

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:FARMACOLOGIA E TERPÊUTICA**

**Monitoramento Terapêutico da Ciclosporina em Pacientes Pediátricos  
Submetidos a Transplante de Medula Óssea no HCPA por Abordagem  
Farmacocinética Populacional (popPK)**

Daiane Maria Fonseca de Lima

Porto Alegre

2020

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:FARMACOLOGIA E TERPÊUTICA**

**Monitoramento Terapêutico da Ciclosporina em Pacientes Pediátricos  
Submetidos a Transplante de Medula Óssea no HCPA por Abordagem  
Farmacocinética Populacional (popPK)**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Terapêutica

Orientadora: Profa. Dra. Teresa Dalla Costa

Daiane Maria Fonseca de Lima

Porto Alegre

2020

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Terapêutica. Aprovado em 20 de outubro de 2020 pela banca examinadora constituída por:

Profa. Dra. Francine Johansson Azeredo  
Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Flávia Valladão Thiesen  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Patrícia Pereira  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

#### CIP - Catalogação na Publicação

Maria Fonseca de Lima, Daiane  
Monitoramento Terapêutico da Ciclosporina em  
Pacientes Pediátricos Submetidos a Transplante de  
Medula Óssea no HCPA por Abordagem Farmacocinética  
Populacional (popPK) / Daiane Maria Fonseca de Lima.  
-- 2020.  
69 f.  
Orientadora: Teresa Dalla Costa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da  
Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Biológicas: Farmacologia e Terapêutica, Porto Alegre,  
BR-RS, 2020.

1. Transplante Células Tronco Hematopoiética. 2.  
Ciclosporina A. 3. Modelagem farmacocinética  
populacional. 4. Monitoramento Terapêutico. 5.  
Biodisponibilidade. I. Dalla Costa, Teresa, orient.  
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## AGRADECIMENTOS

Por muito tempo desejei estar nessa etapa, e sinceramente, parecia estar sempre distante, mas enfim encerro mais um ciclo na minha formação profissional.

Agradeço primeiramente a Deus por me dar forças para concluir mais uma etapa importante. Sei da responsabilidade que tenho e peço que sempre consiga confiar em mim mesma.

Obrigada Prof<sup>a</sup> Teresa Dalla Costa, pela orientação, por me aceitar de volta ao grupo, aceitar minhas limitações, pelos incansáveis ensinamentos e paciência. Agradeço a Prof<sup>a</sup> Bibiana pelos ensinamentos, paciência ao longo desse trabalho e por toda disponibilidade do começo ao fim (mesmo que em outro país).

Agradeço às PK *girls*, mesmo que não tivéssemos uma convivência diária, sempre estiveram dispostas a ajudar. À colega de PPGFT, Lizania, por dividir os conhecimentos e dúvidas. À Amanda, companheira de congresso e sempre disposta a contribuir. À Grazi e Vic, parceiras desde os tempos de ICs, obrigada por toda ajuda. Keli obrigada pela ajuda, desde os ratos de 2017 até os ensinamentos e palavras de incentivo de hoje. Schai, que veio depois, mas chegou para abrilhantar esse grupo, é uma pena que o “corona” nos impediu que conviver mais. Karol por ser parceira e por nos hospedar na sua casa, em Uruguaiana.

Encerro meu ciclo PK, mas serei sempre orgulhosa e grata por ter feito parte desse grupo.

Obrigada a toda equipe que auxiliou na execução desse trabalho: Dra. Liane Daudt, pela parceria e por acreditar na importância desse projeto. Farmacêutica Joice Zuckermann, que muito me ajudou e guiou pelo HCPA. À enfermeira Priscila da Silva,

pelas coletas, por me ensinar e auxiliar em diversas questões com os pacientes. Enfermeira Rita Maria Soares, por entender a necessidade desse trabalho, mesmo que dificultasse a rotina dos pacientes. À toda equipe de enfermagem e aos médicos do 5º Sul do HCPA pela ajuda e paciência durante todo o tempo em que estive por lá.

Às amigas que iniciaram comigo nessa jornada, Chris Krebs e Carol Ferreira, sem vocês esse caminho seria mais difícil, foi uma honra dividir cada momento dessa caminhada com vocês.

Agraço às minhas amigas antigas, minhas “Betys” Fernanda e Bruna, obrigada por estarem sempre comigo, mesmo que distante. Admiro e tenho muito orgulho de vocês, como pessoa e profissional. Fernanda, teu apoio durante esse período foi essencial, ajudou muito na minha correria diária, muito obrigada. Amo vocês!

Às amigas “diferentonas” que a faculdade me trouxe. Ainda bem que o destino me fez ser IC da Andressa Braga e da Jaqueline Izolan. Vocês foram minha força para não desistir. Obrigado por me incluírem em todas as atividades, me considerarem parte do “time diabetes”, pelos ensinamentos, pelas conversas divertidas que temos até hoje (mesmo à distância).

E por último (porque é o mais difícil de escrever), mas nunca menos importante, agradeço com todas minhas forças a minha família. Não consigo mensurar em palavras o quanto vocês são importantes e o quanto me encorajam a concluir essa etapa, tenho muito orgulho da nossa minha família. Obrigada aos meus pais, Glair e Jair. Vocês foram o começo de tudo, permitindo que realizasse o meu desejo de formar na federal, mesmo que pudéssemos ter dificuldades e por mais que vocês não entendam o que estudamos, quero que saibam que estamos no caminho certo e foi graças aos esforços lá atrás que vocês fizeram. Pai, por mais durão que tu seja e não

consiga nos dizer, sei que teu maior desejo é nos dar acesso à educação e que tenhamos sucesso nas nossas escolhas e também tens muito orgulho de nós duas. Mãe, obrigada por rezar por mim a cada prova, a cada entrevista de trabalho, a cada dificuldade que está por vir, teu apoio, em forma de oração é meu porto seguro. Agradeço à minha metade, minha irmã Juliane que tanto me incentiva, aconselha. És minha “profi” e o teu apoio me deixa mais forte, teu abraço me encoraja, tenho um imenso orgulho da mulher e da profissional que tu estás te tornando, o mundo é teu, logo essa etapa mais difícil passa, mas enquanto isso, estou aqui sempre que tu precisares. Agradeço imensamente ao Júnior, meu companheiro de vida. Está comigo em mais uma etapa difícil, trabalhosa e por muitas vezes, chorosa e obrigada por tudo, teu apoio foi fundamental para que eu tivesse condições de chegar até aqui e o teu abraço é meu abrigo, onde encontro ânimo para recomeçar. AMO VOCÊS!!

“Como negra, não quero mais ser  
objeto de estudo, e sim o sujeito da  
pesquisa”

Djamila Ribeiro

## RESUMO

**Introdução:** A terapia de imunossupressão no transplante de órgãos é fundamental para evitar que o sistema imunológico do receptor reaja contra o enxerto transplantado. A ciclosporina A (CsA) é utilizada como profilaxia na prevenção de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) que acomete os pacientes submetidos ao transplante de célula tronco hematopoiética (TCTH). Devido à alta variabilidade inter e intraindividual nos parâmetros farmacocinéticos, a toxicidade grave e a estreita janela terapêutica, recomenda-se o monitoramento terapêutico (MTF) da CsA. O MTF feito com auxílio dos métodos tradicionais apresentam desvantagens, principalmente em crianças submetidas ao TCTH. O uso da farmacocinética populacional (popPK) auxilia na melhor individualização das doses, pois os modelos popPK incluem as covariáveis que influenciam na exposição ao fármaco. **Objetivo:** Desenvolver modelo popPK para CsA em pacientes pediátricos submetidos TCTH alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Materiais e Métodos:** Projeto aprovado no CEP/HCPA. Pacientes submetidos ao TCTH com idade 1-18 anos ( $n = 5$ ) foram incluídos no estudo. Pacientes receberam dose 2-4 mg/kg de CsA por infusão contínua com início dois dias antes do transplante. Quando ocorreu a enxertia a administração foi trocada para via oral, na dose de 2-4 mg/kg. As amostras de sangue total foram coletadas esporadicamente a partir de 4-5 dias após o início do tratamento e na primeira dose oral e CsA foi quantificada por quimiluminescência. Análise farmacocinética populacional foi realizada no software NONMEN® (v. 7.4). **Resultados:** Modelo de um-compartimento com absorção e eliminação de primeira ordem melhor descreveu os dados, com os seguintes parâmetros farmacocinéticos: *clearance* 9.75 L/h, volume de distribuição 16.9 L, constante de absorção  $0.55 \text{ h}^{-1}$  e biodisponibilidade de 69%. Nenhuma covariável foi adicionada ao modelo. Variabilidade interindividual foi atribuída ao *clearance* e biodisponibilidade. Simulações com biodisponibilidades variando entre 30-80% mostraram que a dose oral utilizada no protocolo da CsA em pediatria podem ser supratrapêuticas no pico e subterapêuticas no vale de 12 horas. **Conclusão:** Os resultados preliminares demonstram a necessidade de revisão da posologia oral da CsA usada na pediatria do HCPA.

**Palavras-chaves:** Ciclosporina A, transplante células tronco hematopoiéticas, modelagem farmacocinética populacional, biodisponibilidade.



## ABSTRACT

### **Cyclosporine Therapeutic Monitoring in Pediatric Patients Undergoing Bone Marrow Transplant at HCPA by Population Pharmacokinetic Approach (popPK)**

**Introduction:** Immunosuppressive therapy in organ transplantation is essential to prevent recipient's immune system from reacting against the transplanted graft. Cyclosporine A (CsA) is used as a prophylaxis in the prevention of graft-versus-host disease (GVHD) that affects patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Due to the high inter and intra-individual variability in pharmacokinetic parameters, severe toxicity and the narrow therapeutic window, CsA therapeutic monitoring (TDM) is recommended. The drug TDM using traditional methods has disadvantages, especially in children undergoing HSCT. The use of population pharmacokinetics (popPK) assists in better dose individualization, since popPK models include covariates that influence exposure to the drug. **Objective:** To develop a popPK model for CsA in pediatric patients undergoing allogeneic HSCT at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Materials and Methods:** Project approved by Ethics in Research Committee/HCPA. Patients undergoing HSCT aged 1-18 years ( $n = 5$ ) were included in the study. Patients received a dose of 2-4 mg/kg of CsA by continuous infusion starting two days before transplant. When grafting occurred, the administration was switched to oral, at a dose of 2-4 mg/kg. Whole blood samples were collected sporadically beginning 4-5 days after the start of treatment and in the first oral dose and CsA was quantified by chemiluminescence. Population pharmacokinetic analysis was conducted in NONMEN® (v. 7.4). **Results:** A one-compartment model with first-order absorption and elimination best described the data, with the following pharmacokinetic parameters: clearance 9.75 L/h, volume of distribution of 16.9 L, absorption rate constant  $0.55 \text{ h}^{-1}$  and bioavailability of 69%. No covariates were added to the model. Inter-individual variability was attributed to clearance and bioavailability. Simulations with bioavailability ranging from 30-80% showed that the oral dose used in CsA HCPA's protocol in pediatrics can be supratherapeutic at the peak and sub-therapeutic in the 12-hour trough. **Conclusion:** Preliminary results demonstrate the need to review CsA oral dosing regimen CsA used in pediatrics at HCPA.

**Keywords:** Cyclosporine A, hematopoietic stem cell transplantation, population pharmacokinetic modeling, bioavailability.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. ....</b>	<b>16</b>
3.1 Monitoramento Terapêutico .....	16
3.1.1 Definição.....	16
3.1.2 Fármacos indicados para realização de monitoramento terapêutico .....	17
3.2 Imunossuppressores.....	18
3.3 Ciclosporina A (CsA).....	19
3.3.1 Farmacodinâmica da CsA.....	20
3.3.2 Farmacocinética CsA.....	22
3.3.3 Toxicidade e efeitos adversos da CsA.....	24
3.3.4 Uso da CsA no TCTH .....	25
3.4 Monitoramento terapêutico da CsA.....	27
3.5 Modelagem farmacocinética populacional.....	29
3.6 Modelos popPK para CsA.....	34
<b>4. CAPÍTULO 1.....</b>	<b>42</b>
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>62</b>
<b>6. REFERÊNCIAS GERAIS.....</b>	<b>63</b>
<b>7. ANEXO.....</b>	<b>69</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Os imunossupressores são fármacos de grande importância na clínica sendo sua utilização fundamental para o sucesso dos transplantes de órgãos. Sua ação afeta diretamente a manutenção do enxerto, auxiliando na redução da rejeição por parte do sistema imunológico do paciente, diminuindo a morbidade e mortalidade desses pacientes (DUNCAN; WILKES, 2005; TAYLOR; WATSON; BRADLEY, 2005a).

Entre os imunossupressores utilizados para rejeição de transplantes encontra-se a ciclosporina A (CsA), um decapeptídeo de origem fúngica, extraído do fungo *Tolypocladium inflatum gams*. A CsA foi introduzida no mercado em 1978 para transplante de órgãos sólidos, com uso mais pronunciado desde 1983. Atualmente a CsA é utilizada tanto para prevenir rejeição de transplante de órgãos sólidos quanto para prevenir a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) em pacientes pediátricos submetidos à transplante de células tronco hematopoiética (TCTH) alogênico. A DECH ainda possui alta incidência no TCTH alogênico, podendo se desenvolver em até 30% dos pacientes (BALL; EGELER, 2008; DUNCAN; CRADDOCK, 2006; LUKAS *et al.*, 2014; MCCUNE; BEMER; LONG-BOYLE, 2016).

A ação supressora da CsA está ligada à formação de um complexo heterodimérico com o receptor citoplasmático ciclofilina. Ao ocorrer essa ligação, a atividade da enzima fosfatase calcineurina é bloqueada, resultando na inibição da expressão de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação do linfócito T citotóxico. Com a calcineurina ativada, ocorre a desfosforilação da proteína fator nuclear de células T ativado (NFAT) que se desloca para o núcleo onde se liga à região promotora de genes interleucina 2, interleucina 4 e interferon gama, causando a transcrição dos mesmos e a secreção dessas citocinas. O bloqueio do NFAT é o principal efeito imunossupressor da CsA (BARBARINO *et al.*, 2013; BOREL, 1998; MATSUDA; KOYASU, 2000; TAYLOR; WATSON; BRADLEY, 2005b).

