contudo, não representam um guia consistente, pelo que é importante monitorizar os níveis dos fármacos depois da dose inicial.<sup>10</sup> Muitas das recomendações baseiam-se em casos clínicos, estudos com pequenas amostras ou em opiniões de peritos,<sup>7</sup> e a informação disponível não é homogênea.<sup>3</sup> O conhecimento sobre o

impacto da obesidade na maioria dos fármacos continua a ser limitado ou inconsistente.<sup>9,11</sup> As alterações observadas num fármaco não podem ser extrapoladas a outros, na mesma ou em diferentes áreas terapêuticas, ou a fármacos com características físico-químicas similares.<sup>11</sup> O problema é especialmente complexo na obesidade mórbida, pela variabilidade e limitada informação existentes.<sup>2,3,12,13</sup> Encontram-se por vezes recomendações diferentes para o mesmo fármaco. Grande parte dos estudos tem sido realizada em doentes críticos, o que condiciona o tipo de fármaco e a via de administração, principalmente a intravenosa.<sup>3</sup>

Em suma, é ainda necessária muita investigação. Para alguns fármacos, as variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas em indivíduos obesos podem ser irrelevantes,<sup>7</sup> sendo necessária a individualização terapêutica.<sup>7,11</sup> Esta problemática permanecerá sem resposta, a não ser que os efeitos da obesidade sejam avaliados durante o desenvolvimento dos fármacos.<sup>11</sup> Pode ser necessário que as agências regulamentares solicitem estudos relativos à dosagem em populações obesas nos processos de registo dos medicamentos.<sup>17,18</sup>

AURORA SIMÓN

Farmacêutica

Centro de Informação do Medicamento  
Ordem dos Farmacêuticos

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. [accedido a 14-05-19]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Serra Soler G, Galán Ramos N, Martínez López I, Delgado Sánchez O, Quevedo Juanals J. Estudio de la dosificación de fármacos en los pacientes con obesidade mórbida. *Farm Hosp.* 2009; 33(6): 330-334.
- Serra Soler G, Delgado Sánchez O, Martínez-López I, Pérez-Rodríguez O. Recomendaciones para la dosificación de fármacos en la obesidad mórbida. *Med Clin (Barc)*. 2008 [accedido a 14-05-19]; 130(20): 778-82. Disponible em: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/afinif/documentos/enlaces/Recomendaciones\\_para\\_la\\_dosificacin\\_de\\_frmacos\\_en\\_obesidad.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/afinif/documentos/enlaces/Recomendaciones_para_la_dosificacin_de_frmacos_en_obesidad.pdf)
- Barras M, Legg A. Drug dosing in obese adults. *Austr Prescr.* 2017; 40(5): 189-93. doi: 10.18773/austprescr.2017053.
- Pai MP. Drug dosing based on weight and body surface area: mathematical assumptions and limitations in obese adults. *Pharmacotherapy.* 2012; 32(9): 856-68. doi: 10.1002/j1875-9114.2012.01108.x
- Russell JM, Nick-Dart RL, Normhold BD. Development of a pharmacist-driven protocol for automatic medication dosage adjustments in obese patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2015; 72(19): 1656-63.
- Fernández de Gamarra Martine E, Riera y Armengol P, Solé Fabre N. Dosificación de fármacos en pacientes obesos. *Butlletí d'Informació Terapèutica.* 2018 [accedido a 14-05-19]; 24(1): 19-23. [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1021/BIT\\_2013\\_24\\_04\\_cas.pdf?sequence=7&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1021/BIT_2013_24_04_cas.pdf?sequence=7&isAllowed=y)
- Zuckerman M, Greller HA, Babu KM. A Review of the Toxicologic Implications of Obesity. *J Med Toxicol.* 2015; 11(3): 342-54.
- Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49(2): 71-87. doi:10.2165/11318100-000000000-00000.
- Tipping the scales: the problem of drug dosing in obese patients. *The Pharmaceutical Journal.* October 2018, 301(7918). doi: 10.1211/PJ.2018.20205609.
- Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SW, Lee JE, Vaidyanathan J, Zadezensky I, Choe S, Sahajwalla CG. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 90(1): 77-89. doi: 10.1038/clpt.2011104
- Knibbe CA, Brill MJ, van Rongen A, Diepstraten J, van der Graaf PH, Danhof M. Drug disposition in obesity: toward evidence-based dosing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015; 55: 149-67. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124354.
- Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14(3): 275-285. doi: 10.1080/17425255.2018.1440287.
- Drug Dosing in the Obese Adult: An Expert Interview with Jeffrey F. Barletta, PharmD, FCCM - Medscape - Dec 14, 2010. [accedido a 28-05-19] Disponible em: <https://www.medscape.com/viewarticle/734194>
- Polso AK, Lassiter JL, Nagel JL. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39(6): 584-608.
- How should antibiotics be dosed in obesity? Medicines Q&As. Date updated: 1st March 2017. [accedido a 14-05-19] Disponible em: [https://www.sapg.scot/media/4329/howshouldantibioticsbedosedinobesity\\_2016\\_update.pdf](https://www.sapg.scot/media/4329/howshouldantibioticsbedosedinobesity_2016_update.pdf)
- Martin JH, Saleem M, Looke D. Therapeutic drug monitoring to adjust dosing in morbid obesity - a new use for an old methodology. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73(5): 685-90. doi: 10.1111/j1365-2125.2011.04159.x
- Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* 2012; 25(6): 634-49. doi: 10.1097/QCO.0b013e328359a4c1
- Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 2012; 30(13): 1553-61. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9436.

## FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretora: Ana Paula Martins. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Ana Cabral; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; M.ª Eugénia Araújo Pereira e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 - 1169-075 Lisboa - WWW.ORDEMFARMACEUTICOS.PT