A CsA é altamente lipofílica e a primeira formulação disponibilizada no mercado apresentou uma biodisponibilidade de somente 30%, sendo que a solubilidade era limitada na presença de bile, o que foi corrigido com a formulação de microemulsão de CsA (Sandimmun Neoral®) (DUNN *et al.*, 2001). Mesmo assim, essa formulação de CsA continua apresentando uma grande variabilidade na biodisponibilidade oral

que pode ficar entre 20% e 50%. A CsA é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), especificamente CYP3A4 e CYP3A5, majoritariamente no fígado, mas também no intestino, sendo uma fração baixa eliminada de forma inalterada na urina. Além disso, o metabolismo é dependente da idade. Devido a esses fatos, fármacos inibidores ou indutores da CYP podem alterar o metabolismo da CsA, que também é substrato para glicoproteína-P (P-gp, ABCB1) (DUNCAN; CRADDOCK, 2006; FAULDS; GOA; BENFIELD, 1993; ROSENBAUM *et al.*, 2005; TAYLOR; WATSON; BRADLEY, 2005b).

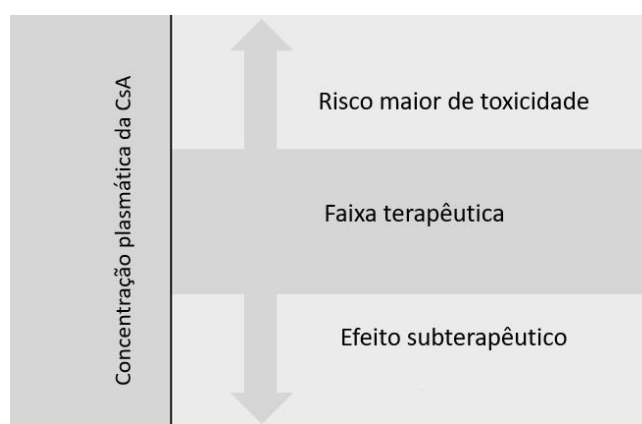
A CsA é eliminada majoritariamente pela via biliar e apenas 6% é eliminada pela urina. O *clearance* total (CL) varia entre 0,3 e 0,5 L/h/kg, porém em crianças esse valor pode ser maior (DUNN *et al.*, 2001). O fármaco apresenta alta e rápida distribuição, em torno de 10 minutos o fármaco se distribuído do sangue para os tecidos, principalmente tecidos lipídicos. Sua ligação a proteínas plasmáticas é alta, em torno de 90-98%, ligando-se às lipoproteínas. Sua ligação também é grande nos eritrócitos (41 a 58%) (DUNN *et al.*, 2001; FAULDS; GOA; BENFIELD, 1993). O volume de distribuição (Vd), medido em sangue total, tem uma variação de 4 – 8 L/Kg e a meia vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) nos pacientes é em torno de 19 horas.

Outro fator de extrema importância na CsA é a toxicidade causada pela administração do fármaco, sendo a nefrotoxicidade o principal efeito adverso nos pacientes, podendo afetar até 35% dos pacientes transplantados. A CsA também pode ocasionar hepatotoxicidade, neurotoxicidade e hipertensão nos pacientes transplantados, sendo que muitas vezes esses efeitos adversos podem ser diminuídos com a redução ou a descontinuidade da dose (AZZI; SAYEGH; MALLAT, 2013; DUNN *et al.*, 2001; TAYLOR; WATSON; BRADLEY, 2005b).

A janela terapêutica da CsA é estreita e, dependendo do tipo de transplante e/ou da metodologia analítica utilizada, a concentração alvo difere. De maneira geral, uma faixa de concentração de 200 - 300 ng/mL nas primeiras 4 semanas após o transplante, passando para 100 - 200 ng/mL até completar 3 meses de transplante é considerado ideal para a CsA (RUUTU *et al.*, 2014a). Pequenas variações nas concentrações sanguíneas do fármaco podem levar a concentrações abaixo da faixa considerada ideal, resultando em subdosagem, que pode resultar em desenvolvimento de DECH, conforme demonstrado na **Figura 1**. Do mesmo modo,

concentrações acima da concentração ideal pode gerar uma superdosagem de CsA, causando toxicidades graves e até mesmo irreversíveis. Nesse contexto, sabendo as características farmacocinéticas da CsA, a alta variabilidade intra e interindividual que o fármaco apresenta e a importância em manter as concentrações dentro da janela terapêutica extremamente estreita, fica evidente a necessidade de monitoramento terapêutico (MTF) para esse fármaco (KANG; LEE, 2009; WANG *et al.*, 2018).

**Figura 1. Demonstração da janela terapêutica da CsA**



Fonte: Lee et al., 2009.

Atualmente, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), o tratamento padrão para evitar a DECH aguda em pacientes pediátricos submetidos a TCTH alogênico é realizado com CsA. Neste protocolo, a dose de 2 mg/kg por infusão contínua de 24 horas é iniciada 2 dias antes do transplante (D -2) e prossegue até que se sejam alcançadas as condições clínicas que indicam a enxertia (“pega da medula” transplantada), quando ocorre a troca da via de administração da CsA para via oral. Para a CsA oral recomenda-se que a dose seja o dobro da dose intravenosa, em duas tomadas ao dia (q12h), devido à biodisponibilidade oral reduzida.

Para realizar o monitoramento terapêutico da CsA as concentrações sanguíneas no HCPA são obtidas em dois momentos distintos. Quando o fármaco é administrado pela via intravenosa as coletas de sangue total podem ocorrer em qualquer período, pois as concentrações encontram-se em *steady state*. Entretanto, quando a via de administração é oral, as coletas das amostras são realizadas no vale, antes da dose seguinte ( $C_0$ ). O ajuste das doses é realizado empiricamente, objetivando manter as concentrações sanguíneas dos pacientes entre 100-400 ng/mL. A escolha da posologia, no entanto, não leva em consideração as características

individuais de cada paciente como os dados demográficos, dados laboratoriais, características genéticas, uso de medicamentos concomitantes, entre outros.

Os protocolos de imunossupressão em crianças são baseados no protocolo utilizados em adultos, com um aumento nas doses para que esse grupo obtenha as mesmas concentrações de CsA dos pacientes adultos. Isso ocorre porque a exposição ao fármaco em pacientes pediátricos é menor, provavelmente devido ao elevado metabolismo do fármaco em crianças, e porque as crianças têm uma menor absorção de CsA devido a menor superfície intestinal. Devido às diferenças fisiológicas entre adultos e crianças, especialmente menores de dois anos de idade onde a maturação de muitos sistemas ainda não está completa, a extrapolação dos protocolos da terapia imunossupressora pode ser arriscada. Mesmo com a utilização de doses ajustadas pelo peso corporal do paciente, para amenizar as diferenças de idade entre os grupos, corre-se o risco de terapias ineficazes ou tóxicas em pediatria (COONEY; HABUCKY; HOPPU, 1997; FERNANDEZ *et al.*, 2011).

Visando descrever a variabilidade observada na farmacocinética da CsA em pacientes pediátricos submetidos a transplantes e melhorar o MT desse fármaco a modelagem farmacocinética populacional (popPK) tem sido empregada. Na modelagem popPK todos os dados obtidos dos pacientes, mesmo dados esparsos da população de interesse, são analisados simultaneamente possibilitando determinar as causas das variabilidades intra e interindividuais do fármaco. Com a utilização de equações farmacocinéticas populacionais desenvolvidas para a população alvo é possível definir as covariáveis pertinentes ao grupo e sua influência na exposição à CsA, aumentando a eficácia e segurança do uso do fármaco e, conseqüentemente, o sucesso dos transplante (HAN; PILLAI; VENKATARAMANAN, 2013; KAHAN, 2004).

Até o momento não há relatos na literatura de modelos popPK para CsA desenvolvidos utilizando dados de pacientes pediátricos brasileiros, mostrando a necessidade de se investigar a adequabilidade de modelos relatados para outras populações à realidade dos pacientes transplantados atendidos no país.

## 2. OBJETIVOS

Esse projeto objetivou desenvolver um modelo farmacocinético populacional (popPK) para o monitoramento terapêutico do imunossupressor CsA em pacientes pediátricos submetidos a TCTH no HCPA.

Os objetivos específicos foram:

- a. Avaliar o perfil farmacocinético da CsA após administração de doses intravenosas por infusão contínua e doses orais em pacientes pediátricos submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas;
- b. Modelar as curvas de concentração por tempo obtidas para os pacientes durante o regime de utilização pré e pós-transplante e desenvolver modelo popPK que contemple as fontes de variabilidade observadas nas crianças atendidas no HCPA.
- c. Investigar a influência da biodisponibilidade na exposição oral à CsA em pacientes pediátricos utilizando o modelo PopPK desenvolvido.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Monitoramento Terapêutico

##### 3.1.1 Definição

O monitoramento terapêutico de fármacos é definido pela *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* (IATDMCT) como:

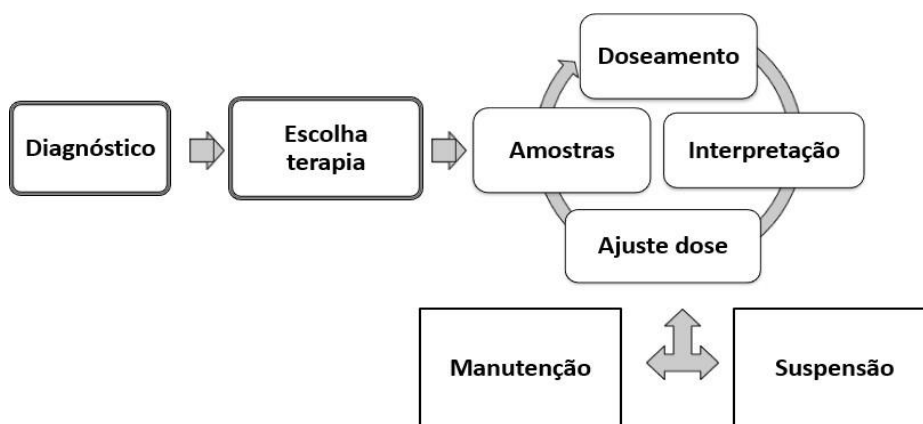
*Especialidade clínica multidisciplinar que visa melhorar o atendimento ao paciente, ajustando individualmente a dose de fármacos para os quais a experiência clínica ou os ensaios clínicos demonstraram que seu uso tem como consequência o melhor resultado na população em geral ou em populações especiais (DEFINITIONS OF TDM &CT, 2013).*

Para que o monitoramento ocorra, medidas das concentrações do fármaco ou de seus metabolitos nos fluídos biológicos, principalmente no sangue ou plasma, devem ser coletadas e, através de uma correta interpretação dos dados obtidos, a prescrição do medicamento pode ser individualizada, mantendo as concentrações do fármaco dentro de uma faixa considerada ideal. Um dos principais objetivos para monitorar a concentração sanguínea do fármaco é auxiliar na tomada de decisão com relação ao regime posológico mais adequado para cada paciente (BAKTIR, 2017; BASALINGAPPA et al., 2014; CLARKE, 2016).

Em teoria, conforme demonstrado na **Figura 2**, o procedimento de MTF é iniciado pelo diagnóstico da patologia e caracterização do estado de saúde do paciente, seguido pela seleção do medicamento e, assim, uma dose padrão é administrada, dose essa que, na população em geral, é capaz de alcançar as concentrações plasmáticas desejadas. A partir desse momento, o fármaco é medido no fluido biológico, frequentemente no sangue, para que com uma adequada interpretação dos resultados obtidos, utilizando modelo farmacocinético adequado se realize o ajuste, manutenção ou suspensão da dose inicialmente escolhida (BAKTIR, 2017; CLARKE, 2016; KANG; LEE, 2009).



**Figura 2. Esquema da prática clínica do processo de monitoramento terapêutico de fármacos**



Fonte: elaborada pela autora.

### 3.1.2 Fármacos indicados a realização do monitoramento terapêutico

As indicações para que um fármaco seja candidato ao monitoramento terapêutico são: dificuldade na interpretação clínica do efeito e da toxicidade; grande variabilidade farmacocinética interindividual e intraindividual que gera variabilidade entre a dose administrada e a resposta obtida; fármacos com índice terapêutico (janela terapêutica) estreito, ou seja, diferença muito pequena entre as concentrações que geram o efeito desejado e as que causam toxicidade; e fármacos com farmacocinética não-linear, situação em que os processos farmacocinéticos são independentes da quantidade ou concentração do fármaco presente no organismo. Medicamentos que apresentam alguns desses critérios, para a segurança do paciente e efetividade do tratamento, deve ter suas concentrações sanguíneas monitoradas.

As principais classes de fármacos que apresentam algumas das características que determinam a necessidade de MTF são apresentadas na **Tabela 1**, juntamente com exemplos de fármacos monitorados em cada classe (BRANDT, 2019; CLARKE, 2016; DONNERER *et al.*, 2003; EL DESOKY *et al.*, 2003; GROENLAND *et al.*, 2019; KANG; LEE, 2009; KELLY; BUTCH, 2012; KIM *et al.*, 2013; KREUTZWISER *et al.*, 2017; TONINI *et al.*, 2015).

Tabela 1. Classe de fármacos que necessitam monitoramento terapêutico

<b><i>Classe dos Fármacos passíveis de MTF</i></b>	<b><i>Exemplos de Fármacos monitorados</i></b>
<b>Imunossupressores</b>	Ciclosporina, tacrolimos, sirolimos
<b>Antiepiléticos</b>	Ácido valpróico, carbamazepina, gabapentina
<b>Antidepressivos</b>	Amitriptilina, imipramina
<b>Antimicrobianos/Antifúngicos</b>	Aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, amicacina), vancomicina, voriconazol, posaconazol
<b>Antiarrítmicos</b>	Digoxina
<b>Antineoplásicos</b>	Metotrexato, imatinib
<b>Antirretrovirais</b>	Efavirenz (EFV), raltegravir (RAL), zidovudina (AZT)
<b>Broncodilatadores</b>	Teofilina

Fonte: elaborado pela autora.

### 3.2 Imunossupressores

Entre os fármacos que possuem um ou mais critérios que indicam a necessidade de realizar o monitoramento terapêutico estão os imunossupressores. Esses fármacos têm como principal ação farmacológica diminuir ou suprimir o sistema imunológico do paciente e, por isso, são de extrema importância no transplante de órgãos, havendo uma relação direta com o sucesso do transplante, evitando a rejeição aguda ou crônica ao órgão (CLARKE, 2016).

Os imunossupressores de manutenção são utilizados por longos períodos de tempo, mesmo após a realização do transplante. Os medicamentos que compõem essa classe e que precisam de MTF são apresentados na **Tabela 2** (MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES, 2016; TÖNSHOFF, 2019).

**Tabela 2. Grupo de imunossupressores e fármacos em que são realizados o monitoramento terapêutico**

<b>Grupo de imunossupressor</b>	<b>Fármacos</b>
Agente proliferativos	Micofenolato de mofetila
Inibidor de mTOR ( <i>mammalian target of rapamycin</i> )	Sirolimus
Inibidores de calcineurina	Ciclosporina A, tacrolimus

Fonte: elaborado pela autora.

Cada uma das classes de imunossupressores apresenta uma ou mais características que determinam a necessidade do MTF. O micofenolato de mofetila foi desenvolvido para complementar o tratamento com os inibidores de calcineurina. Utilizado em transplante de órgãos sólidos, necessita de MTF devido a variabilidade interindividual alta nos parâmetros farmacocinéticos área sob a curva (ASC) e também concentração em vale pré-dose ( $C_0$ ). O sirolimus apresenta extenso metabolismo hepático e também intestinal mediado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450), que pode resultar em interação medicamentosa levando a variações nas concentrações do fármaco, dessa forma, também é importante realizar o MTF. O tacrolimus, além de apresentar as mesmas características relatadas para os outros dois fármacos, apresenta janela terapêuticas estreita, reforçando a necessidade de MTF (ERICSON *et al.*, 2017; JEONG; KAPLAN, 2007; MINARECI, 2016; MOHAMMADPOUR *et al.*, 2011; TOUW *et al.*, 2005).

### 3.3 Ciclosporina A

A necessidade de imunossupressores com uma ação farmacológica seletiva, sem envolver citotoxicidade, levou ao desenvolvimento dos inibidores da calcineurina, sendo a CsA o precursor desse grupo. A evolução na terapia com a introdução da CsA foi diretamente relacionada com o avanço na diminuição da rejeição ao enxerto, quando comparada a terapia utilizada anteriormente, que fazia uso da associação de azatioprina (agente antiproliferativo) e prednisona (corticoide) (BOREL, 1998; CLARKE, 2016; GARCIA *et al.*, 2004; HARIHARAN *et al.*, 2000; MEDEIROS *et al.*, 2018; SHRESTHA, 2016; TE, 2000). Hariharan e colaboradores (2000) mostraram em

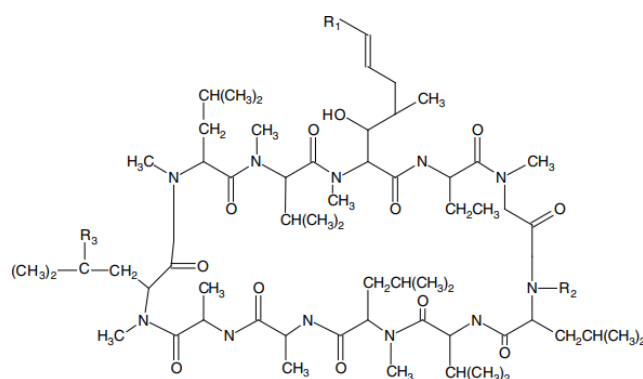
seu estudo realizado nos Estados Unidos entre 1988 a 1996 uma melhora significativa nas taxas de sobrevivência dos pacientes submetidos ao transplante com doadores cadavéricos ou vivo e esse avanço ocorreu no primeiro ano de uso da CsA, devido a sua ação imunossupressora.

Atualmente, mesmo com o avanço na imunossupressão no transplante de órgãos, a CsA, que é disponível gratuitamente pelo sistema único de saúde brasileiro (SUS), está entre os fármacos mais utilizados tanto em transplantes de órgãos sólidos, como no TCTH em pacientes pediátricos, sendo fundamental na diminuição da morbimortalidade desses pacientes (CLARKE, 2016; GARCIA *et al.*, 2004)

### 3.3.1 Farmacodinâmica da CsA

A ciclosporina A é obtida naturalmente do fungo *Tolypocladium inflatum*. Sua estrutura química é composta por 11 aminoácidos (**Figura 3**) e a imunossupressão do sistema imunológico do paciente ocorre principalmente através da inibição da enzima fosfatase calcineurina (ARSLANSOYU CAMLAR; SOYLU; KAVUKÇU, 2018; BOREL, 1998; TAPIA; BASEHORE; ZITO, 2019).

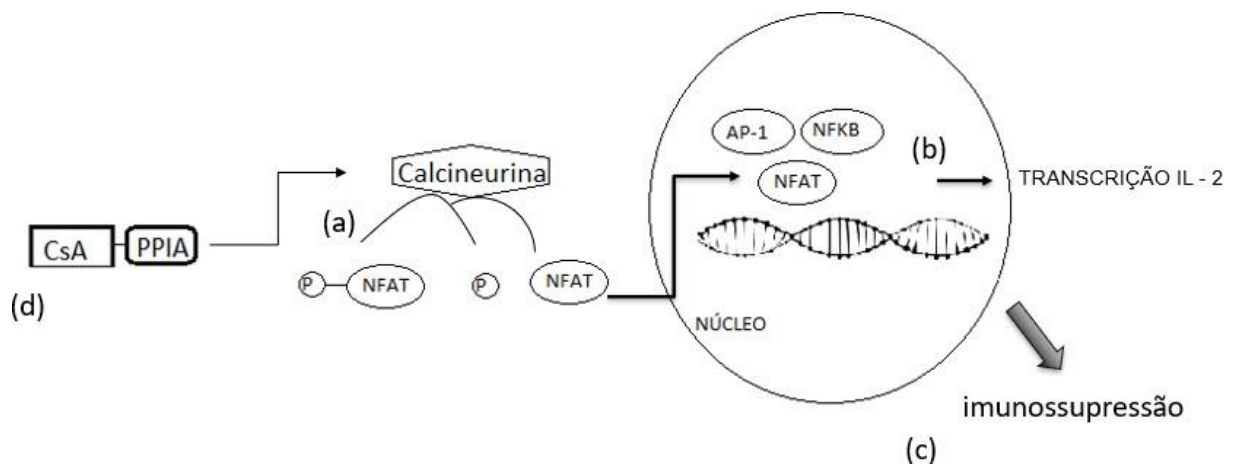
**Figura 3. Estrutura química da ciclosporina A (CsA).**



Fonte: Akhlaghi, 2002.

A inibição da calcineurina, que está presente em diversas de células e também nos linfócitos, está representado na **Figura 4**. Essa enzima, dependente de cálcio e calmodulina, é responsável pela ativação, através de uma desfosforilação, do fator nuclear da família das células T ativas (NFAT). O NFAT se desloca para o núcleo da célula e liga-se à proteína ativadora 1 (AP-1) e juntos ligam-se ao DNA e de forma simplificada, participam da transcrição de genes que codificam as citocinas, entre elas a interleucina-2 (IL-2). Uma das principais citocinas envolvidas na imunidade, a IL-2 possui maior reponsabilidade sobre o processo de proliferação das células T. A CsA fora da célula liga-se com o seu receptor, a ciclofilina A (codificado pelo gene PPIA), que é uma imunofilina, e assim esse complexo liga-se a calcineurina, desativando-a, impedindo a ativação de NFAT (ARSLANSOYU CAMLAR; SOYLU; KAVUKÇU, 2018; BARBARINO *et al.*, 2013; BOREL, 1998; TAPIA; BASEHORE; ZITO, 2019).

**Figura 4. Mecanismo de ação da CsA**



(a) No processo imunológico, NFAT desfosforilado entra no núcleo celular e (b) é incorporado a outros fatores nucleares e participam da transcrição de IL - 2, que (c) é responsável pela ativação de células T, gerando a resposta imune. (d) Quando ocorre, fora do núcleo, a formação do complexo CsA e ciclofilina A, codificado pelo gene PPIA, ocorre a inibição da calcineurina e conseqüentemente ocorre a imunossupressão.

Fonte: Barbarino *et al.*, 2013.

### 3.3.2 Farmacocinética CsA

A CsA apresenta uma grande variabilidade farmacocinética inter e intraindividual. A primeira formulação disponibilizada no mercado, nos anos 80, a Sandimmun®, apresentava absorção incompleta e lenta, pois se tratava de uma formulação de base oleosa que precisava ser emulsificada pelos sais biliares para ser absorvida. A Sandimmun Neoral®, aprovada em 1995, é uma microemulsão de CsA, comercializada para uso no transplante de órgãos. Com essa formulação, a absorção da CsA teve uma melhora, tornando-se mais rápida e completa. A exposição do organismo ao fármaco, avaliada pelo parâmetro ASC, é maior quando o paciente recebe Sandimmun Neoral® em comparação com a primeira formulação. Desse modo, há uma melhora importante na biodisponibilidade, que se tornou maior e menos variável quando comparada com a formulação original, chegando próximo de 50%, o dobro da absorção da CsA a partir da Sandimmun® (SHRESTHA, 2016).

Mesmo com a melhora da biodisponibilidade da CsA com a microemulsão, alguns fatores ainda podem influenciar na absorção do fármaco, como o tipo de transplante, interações com outros fármacos e algumas alterações no intestino delgado provocadas pelo processo de condicionamento realizado antes do transplante de órgãos (FREEMAN, 1991). Além disso, a absorção da CsA pode apresentar uma diferença nos pacientes devido à idade, em função da fisiologia do trato gastrointestinal apresentar diferenças entre adultos e crianças (COONEY; HABUCKY; HOPPU, 1997). Relatos na literatura ainda indicam que a CsA possui uma biodisponibilidade maior em pacientes caucasiano, quando comparado com outras etnias (CZAJA, 2012).

A distribuição da CsA no sangue acontece rapidamente, em cerca de 10 minutos. Por ser lipofílica, tem uma boa distribuição nos tecidos, principalmente no tecido adiposo e também no fígado, mas não ocorre distribuição no cérebro, pois não atravessar a barreira hematoencefálica. O volume de distribuição do fármaco em adultos e pacientes pediátricos não apresenta diferença, sendo o volume de distribuição aparente ( $V_{dss}$ ) é considerado alto, na ordem de 4 L/kg (ARSLANSOYU CAMLAR; SOYLU; KAVUKÇU, 2018; JASIAK; PARK, 2016; TAFAZOLI, 2015).

No sangue, a CsA liga-se preferencialmente aos eritrócitos, cerca de 40%-70%, e nas proteínas plasmáticas, em torno de 20%-30%, sendo que menos de 2% da dose de CsA circula livre. Com as proteínas plasmática, essa ligação ocorre de preferência

com as lipoproteínas e secundariamente com a albumina. Há ligação da CsA com todas as frações de lipoproteínas, mas a de maior densidade tem maior afinidade com o fármaco. Devido a essa preferência de ligação, paciente com valores de colesterol diminuídos podem ter uma maior fração de CsA livre disponível, resultando no aumento na imunossupressão e também em efeitos adversos importantes (CZAJA, 2012).

Grande parte da CsA é metabolizada no fígado pelas enzimas do CYP, principalmente pelas isoformas CYP3A4 e CYP3A5, presentes também nas células epiteliais e no intestino. Já foram identificados cerca de 25 metabolitos da CsA, porém esses não possuem atividade biológica, tão pouco toxicidade relevante. Além disso, a CsA é substrato da P-gp, que é expressa no fígado e intestino, atuando como uma bomba de efluxo expulsando o fármaco e outros substratos da célula (CZAJA, 2012; JASIAK; PARK, 2016; MEJIA; BASU; SHAPIRO, 2014; TAFAZOLI, 2015).

Devido a esse metabolismo pela CYP, a administração concomitante de fármacos indutores da CYP resulta em menores concentrações plasmáticas do fármaco, assim como medicamentos que levam a inibição da CYP450 provoca um aumento nas concentrações da CsA, refletindo na farmacocinética, na farmacodinâmica da CsA e levando a efeitos adversos graves e irreversíveis. Por ser metabolizado quase que inteiramente no fígado, alterações nesse órgão também provocam mudanças nos parâmetros farmacocinéticos da CsA (CZAJA, 2012; JASIAK; PARK, 2016; MEJIA; BASU; SHAPIRO, 2014; TAFAZOLI, 2015).

A excreção da CsA e dos seus metabolitos ocorre majoritariamente por via biliar, sendo que menos de 10% da dose do fármaco é eliminado via renal. Como a CsA é praticamente toda metabolizada, menos de 1% da dose é eliminada sem sofrer nenhum processo de transformação metabólica (CZAJA, 2012; JASIAK; PARK, 2016; MEJIA; BASU; SHAPIRO, 2014; TAFAZOLI, 2015).

O *clearance* total da CsA varia entre 0,38 L/h/kg e 3 L/h/kg e é dependente da idade do paciente, quanto menor a idade, maior a sua eliminação, sendo os lactantes a faixa etária que apresentam a maior depuração. Conseqüentemente, a meia-vida do fármaco, que é de aproximadamente 19 h para adultos, em pacientes mais jovens é cerca de 20% da  $t_{1/2}$  de adultos. Dessa forma, devido a influência da idade nesses parâmetros farmacocinéticos, pacientes pediátricos necessitam um doses de CsA

maiores, comparado com as doses de adultos, para que o fármaco alcance as concentrações sanguíneas desejadas (AKHLAGHI; TRULL, 2002; COONEY; HABUCKY; HOPPU, 1997; FILLER, 2007).

### 3.3.3 Toxicidade e efeitos adversos da CsA

O sucesso da terapia imunossupressora com CsA está relacionado às concentrações sanguíneas do fármaco, pois concentrações abaixo da janela terapêuticas podem evoluir para o pior desfecho do transplante de órgãos, a rejeição ao enxerto (RUUTU *et al.*, 2014b), e concentrações acima da janela terapêutica podem levar à toxicidade. A faixa de concentração sanguínea terapêutica da CsA vai de 100 a 400 ng/mL.

Concentrações altas da CsA, acima de 400 ng/mL, são capazes de desenvolver toxicidades graves e irreversíveis, as quais podem resultar na rejeição ao enxerto. Entre as toxicidades mais severas e mais comuns relacionadas com a CsA estão neurotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, mas também pode ocorrer o desenvolvimento de hiperlipidemia, hipertensão e arritmias, entre outros (RUUTU *et al.*, 2014b).

Todos os pacientes que utilizam a CsA podem desenvolver alguma alteração renal e o principal sintoma característico dessa alteração é o aumento dos níveis séricos de creatinina. O tratamento deve ser realizado com a descontinuidade ou diminuição das doses do fármaco. Lesões agudas podem ser reversíveis e, no transplante de rim, lesões crônicas podem evoluir para a perda do órgão (PONTICELLI; GLASSOCK, 2019).

Entre os pacientes que utilizam CsA para evitar a rejeição ao órgão transplantado, 10%-60% desenvolvem nefrotoxicidade. Essa toxicidade pode se manifestar através de sintomas considerados mais leves como tremores, cefaleia e neuralgia. Porém, manifestações mais graves podem ocorrer como convulsões, alucinações, cegueira, entre outros, principalmente quando CsA é associada com altas doses de metilprednisolona (CZAJA, 2012; TAPIA; BASEHORE; ZITO, 2019).

Concentrações de CsA acima de 1000 ng/mL, quando medidas no pico, podem levar ao desenvolvimento de nefrotoxicidade, sendo o TCHT o tipo de transplante com



maior incidência dessa toxicidade. Para evitar esse efeito adverso, as doses iniciais diárias de CsA não devem ser maiores que 4-5 mg/kg. É importante também não administrar concomitante à CsA fármacos nefrotóxicos como as quinolonas, anfotericina e aminoglicosídeos, entre outros (PONTICELLI; GLASSOCK, 2019).

A neurotoxicidade está relacionada com altas concentrações sanguíneas de CsA no vale e com o uso prolongado, mesmo com as concentrações estando dentro da faixa terapêutica. A incidência de neurotoxicidade ocorre, na maioria dos casos, nos pacientes submetidos à transplante de rim e TCTH, porém há uma variação nessa faixa, dependendo da patologia de base. Por exemplo, crianças com neoplasia hematológica tem uma incidência de 4-11%, podendo alcançar até 60% em pacientes que utilizam a CsA. As manifestações mais leves são tremor, agitação, insônia, ansiedade, amnésia e dor de cabeça. Entre os sintomas mais graves que podem ocorrer estão, delírios, convulsões, e até mesmo casos que se assemelham a episódios de acidente vascular cerebral (AVC) (NOÈ *et al.*, 2010; SERKOVA; CHRISTIANS; BENET, 2004). Em grande parte, ao desenvolver os sintomas neurológicos, ocorrendo a descontinuidade ou suspensão da CsA, os efeitos gerados serão reversíveis, porém os danos desenvolvidos, se não tratados com rapidez, podem levar a danos neurológicos irreversíveis (CZAJA, 2012; PONTICELLI; GLASSOCK, 2019).

Com o uso da CsA, elevações das enzimas hepáticas pode ocorrer levando à hepatotoxicidade. No entanto, com a redução da dose os níveis séricos normalizam. A enzima fosfatase alcalina pode sofrer um aumento em até 30% nos pacientes que utilizam CsA, semanas após o início do tratamento (CYCLOSPORINE, 2012).

#### 3.3.4 Uso da CsA no TCTH

No Brasil, o TCTH é orientado pela Portaria No 2.600, de 21 de outubro de 2009, para diversas patologias malignas nas quais é indicado como tratamento (BRASIL, 2009).

O TCTH, também chamado de transplante de medula óssea (TMO), se caracteriza pela infusão intravenosa de células tronco hematopoiéticas e pode ser de

três tipos, conforme mostrado na **Tabela 3** (CASTRO JR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

**Tabela 3. Tipos de TCTH com o tipo de doador e suas fontes celulares respectivas.**

<b>Tipo de transplante</b>	<b>Tipo de doador</b>	<b>Fonte celular</b>
Autólogo	Próprio paciente	Medula óssea e sangue periférico
Alogênico	Aparentado (doador com grau de parentesco)	Medula óssea, sangue periférico e sangue do cordão umbilical
	Não aparentado (doador sem grau de parentesco)	
Singênico	Irmão gêmeo idêntico	Medula óssea e sangue periférico

Fonte: Castro *et al.*, 2001.

No TCTH alogênico, a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é a principal causa de morbidade e mortalidade dos pacientes tanto adultos quanto pediátricos. Esse mal se desenvolve devido a uma “proteção” que o sistema imunológico do receptor realiza contra as células do doador e, dependendo da intensidade, pode resultar em uma rejeição do enxerto transplantado, que pode ser aguda (mais comum), ocorrendo em até 6 semanas após o transplante, ou crônica, ocorrendo após 6 semanas do mesmo (LEE *et al.*, 2018; PUNNETT *et al.*, 2007; WILHELM *et al.*, 2012).

Devido a sua ação farmacológica mais específica, apesar das novas classes de imunossupressores, a CsA continua sendo utilizada na profilaxia da DECH. Para que essa prevenção ocorra de maneira adequada e eficaz, os níveis sanguíneos de CsA devem ser constantemente monitorados, a fim de que as concentrações do fármaco estejam dentro da faixa terapêutica (PUNNETT *et al.*, 2007; RUUTU *et al.*, 2014b). A dose recomendada de CsA para a prevenção de DECH é de 2-3 mg/kg, pela via intravenosa e por infusão contínua, pois desta forma pode ocorrer menos efeitos adversos graves, quando comparado com a administração intravenosa em *bolus* (CHOI *et al.*, 2006; RUUTU *et al.*, 2014b).

A faixa de concentração sanguínea ideal da CsA é entre 100-300 ng/mL nas primeiras 3 a 4 semanas após o TCTH e, se não houver aparecimento de sintomatologia relacionada com a DECH, essa faixa de concentração pode ser reduzida para 100-200 ng/mL. Novamente não ocorrendo o desenvolvimento de DECH, a partir de 3 meses, as doses de CsA são diminuídas até completar 6 meses após o transplante (RUUTU *et al.*, 2014b)

A “pega da medula” do paciente transplantado, que corresponde ao estabelecimento da hematopoese proveniente do doador, pode ocorrer a partir do 21º dia de transplante, conforme as condições clínicas do paciente (RUUTU *et al.*, 2014b). Ocorrendo a “pega” do enxerto, a posologia da CsA é alterada imediatamente após a suspensão da infusão contínua, recomenda-se administrar por via oral o dobro da dose intravenosa, a cada 12 horas. Choi e colaboradores (2006) sugerem que, devido a eliminação maior da CsA nos pacientes pediátricos, que resulta em uma meia-vida menor comparado aos pacientes adultos, na intenção de evitar uma flutuação das concentrações do fármaco, a mesma dose total diária pode ser fracionada em três tomadas ao dia.

No HCPA o protocolo para TCTH estabelece uma dose inicial de CsA é 2-4 mg/g por infusão contínua, dependendo da patologia, com início dois dias antes do transplante (D-2). Ao alcançar condições clínicas estabelecidas pelo serviço de transplante do hospital, a via de administração do fármaco passa a ser oral, sendo recomendado que a dose seja dobro da dose intravenosa, devido a baixa biodisponibilidade da CsA e a faixa terapêuticas considerada ideal é de 100-400 ng/mL.

### **3.4 Monitoramento terapêutico da CsA**

Como já mencionado, a CsA possui alta variabilidade farmacocinética inter e intraindividual. Como consequência, uma mesma dose administrada a diferentes pacientes pode resultar em concentrações sanguíneas e resposta terapêutica distintas. Outra característica importante da CsA é a estreita janela terapêutica, fazendo com que a variabilidade farmacocinética facilmente induza a concentrações tóxicas ou subterapêuticas, sendo que, dependendo do tipo de transplante, ambos

fatores, por mecanismo diferentes, podem evoluir para rejeição do órgão. Assim, monitorar o fármaco para se manter na faixa ideal com a concentração sanguínea mínima de 100 ng/mL e máxima de 400 ng/mL é de extrema importância (CLARKE, 2016; POSFAY-BARBE *et al.*, 2019). Para tanto é preciso determinar qual a melhor metodologia para monitorar o fármaco na população atendida pelo serviço de MTF.

Segundo a literatura, a metodologia mais empregada e adequada para se determinar a dose ideal de CsA para cada paciente baseia-se na determinação da exposição do organismo ao fármaco, expressa pela ASC de concentração plasmática por tempo após dose oral. Através desse parâmetro se obtém uma melhor correlação das concentrações de CsA com os seus feitos farmacológicos. Para determinação de ASC completa da CsA as amostras de sangue devem ser coletadas antes da dose (tempo zero) até 12 horas após a dose ( $ASC_{0-12h}$ ). Essa metodologia apresenta diversas limitações, entre elas, a grande quantidade de amostras de sangue dos pacientes necessárias e o custo com recursos e profissionais para realização das coletas e processamento das amostras (HADJIBABAIE *et al.*, 2011; MOHAMMADPOUR *et al.*, 2011).

Na tentativa de diminuir essas limitações decorrentes da  $ASC_{0-12h}$ , a literatura traz trabalhos que visam diminuir o número de coletas de sangue através da escolha dos tempos mais adequados para as mesmas. Nesse sentido, quando a administração da CsA ocorre por via oral a cada 12h, há trabalhos avaliando o uso da ASC reduzida até 4h ( $ASC_{0-4h}$ ), que corresponde à fase de absorção do fármaco. Essa  $ASC_{0-4h}$  tem sido considerado a melhor preditora da  $ASC_{0-12h}$ . No entanto, através dessa abordagem ainda são necessários diversas amostras de sangue, com pelo menos 3 horários de coletas (HADJIBABAIE *et al.*, 2011; MATHIAS *et al.*, 2005; MOHAMMADPOUR *et al.*, 2011).

Para solucionar a dificuldade relacionadas a realização de várias coletas de sangue, alguns trabalhos têm utilizado uma única concentração para monitorar a CsA em pacientes submetidos a transplantes de órgãos, sendo que alguns trabalhos investigaram a utilização da concentração de vale ( $C_0$ ), antes da administração da próxima dose. No entanto, essa abordagem apresenta algumas limitações, sendo a mais relevante a ausência de boa correlação com a ASC (HADJIBABAIE *et al.*, 2011; MATHIAS *et al.*, 2005; MOHAMMADPOUR *et al.*, 2011).

A concentração de 2 horas após a dose de CsA também foi investigada para monitorar o fármaco, pois a mesma apresenta boa relação com a exposição do organismo ao imunossupressor. Além disso, há relação da concentração 2 h após a dose com a inibição máxima de calcineurina e com a diminuição máxima de IL-2. Duas horas após a dose o fármaco deveria se encontra em fase de absorção, no entanto, devido à alta variabilidade da absorção da CsA, não há certeza que todos pacientes estarão em fase de absorção nesse tempo de coleta (MOHAMMADPOUR *et al.*, 2011). Desse modo, o monitoramento de apenas uma concentração de CsA, hipoteticamente na fase de absorção, pode não ser a metodologia mais adequada para avaliar a exposição do organismo ao fármaco.

Atualmente, na prática de MT da CsA no HCPA realizada nos pacientes pediátricos submetidos a TCTH visa manter as concentrações sanguíneas do fármaco na faixa terapêutica e, quando necessário, o ajuste da dose é realizado conforme com base em os critérios listados no protocolo mostrado na **Tabela 4**.

Pode-se observar que as decisões sobre ajuste de doses dos protocolos de monitoramento baseados apresentados na **Tabela 4** são gerais, não consideram a farmacocinética da CsA em cada indivíduo, não permitindo uma individualização adequada da terapia.

### **3.5 Modelagem farmacocinética populacional**

Com as limitações apresentadas pelas metodologias tradicionais de monitoramento da CsA, tem-se a necessidade de lançar mão de novas estratégias visando individualizar doses para a população de interesse. Nesse sentido, o uso de modelagem populacional possui vantagens quando comparado com a abordagem farmacocinética tradicional.

O uso da farmacocinética tradicional para determinação dos parâmetros da CsA utiliza equações farmacocinéticas não-compartimentais ou compartimentais, necessitando de grande número de amostras de sangue. Desse modo, em populações especiais como pacientes transplantados, o uso dessa abordagem apresenta limitações em função da quantidade elevada de coletas de sangue que são necessárias. Com isso, estudar as populações especiais é mais difícil do que

investigar o fármaco em voluntários sadios. Desta forma, essas investigações tendem a ser realizados em populações mais homogêneas, disfarçando a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos (ETTE; WILLIAMS, 2004; OWEN; FIEDLER-KELLY, 2014).

**Tabela 4. Ajuste das doses de CsA baseada no MTF do HCPA.**

<b>Critério para ajuste de dose</b>	<b>Ajuste da dose</b>
Ajuste pelo nível sérico de CsA	Concentrações de CsA entre 0-100 ng/mL – dose do fármaco é aumentada em 50% da dose inicial.
	Concentrações de CsA entre 400-500 ng/mL – a dose é reduzida em 25% da dose inicial.
	Concentrações de CsA entre 500-600 ng/mL – a administração da CsA é interrompida 12 horas e ao ser reiniciada, a dose é 50% da dose inicial.
Ajuste pelos níveis séricos de creatinina	Níveis entre 1,5-2 mg/dL ou um aumento nos níveis basais em 50% - a dose inicial é reduzida para 50%.
	Níveis entre 2-3 mg/dL – ocorre a interrupção do fármaco por 48 horas e ao reiniciar, a dose administrada é baseada no nível sérico de CsA no momento (critério anterior).
Ajuste pelos sintomas	Os sintomas apresentados pelo paciente também são um critério para acertar a dose de CsA, visto que podem indicar um efeito adverso relacionado ao medicamento, entre eles são: cefaléia, hipertensão, tremores, náuseas, vômitos, entre outros. Ao sentir alguma desses sintomas, a dose de CsA inicial deve ser reduzida até que eles diminuam ou cessem, obedecendo o critério da concentração sanguínea do fármaco.

Fonte: elaborado pela autora.

Nos estudos utilizando a farmacocinética populacional, no entanto, pode-se agrupar indivíduos com tempos de coleta de amostras esparsos que são modelados de forma simultânea através de modelos não-linear de efeito misto (CHARLES, 2014; MOULD; UPTON, 2013), permitindo a estimativa dos parâmetros farmacocinéticos típicos da população. Somando a isso, ocorre a identificação e quantificação de fatores que possam ser a motivo das variações farmacocinéticas inter e intraindividuais, chamados de covariáveis, que podem ser as características demográficas do paciente (idade, peso, sexo), outras comorbidades, fatores genéticos, uso de medicamentos concomitantes, entre outros (ETTE; WILLIAMS, 2004); MOULD & UPTON, 2013; CHARLES, 2014;). As covariáveis são usadas para descrever fontes previsíveis (efeitos fixos) de variabilidade e explicar parte da variabilidade global do parâmetro farmacocinético na população, levando a uma diminuição da variabilidade imprevisível (efeitos aleatórios). Além das covariáveis, outras fontes de variações também são consideradas para obter o modelo popPK final. É o caso da variação residual, onde estão incluídas as variabilidades que podem ocorrer ocasionalmente ou são inexplicáveis, como erro na quantificação do fármaco na amostra biológica e erro no tempo de coleta da amostra biológica, entre outros (ETTE; WILLIAMS, 2004). O modelo populacional deve ser capaz de explicar a variabilidade observada nas concentrações do fármaco no organismo quando essa população recebe o mesmo medicamento no mesmo regime de doses, assim como o comportamento dos parâmetros farmacocinéticos e respostas farmacológicas diferentes, quando se utiliza modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos populacionais (popPK/PD) (CHARLES, 2014; MOULD; UPTON, 2013).

A identificação e quantificação do motivo que leva a variação dos parâmetros inter e intraindividual é uma das principais vantagens dos modelos popPK. Outro benefício está na quantidade de amostras necessárias para se obter o modelo, pois podem ser usados dados esparsos. Assim é possível estudar populações em que há limitação para as coletas de sangue dos pacientes devido à condição de saúde dos mesmos. Os modelos popPK são particularmente úteis para fármacos com necessidade de monitoramento e uso de doses individualizadas, devido à grande variabilidade farmacocinética (ETTE; WILLIAMS, 2004; MOULD; UPTON, 2013; OWEN; FIEDLER-KELLY, 2014).

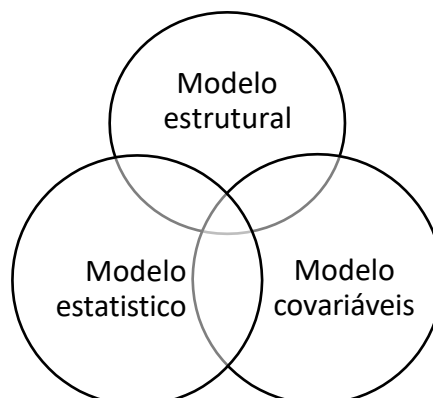
Os modelos matemáticos obtidos nos estudos popPK podem ser descritivos, quando os dados de concentração e tempo obtidos de pacientes são usados para se determinar o modelo que caracteriza a população. Os modelos também podem ser preditivos, quando um modelo anteriormente estabelecido é utilizado para realizar simulações de situações não estudadas e os dados experimentais são usados para conferir as previsões dos modelos, através de extrapolações e interpolações (OWEN; FIEDLER-KELLY, 2014).

Os modelos popPK mais comumente utilizados são modelos não-linear de efeito misto (*nonlinear mixed effect model* - NLME). Ser não-linear significa que a variável dependente (concentração) não se relaciona linearmente com as variáveis independentes (dose e tempo), e as possíveis covariáveis que influenciam o modelo (BONATE, 2011). O modelo considerado misto é devido a presença de efeitos fixos e aleatórios (CHARLES, 2014; MOULD; UPTON, 2013). O efeito fixo contém os parâmetros farmacocinéticos assumindo um valor típico (média), acrescentado do efeito aleatório, no qual está incluído a variabilidade intraindividual que ocorre com os parâmetros e estimativa de variação residual, que é inexplicável. O efeito aleatório quantifica a variabilidade explicável dos parâmetros, que são as covariáveis (BONATE, 2011; CHARLES, 2014; OWEN; FIEDLER-KELLY, 2014)

A estrutura do modelo NLME é composta pelo modelo estrutural, modelo estatístico e modelo de covariáveis, representado pela **Figura 5**. O modelo estrutural é o modelo farmacocinético, que pode ser compartimental ou fisiológico, capaz de descrever o perfil de concentração por tempo do fármaco para a população em estudo (por exemplo, modelo de dois compartimentos com absorção e eliminação de primeira ordem). O modelo de covariáveis é composto pelas fontes de variabilidade dos indivíduos que influenciam os parâmetros farmacocinéticos. No modelo estatístico estão incluídos os elementos aleatórios que descrevem os componentes da variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos que não puderam ser explicados pelas covariáveis, como a variabilidade interindividual (IIV) para a qual não se conseguiu identificar a fonte; a variabilidade interocasional (IOV), observada em estudos de dose múltipla, por exemplo; e a variabilidade residual, associada a erros nos tempos de coleta das amostras, nas doses administradas, erros analíticos na quantificação do fármaco e erros na construção dos modelos, entre outros (BONATE, 2011; OWEN; FIEDLER-KELLY, 2014).



**Figura 5. Representação da estrutura de um modelo não-linear de efeito misto**



Fonte: Bonate *et al.*, 2011

Nos modelos populacionais ainda se inclui um segundo nível de variabilidade, conhecida como variabilidade interindividual residual ou aleatória ( $\eta$ ), a qual pode ser descrita por modelos de erro aditivo, exponencial ou proporcional. Em geral, assume-se que os valores individuais  $\eta_1$  são normalmente distribuídos com uma média de 0 e variância definida como  $\omega^2$ .

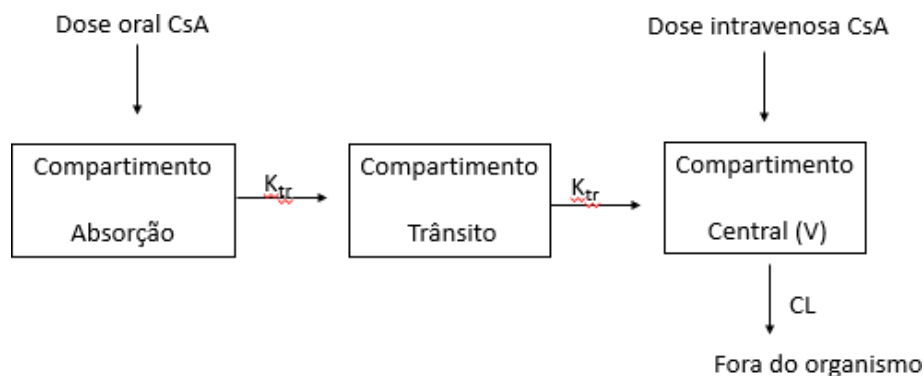
O modelo farmacocinético populacional final é escolhido através da avaliação dos gráficos de diagnóstico gerados pelos *softwares* empregados, tais como NONMEM® (Icon) e Monolix® (Lixoft), por exemplo. Entre os gráficos analisados destacam-se os gráficos que mostram os valores de concentrações individuais e populacionais previstos *versus* os valores observados experimentalmente, os gráficos dos resíduos ponderados *vs* dados previstos e os gráficos dos resíduos ponderados *vs* tempo. São também analisados os gráficos tipo *visual predictive checks* (VPCs), que são gráficos gerados a partir da simulação estocástica de concentrações por tempo individuais previstas para um grande número de indivíduos (geralmente entre 1000 e 10.000), tendo como base do modelo populacional desenvolvido. A partir dessas simulações é possível analisar a medida de tendência central das curvas de concentração por tempo obtidas e os intervalos interquartis de previsão, que idealmente devem englobar 90% dos valores observados em cada intervalo de tempo.

### 3.6 Modelos popPK para CsA

Conhecendo-se as vantagens da utilização de modelos popPK e sabendo-se a importância do entendimento das covariáveis pertinentes ao fármaco na população de interesse, o MTF tem buscado utilizado cada vez mais os modelos populacionais para determinar dose ideais individualizadas para os pacientes.

Kim e colaboradores (2015) desenvolveram um modelo popPK para pacientes adultos Sul Coreanos submetidos a TCTH que receberam CsA para imunossupressão. Todos os pacientes tinham idade maior ou igual a 18 anos e receberam inicialmente CsA por infusão contínua de 24 horas. Quando as condições clínicas foram favoráveis, a posologia do fármaco foi alterada para via oral a cada 12 horas, como uma dose de 2 a 3 vezes superior à dose intravenosa. O monitoramento terapêutico do fármaco foi realizado mantendo as concentrações sanguíneas de CsA entre 150-400 ng/mL e, no desenvolvimento do modelo POPPK, as seguintes covariáveis foram investigadas: a) dados demográficos (idade, peso corporal e altura); b) exames bioquímicos (bilirrubina total, fosfatase alcalina, alanina transaminase, aspartato transaminase, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular, albumina, colesterol); c) exames hematológicos (glóbulos vermelhos, hemoglobina, hematócrito e plaquetas); d) administração concomitante de fármacos esteroides; e) administração concomitante de fármacos que inibem ou induzem a CYP; f) análise genética para caracterização do genótipo da CYP3A5\*1/\*3. Os autores caracterizaram o modelo estrutural como um compartimento com dois compartimentos de trânsito para absorção com *lagtime* e eliminação central (**Figura 6**). Para análise da variabilidade inter e intraindividual dos parâmetros testados pelos autores, foram utilizados modelos aditivos, modelo proporcional, modelo exponencial e um modelo combinado para o erro residual.

**Figura 6. Modelo farmacocinético populacional final para CsA em pacientes adultos Sul Coreanos**



Modelo POPPK final desenvolvido para pacientes adultos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas: CL representa *clearance*,  $K_{tr}$  constante de trânsito de compartimento e V é volume de distribuição.

Fonte: Kim *et al.*, 2015.

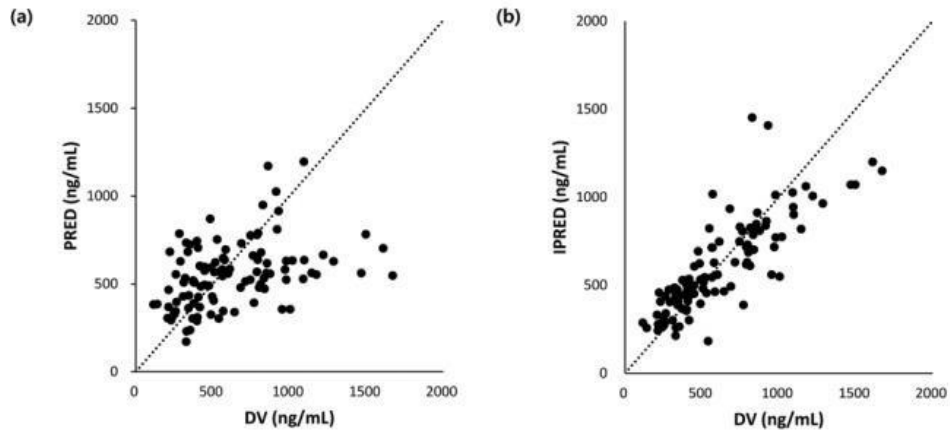
Para a variabilidade interindividual (IIV), o modelo exponencial para *clearance* e volume de distribuição obtiveram um menor valor da função objetiva, sendo escolhidos. De todas as covariáveis testada, somente peso corporal foi capaz de descrever a variabilidade no *clearance*, obtendo um valor de expoente de 0,419, como mostra a Equação 1 (Kim *et al.*, 2015):

$$CL = \theta (1) \times (\text{peso}/70)^{0.419} \times \exp(\eta(1)) \quad (\text{Eq. 1})$$

onde CL é o *clearance* de um paciente específico que é determinado pelo  $\theta$ , que é o valor típico populacional do CL, pelo peso do paciente (peso) e pelo  $\eta(1)$  que é o desvio do valor típico da população para cada indivíduo avaliado.

A qualidade do modelo desenvolvido foi determinada pela análise dos gráficos de diagnóstico, demonstrando boa relação entre as concentrações observadas e as concentrações previstas pelo modelo (**Figura 7**) (KIM *et al.*, 2015), indicando sua adequabilidade.

**Figura 7. Gráficos de dispersão do modelo final obtido**

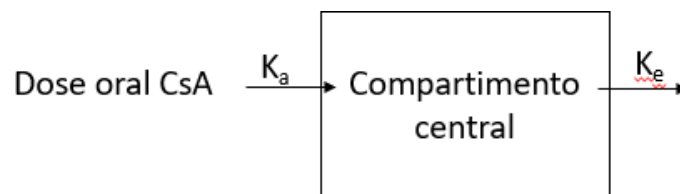


(a) Gráfico da concentração prevista populacional (PRED) versus concentração observada; (b) Gráfico de concentração individual prevista (IPRED) versus concentração observada.

Fonte Kim *et al.*, 2015.

No trabalho publicado por Wang e colaboradores (2019), foi realizada um estudo retrospectivo com modelagem popPK em pacientes pediátricos com idade até 16 anos, portadores de síndrome nefrótica refrataria, para os quais a CsA foi indicada como terapia. A dose inicial de CsA administrada por via oral foi de 20 mg a 80 mg por dia, sendo que as doses sofreram ajuste quando necessário, pois foi realizado o monitoramento terapêutico. O modelo popPK obtido nesse estudo foi de um compartimento com absorção e eliminação de primeira ordem (**Figura 8**), e os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram *clearance* aparente ( $CL/F$ ), o volume aparente de distribuição ( $Vd/F$ ) e taxa de absorção constante ( $k_a$ ) do modelo foi fixada em  $0,68 \text{ h}^{-1}$ .

**Figura 8. Modelo POPPK para CsA**



onde  $k_a$  é a constante de velocidade de absorção e  $k_e$  é a constante de velocidade de eliminação.

Fonte: elaborado pela autora.

As variabilidades inter e intraindividuais observadas nos parâmetros foram analisadas através de modelo de erro exponencial, representado na Equação 2:

$$P_i = T(P) \times \exp(n_i) \quad (\text{Eq. 2})$$

onde  $P_i$  é o valor do parâmetro individual,  $T(P)$  é o valor típico do parâmetro na população e  $n_i$  que é o desvio do valor típico da população para cada indivíduo avaliado.

As covariáveis testadas para obtenção do modelo foram: a) características demográficas (idade, sexo, peso corporal e altura); b) exames bioquímicos (bilirrubina, globulina, albumina/globulina, alanina transaminase, aspartato transaminase, creatinina, uréia, proteína total e ácido biliar total, bilirrubina direta, bilirrubina total); c) exames hematológicos (hematócrito, contagem de hemoglobina, contagem média de hemoglobina corpuscular, concentração média de hemoglobina corpuscular); d) medicamentos administrados concomitante.

Foi observado que o *clearance* aparente dos pacientes é influenciado pelo peso e pelo uso de espironolactona, de acordo com a Equação 3:

$$CL/F = \theta_{CL/F} \times (WT/70)^{0,75} \times (1 + \text{espironolactona} \times \theta_{\text{espironolactona}}) \quad (\text{Eq. 3})$$

onde  $CL/F$  é o *clearance* aparente do indivíduo,  $\theta_{CL/F}$  é o *clearance* aparente típico da população,  $WT$  é o peso do paciente, e a espironolactona pode estar presente na prescrição do paciente (1 para sim) ou não (zero para não).

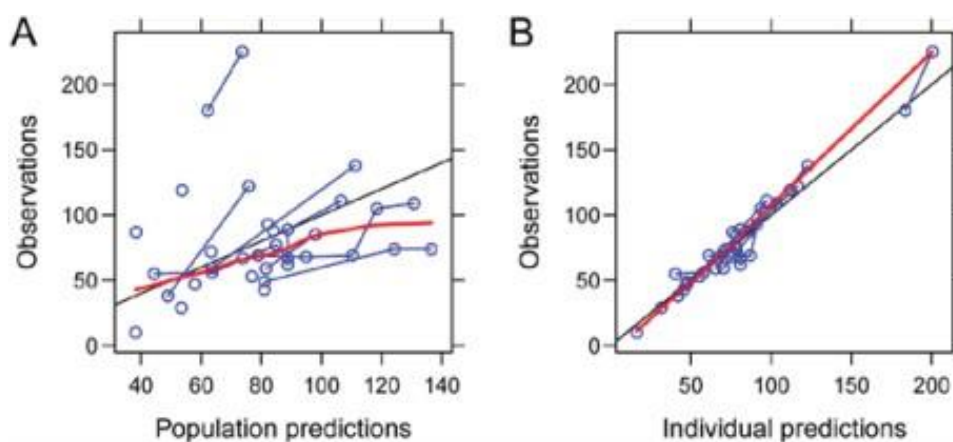
O volume de distribuição aparente ( $Vd/F$ ) do paciente pode ser estimado com base na Equação 4 (Wang *et al.*, 2019), que leva em consideração apenas o peso do paciente ( $WT$ ):

$$Vd/F = \theta_{V/F} \times (WT/70) \quad (\text{Eq. 4})$$

Os gráficos de diagnósticos mostrados na **Figura 9** permitem concluir que, para essa população estudada, o modelo desenvolvido foi adequado. Além disso, o modelo

é baseado em alometria, incorporando T(P) com coeficiente alométrico de 0,75 para o *clearance* e 1 para o volume de distribuição. assim como a administração do fármaco espironolactona teve influência no parâmetro de CL/F, quando administrada concomitante com CsA, diminuindo a eliminação do fármaco para esses pacientes (WANG et al., 2019).

**Figura 9. Gráficos de diagnóstico do modelo obtido**



(A) Gráfico de diagnóstico das concentrações observadas versus as concentrações populacionais previstas pelo modelo; (B) Gráfico de diagnóstico das concentrações observadas versus as concentrações individuais previstas.

Fonte Wang *et al.*, 2019.

Estudo publicado por Li e colaboradores (2019) determinou um modelo popPK para pacientes chineses pediátricos submetidos ao TCTH. Nesse trabalho retrospectivo, 86 crianças com uma média de idade de 8 anos tiveram as concentrações do fármaco monitoradas e um total de 1010 amostras de sangue total foram obtidas. Essas crianças recebem, a cada 12 horas, uma dose de 2-3 mg/kg por infusão contínua de 2 horas visando manter as concentrações terapêuticas de CsA entre 150-250 ng/mL e, quando as condições clínicas foram favoráveis, a via de administração foi alterada para oral. O modelo popPK obtido para essa população foi de um compartimento, como mostrado na **Figura 8**.

As covariáveis testadas foram: a) características demográficas (sexo, idade, peso corporal, índice de massa corporal (IMC)); b) exames laboratoriais (hematócrito, albumina, creatinina sérica, bilirrubina total (BIL<sub>T</sub>), alanina transferase, aspartato transferase, taxa de filtração glomerular); c) dias pós operatório; d) tipo de doença; e) medicamento administrado concomitante; polimorfismo para CYP.

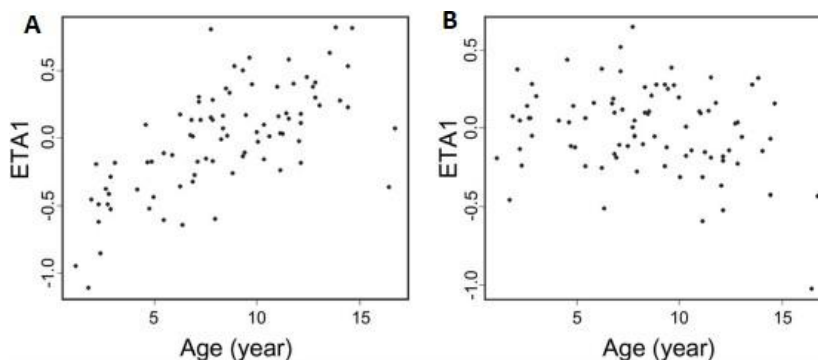
De todas as covariáveis testadas, peso (WT), o número de dias pós-operatório (POD), o polimorfismo da CYP450 no nucleotídeo CYP3A4 \* 1 G, a taxa de filtração glomerular (eGFR) e a administração concomitante de antifúngicos azólicos (TAF) tiveram influência no parâmetro de CL, conforme equação 5 (LI *et al.*, 2019).

$$CL_i = CL_{pop} \times (WT/70)^{0.75} \times (1 - \theta_{TAF-CL} \times TAF) \times (1 - (\text{POD} - 9) \times (\theta_{TAF-CL}) \times (eGFR/172.46)^{\theta_{eGFR-CL}} \times e^{ni}) \quad (\text{Eq. 5})$$

Se houver mutação no nucleotídeo CYP3A4\*G CC,  $CL_i = CL_i \times 0.984$ . Se a mutação for em CYP3A4\*G TT ou CYP3A4\*G CT,  $CL_i = CL_i \times 1.22$ . Quando administração concomitante com antifúngicos azólicos, TAF = 1, não havendo administração, TAF = 0.75 L x h<sup>-1</sup> x Kg<sup>-1</sup> é a normalização do peso em CL.

A **Figura 10** mostra que há um efeito da idade no parâmetro de CL e quando aplicado a normalização por peso, essa influência da idade desaparece.

**Figura 10. Comparação da covariável idade no parâmetro de CL**



(A) Gráfico da distribuição do parâmetro de CL versus idade; (B) gráfico da distribuição de CL após a normalização por peso versus idade.

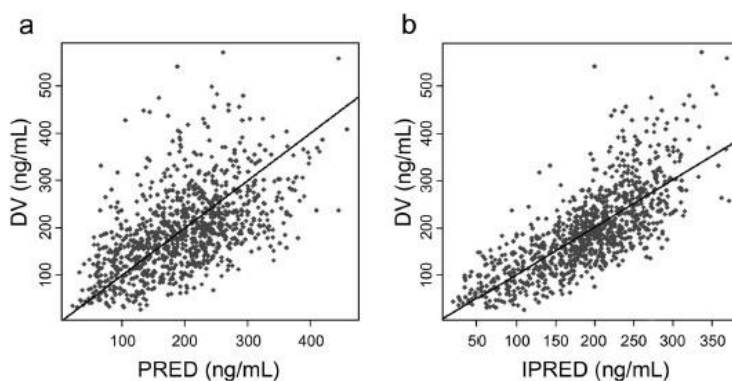
Fonte: Li *et al.*, 2019.

As covariáveis de peso (WT) e dias pós-operatório (POD) tiveram influência no Vd, conforme equação 6.

$$Vd_i = Vd_{pop} \times (WT_i/70) \times (1 - (POD - 9) \times \theta_{POD-V}) \times e^{n_i} \quad (\text{Eq. 6})$$

Através dos gráficos de diagnóstico obtidos (**Figura 11**) é possível concluir que o modelo final obtido descreve adequadamente essa população.

**Figura 11. Gráficos de diagnóstico do modelo obtido**



Gráficos de dispersão do modelo final: (a) concentrações observadas (DV) versus concentrações preditas (PRED) no modelo populacional. (b) DV versus PRED individuais.

Fonte: Li *et al.*, 2019.

Dessa forma, os três trabalhos obtiveram modelos popPK para CsA que descreve de maneira adequada as populações investigadas, o que foi demonstrado através dos gráficos de diagnóstico. Entre as covariáveis analisadas, as características demográficas está presente em todos os trabalhos e o peso corporal, mesmo em populações distintas, apresentou uma influência nos parâmetros farmacocinéticos do fármaco, mostrando assim que a dose da CsA deve ser calculada levando em consideração o peso corporal do paciente.

Outra covariável estudada nos três trabalhos foi a interação farmacológica com medicamentos que inibem/induzem a CYP. Somente no trabalho de Kim e



colaboradores (2015) nenhum medicamento apresentam influência nos parâmetros farmacocinéticos.

Podemos ver que mesmo utilizando o mesmo fármaco, estudos em populações adultas e estudos em populações pediátricas apresentam diferenças nos modelos popPK obtidos. Desta forma, ensaios clínicos realizados em pacientes pediátricos apresentam maiores limitações, por isso dados da CsA nesse grupo de pacientes submetidos ao TCTH são mais limitados, mas nem assim deve-se aplicar um modelo popPK obtido para pacientes adultos em pacientes pediátricos, pois isso pode ser prejudicial ao tratamento do paciente.

Os resultados também mostram que, na mesma faixa etária, modelos popPK diferentes poderão descrever a farmacocinética da CsA para populações distintas. Nesse sentido, é importante avaliar qual o modelo mais adequado para descrever a farmacocinética dos pacientes da população onde se pretende realizar o MTF, pois diferentes covariáveis poderão influenciar as concentrações do fármaco especificamente naquela população (ZOHREH; B, 2011).

Neste contexto, essa dissertação objetivou desenvolver um modelo popPK para o monitoramento terapêutico do imunossupressor CsA em pacientes pediátricos submetidos ao TCTH no HCPA.

#### 4. CAPÍTULO 1

### **A Population Pharmacokinetic Modeling Cyclosporine of in Brazilian Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation**

Daiane Maria Fonseca de Lima<sup>1</sup>, Joice Zuckermann<sup>2</sup>, Priscila de Oliveira da Silva<sup>3</sup>,  
Liane Esteves Daudt<sup>3</sup>, Bibiana Verlindo de Araújo<sup>4</sup>, Teresa Dalla Costa<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; <sup>2</sup>Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; <sup>3</sup>Serviço de Hematologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; <sup>4</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Daiane Maria Fonseca de Lima, Pharmacist  
Joice Zuckermann, M.Sc.  
Priscila de Oliveira da Silva, M.Sc.  
Liane Esteves Daudt, PhD  
Bibiana Verlindo de Araújo, PhD  
Teresa Dalla Costa, PhD

Acknowledgements: This work was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brazil (CAPES) [Finance Code 001] and Fundo de Incentive à Pesquisa – FIPE/HCPA.

#### **\*Corresponding author**

Teresa Dalla Costa  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Av. Ipiranga, 2752  
Porto Alegre – RS – 90.610-000  
Brazil  
Phone (+55 51) 3308 5418  
Fax (+55 51) 3308 5437  
E-mail: [dalla.costa@ufrgs.br](mailto:dalla.costa@ufrgs.br)

## Abstract

**Background:** The success of organ transplantation is attributed to immunosuppression therapy. Cyclosporine A (CsA) is used in both solid organ transplantation and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) to prevent graft-versus-host disease (GVHD) in adults and children. The high pharmacokinetic variability, the narrow therapeutic window and the serious and irreversible adverse effects turn CsA a candidate for therapeutic drug monitoring (TDM). Population pharmacokinetic modeling (popPK) is an excellent resource in TDM because it allows the determination of drug's inter-individual sources allowing for an optimal therapy individualization. **Methods:** In this study, a popPK model for CsA in pediatric patients (1-18 years) submitted to allogeneic HSCT at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Brazil) is reported. For prevention of GVHD, patients received a dose of 2-4 mg/kg by continuous infusion for 24 hours and when the spinal cord grafting occurred, the doses were switched to 2-4 mg/kg BID oral dosing. Whole blood samples were collected 4-5 days after the start of treatment until the route of administration was changed. **Results:** The population pharmacokinetic analysis, conducted in the NONMEM® v. 7.4, resulted in a one-compartment model with first-order absorption and elimination. The pharmacokinetic parameters obtained from modeling were clearance of 9.75 L/h, volume of distribution of 16.9 L, absorption rate constant of 0.55 h<sup>-1</sup> and bioavailability of 69%. **Conclusions:** The high bioavailability estimated for CsA and the low volume of distribution, compared with previous reports, demonstrate the importance of pharmacokinetic investigation for each target population and point to the need to adapt the protocol for using CsA in the investigated pediatric population.

**Key words:** Cyclosporine A, hematopoietic stem cell transplantation, pharmacokinetics, popPK model, bioavailability.

## Introduction

Immunosuppressants are the basis for the success of organ transplantation, as their action decreases or suppresses the patient's immune response, preventing rejection of the transplanted graft. Since the 1980s, when ciclosporin A (CsA), the first immunosuppressant in the calcineurin inhibitor class, had its most pronounced use, there was an increase in graft survival, decreasing the morbidity and mortality of these patients, both in organ transplantation solids, as in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)<sup>1-4</sup>.

In hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease is largely responsible for the morbidity of patients, and may progress to graft rejection. The use of CsA can lead to 30% less development of graft-versus-host disease (GVHD) when compared to other immunosuppressants<sup>3,5</sup>. Besides its benefits, CsA induces serious toxicities, such as nephrotoxicity, which can be acute or chronic. Every patient using CsA has a slight renal decrease and with the decrease or suspension of the dose, this lesion can be reversed. With less incidence, but with relevance, the drug can also induce hepatotoxicity, neurotoxicity, hypertension, among others<sup>1,6,7</sup>.

The concentration range considered ideal for CsA is very narrow, varying between 0.1 – 0.4 mg/L in blood. These limits can be different depending on the age of the patient, the type of transplant and the analytical methodology used<sup>8</sup>. Minor changes in concentrations result in sub-therapeutic blood levels and optimal suppression of the immune system will not occur while concentrations above the upper limit may induce serious and irreversible toxicities<sup>8-10</sup>. In addition, CsA has high intra and interindividual pharmacokinetic variability, it is extremely metabolized by CYP3A4 and CYP3A5 and it is substrate of the glycoprotein - P (P-gp). Another relevant factor in the pharmacokinetics of CsA is the low oral bioavailability (16 - 50%), therefore, the oral dose of the drug is administered twice the intravenous dose, so that the blood levels of the drug remain within the therapeutic range<sup>1,8,11</sup>.

Despite all risks of serious toxicities CsA is used in pediatrics to treat aplastic anemia, idiopathic nephrotic syndrome, autoimmune diseases, and also in preventing graft rejection in solid organs transplantation and hematopoietic stem cell transplantation<sup>12-15</sup>. The treatment used in adults can be ineffective or harmful in children due to physiological differences in these two groups<sup>16</sup>. The drug intra and inter-individual variability in children, due to enzyme and transporters maturation can be even more pronounced than in adult patients.

These characteristics of CsA show the need for therapeutic monitoring in the clinical routine, aiming at individualizing the dose in order to maintain a balance between the concentrations necessary to obtain the clinical effect and not achieve the toxic effect<sup>3,17,18</sup>.

At the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, the clinical hematology service follows a standard protocol for preventing acute GVHD in pediatric patients undergoing allogeneic HSCT with CsA as immunosuppressant. Drug administration begins 2 days before transplantation (D-2) as 2 mg/kg by continuous infusion over 24 hours and the regimen is maintained until the clinical conditions indicate engraftment has been reached, which occurs between D+21 and D+28. From that moment on, infusion is switched to oral route with doubled dose divided in two daily administrations, due to CsA low oral bioavailability. Blood sampling is collected periodically for therapeutic drug monitoring aim of maintaining CsA concentrations between 100-400 ng/mL, however the dose adjustments are performed empirically. For concentrations below 100 ng/mL, the dose is increased in 50%; for concentrations between 400-500 ng/mL, dose is reduced in 25%; and for concentrations between 500-600 ng/mL, infusion is stopped for 12 hours and resumed with a 50% decreased dose. In this protocol, CsA is combined with methotrexate for GVHD prophylaxis. This combination, first proposed by Powles et al (1980), is still better than monotherapy in pediatric patients<sup>19,20</sup>.

The empirical monitoring does not consider relevant information for therapy individualization such as demographic data, concomitant administered inducing/inhibiting drugs, genetic factors, clinical information that can explain CsA variability among patients. Likewise, the CsA therapeutic monitoring using traditional methods based on the determination of the area under blood/concentration time curves (AUC) reduced (4 hour) or complete (12 hours) after the oral dosing does not allow for more individualized therapy adjustments<sup>18,21</sup>. These two methodologies present a series of limitations in the pediatric population undergoing HSCT, in addition to not considering the sources of variability that may influence the response to CsA<sup>18</sup>.

Population pharmacokinetic modeling (popPK) is a great ally in TDM. Through popPK equations built based on the population where it will be used, the sources of inter- and intra-individual variability are determined<sup>22,23</sup>, allowing for a finer dose adjustment for patients treated by the service.

Currently, there are no reports in the literature that describe CsA population pharmacokinetic based on data from Brazilian pediatric population submitted to

allogeneic HSCT. In this context, the objective of this study was to develop a population pharmacokinetic model (popPK) for the therapeutic monitoring of the immunosuppressant CsA in pediatric patients undergoing HSCT at a public hospital in Brazil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), viewing to contribute to better management of the drug in these population.

## **Methods**

### *Patients and CsA dosing regimen*

This study was approved by the Research Ethics Committee (REC) of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS) and the Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre, Brazil (protocol #3.312.727). The pediatric patients (age < 18 years old) who were submitted to hematopoietic stem cell transplantation at the Hematology Service between June 2019 and March 2020 and: 1) were receiving cyclosporine therapy; 2) whose parents or guardians voluntarily did agree to enroll in the study, by signing the informed consent and 3) who presents a enough body weight to blood sampling, were suitable for the study. Children who changed the immunosuppressive therapy or patients whose blood could not be harvest through the previously installed catheter were excluded from the study. According to the protocols approved by the hospital, CsA starting dose was in the range of 2 - 4 mg/kg, administered as continuous infusion over 24 h. When bone marrow engraftment was successful, the route of administration was shifted to oral given as 2-4 mg/kg q12 h.

### *Blood sampling protocol and CsA quantification*

Cyclosporine intravenous infusion was begun two days preceding to transplantation (D-2) and the first blood sampling for drug dosing was collected 4-5 days post-transplantation (D+4 or D+5). Whole blood sampling was sparse during CsA continuous infusion up to the shift to oral doses. Blood samples were harvest after the first oral dose at 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12 h.

Cyclosporine was quantified in whole blood samples by chemiluminescent

microparticle immunoassay (CMIA) through commercial immunoassay kits in the Architect Plus ci4100 system (Abbott, Chicago, IL, USA). The analytical method was previously validated by the Hospital's clinical laboratory and used in CsA monitoring routine. The analytical method has a lower limit of detection (LOD) of 30 ng/mL and therapeutic range for this method is 100-400 ng/mL <sup>24</sup>.

### *Pharmacokinetic analysis*

Pharmacokinetic analysis was performed using the nonlinear mixed effects modeling program NONMEM VI (version 7.4.3, Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) together with R (version 1.3, Delaware corporation, Boston, USA) and Pirana (version 2.9.9, Certara Company, Princeton, New Jersey, USA) software.

### *popPK Modeling*

First-order conditional estimation method with interaction (FOCE+I) was used to estimate the PK parameters and their interindividual variability (IIV) and residual variability (RV). The interindividual variability in the PK parameters was evaluated by using an exponential error model (Eq. 1).

$$P_i = P_{pop} \cdot \exp^{\eta_i} \quad \text{Eq. 1}$$

where  $P_i$  represents the parameter estimate for the individual log-normally distributed;  $P_{pop}$  is the typical parameter estimate in the population and  $\eta_{i,P}$  denotes the random effect accounting for the individual difference from the typical value normally distributed with mean 0 and variance  $\Omega$ . Inter-individual variability for PK parameters was estimated using this exponential model (log normal model), except for the F where a Logit transformation was used to ensure the individual estimate remained between 0 and 1. Correlations between random effects were tested. Residual variability was described with a combined error model on the log scale.

A total of 63 CsA blood samples were used to build the population pharmacokinetic model [32 through CsA concentrations observed in five pediatric patients after continuous infusion (q24h) and 31 concentrations observed at 0.5 h, 1h, 2h, 4h, 6h, and 12h after the first oral dose (q12h), with an average of fifteen blood samples/patient]. A one-compartment model with first-order absorption and elimination (ADVAN2 TRANS2) was used to simultaneous fitting of blood concentrations ( $C_b$ ) observed after intravenous or oral administrations (Eq. 2 and Eq. 3):

$$C_b = \frac{k_0}{CL} \quad (\text{Eq. 2})$$

$$C_b = \frac{F \cdot D \cdot ka}{Vd(ka - ke)} \cdot (e^{(-ke \cdot t)} - e^{(-ka \cdot t)}) \quad (\text{Eq. 3})$$

where  $k_0$  is the maintenance dose, CL is clearance, F is the oral bioavailability, D is the administered dose per oral route, ka is the absorption rate constant, Vd is the volume of distribution, ke is the elimination rate constant, and t is time.

The goodness of fit was evaluated by plots of populational and individual-predicted values vs observed measurements and by evaluating the residuals via graphical inspection of weighted residuals vs time and weighted residuals vs individual predictions. A visual predictive check (VPC) was evaluated, where the model and its final parameter estimates were used to simulate 200 concentration-time profiles and overlay the respective mean and variance estimates with those of the original data to assess the predictive performance of the model. The final model was obtained by testing several structural models that were compared using the reduction on objective function value (OFV), precision of the parameter estimates, physiological meaningfulness of parameter estimates, visual assessment goodness-of-fit plots and VPCs.

### *Simulations*

By using the popPK model developed, simulations of plasma pharmacokinetics profiles observed in one-hundred pediatric patients with different values of



bioavailability ( $F = 0.3$ ,  $F = 0.5$  or  $F = 0.8$ ) were performed, to investigate the effect of bioavailability on CsA blood concentrations following oral dosing.

Based on previously reported studies with CsA, patients' medical records were used to collect information about age, body weight, height, gender, cell source, type donor, serum creatinine concentration, glomerular filtration rate, and concomitant medication, to investigate as possible sources of variability in the pharmacokinetic parameters of CsA<sup>25,26</sup>. Besides methotrexate, other drugs used by the patients were ganciclovir, acyclovir, carvedilol, captopril, furosemide, fluconazole, voriconazole, sulfamethoxazole + trimethoprim and mycophenolate mofetil.

## Results

Five children were eligible for this population pharmacokinetic study with mean age of  $7.4 \pm 5.6$  years and mean body weight of  $30.2 \pm 19.6$  kg. Patients' demographic information are presented in Table 1.

**Table 1.** Patient's demographics.

Patients	Age (years)	Gender (M/F)	Weight (kg)	Height (cm)	Plasma Creatinine (mg/dL)	GFR* (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Ethnicity (B/C)	Drugs in association**	Cell source***	Type donor****
1	2	F	12.2	80	0.17	194.35	C	1,3,4,7,8	3	UNR
2	10	M	33.8	143	0.77	77.24	C	2,6,8,9	1	UNR
3	15	M	56.4	144	0.69	100.56	C	2,5,6,8	1	REL
4	8	M	38.2	136	0.53	105.98	B	2,5	3	REL
5	1.8	M	9.5	78	0.38	84.77	C	2,3,5,6,7	3	UNR
Average ± SD	7.4 ± 5.6		30.2 ± 19.6	116.2 ± 34.1	0.508 ± 0.24	112.6 ± 47.2				

Calculated by Schwartz equation (2009)<sup>27</sup>. Ethnicity: B = black and C = Caucasian.

\*\*Drugs in association: 1 = Ganciclovir, 2 = acyclovir, 3 = carvedilol, 4 = captopril, 5 = furosemide, 6 = fluconazole, 7 = voriconazole, 8 = sulfamethoxazole + trimethoprim, 9 = mycophenolate mofetil.

\*\*\*Cell source: 1 = Bone marrow, 2 = umbilical cord, 3 = peripheral blood.

\*\*\*\*Type donor: REL = related; UNR = unrelated.

The pharmacokinetic parameters determined by modeling are shown in Table 2. The degree of inaccuracy (RSE) was less than 30 - 40% for all parameters suggesting that the parameters estimated by the model presents adequate accuracy and the results can be reliable.

Interindividual variability (IIV) was attributed in CL and F, according to Eq. 4 and 5, respectively, and a lower objective function value (OFV) was obtained:

$$CL = TVCL * EXP(ETA(1)) \quad (\text{Eq. 4})$$

$$F = EXP(\text{LOG}(TVF/(1-TVF)) + ETA(2)) / (1 + EXP(\text{LOG}(TVF/(1-TVF)) + ETA(2))) \quad (\text{Eq. 5})$$

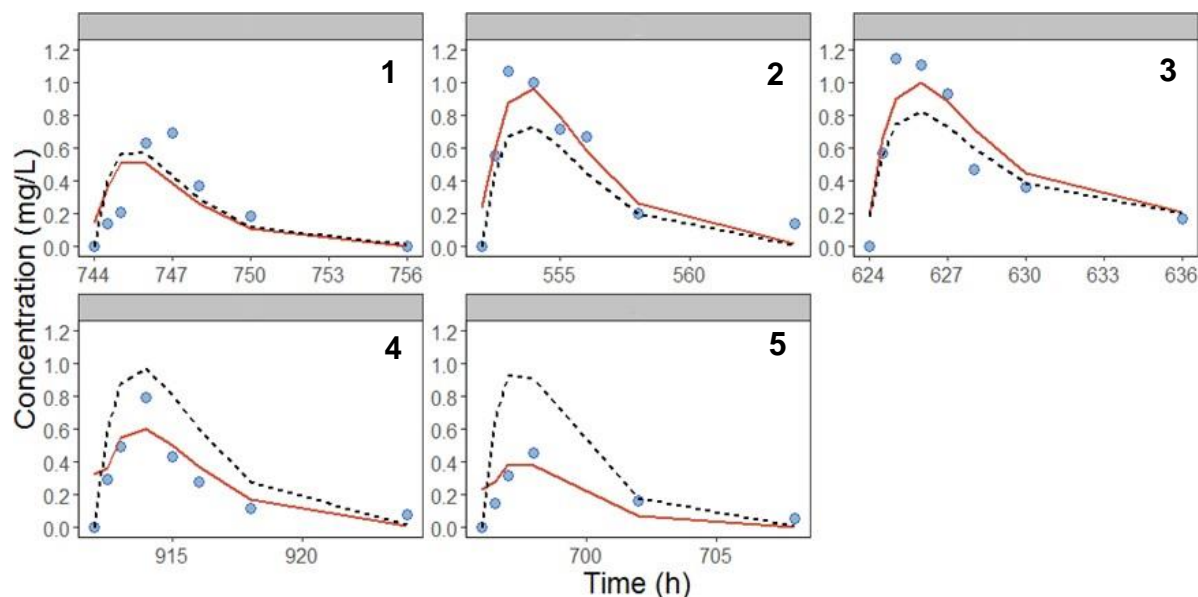
where TVCL is the typical value of CL in the population and ETA 1 is the interindividual variability observed on this parameter; TVF is the typical value of F in the population, LOG is logit transformation used for parameters that have theoretical upper and lower bounds, in this case between zero and one and ETA 2 is the interindividual variability observed on this bioavailability. None of the covariates investigated could explain the variability observed.

**Table 2.** Parameter estimates on the final CsA population PK model.

Parameter	Estimate	RSE (%)	Inter-individual variability	RSE (%)
CL <sub>pop</sub> (L/h)	9.75	18	0.15	72
V <sub>pop</sub> (L)	16.9	28	NA	NA
ka <sub>pop</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.548	27	NA	NA
F <sub>pop</sub> (%)	68.6	15	0.865	95
<b>Residual variability</b>				
Constant error, intravenous	0.07	13	NA	NA
Constant error, oral	0.07	27	NA	NA
Proportional error, oral	0.193	28	NA	NA
<b>Log-likelihood estimation</b>				
OFV	-219.25	NA	NA	NA

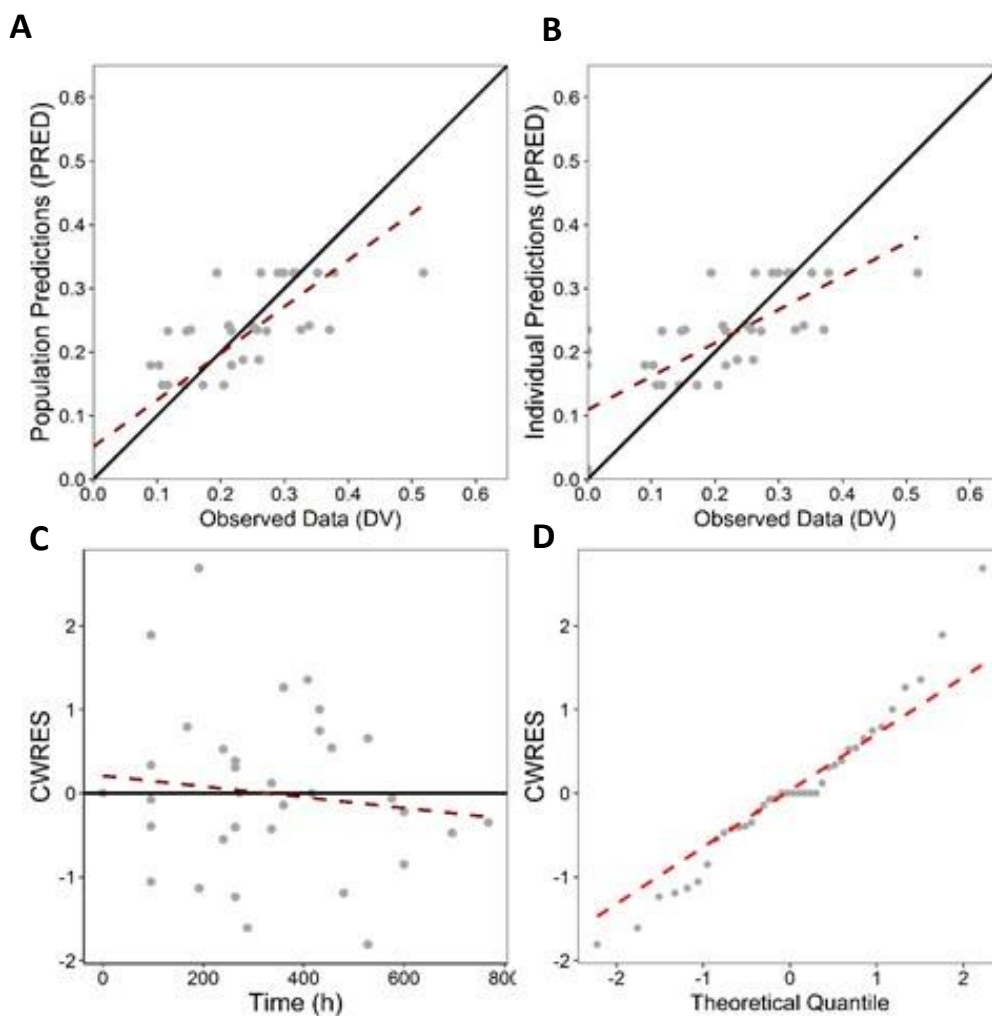
CL = clearance; V = volume of distribution; ka = absorption rate constant; F = oral bioavailability; IIV = interindividual variability; OFV: objective function value.

Figure 1 shows the patients CsA concentrations vs time profiles after modeling the first oral dose. Figure 2 and 3 shows the goodness-of-fit (GOD) plots of the intravenous data and oral data, respectively.

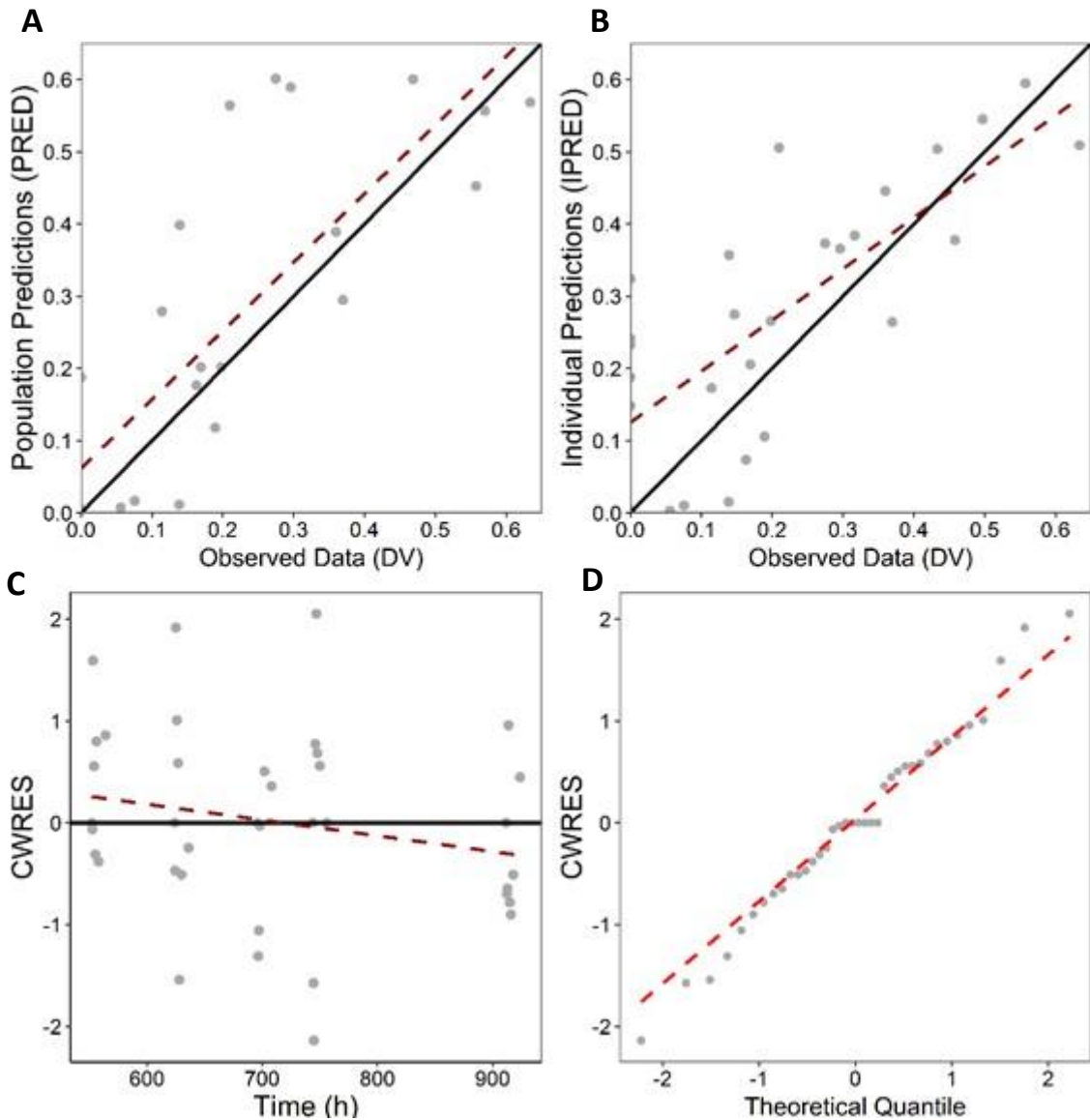


**Figure 1.** Individual CsA concentration vs time after first oral dose profiles of the patients (20-105 mg q12h). Continuous red lines represent individual predictions; dashed black lines represent population predictions; circles represent CsA observed concentrations.

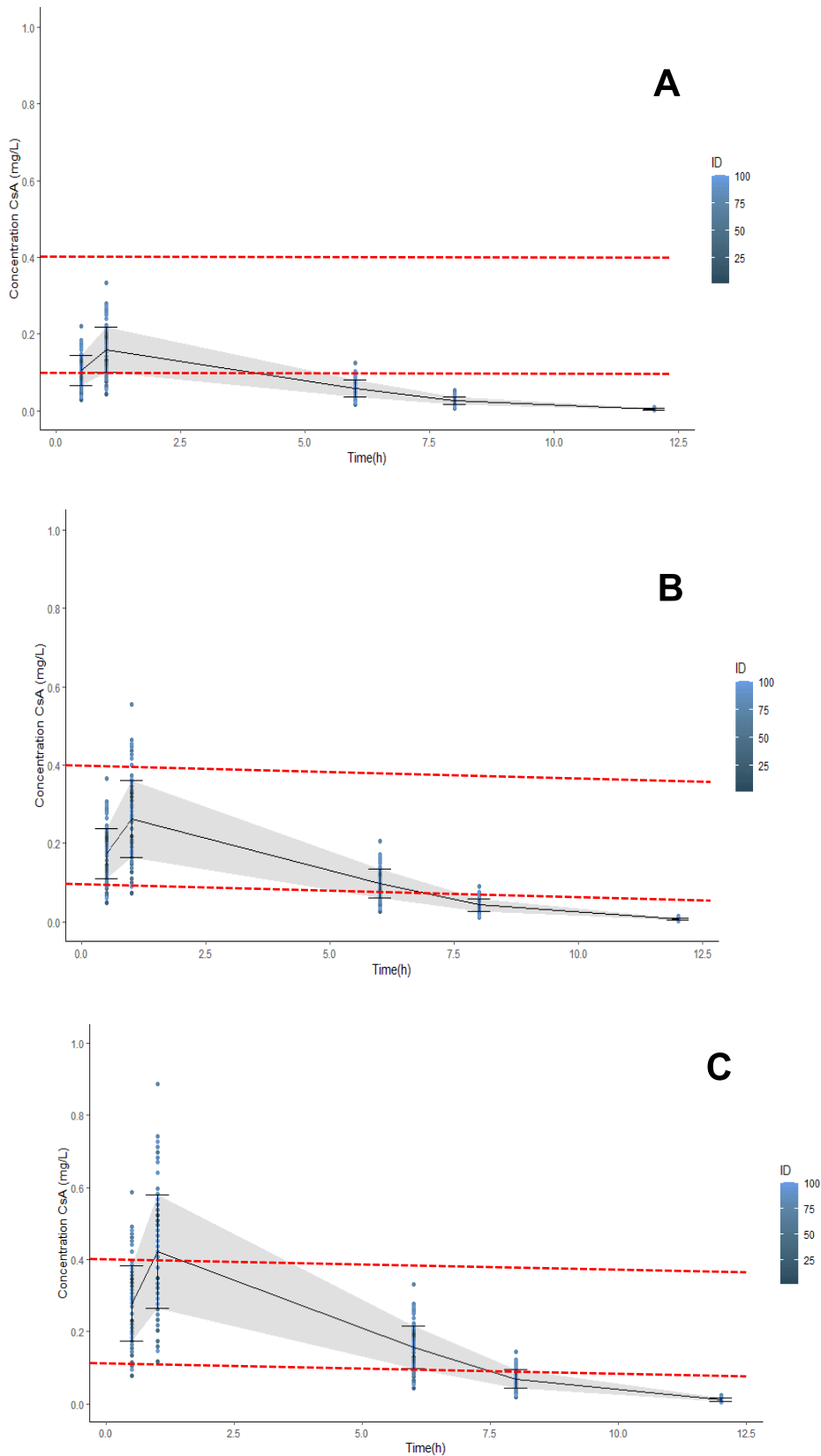
The simulations of the pharmacokinetic profiles with different bioavailability based on the popPK model are shown in Figure 4.



**Figure 2.** Goodness-of-fit plots of the i.v. concentrations for the final population model. A = intravenous population predictions (PRED) *versus* intravenous observed concentration; B = Intravenous individual predictions (IPRED) *versus* intravenous observations concentration; C = intravenous conditional - weighted residuals (CWRES) *versus* time; D = intravenous CWRES *versus* theoretical quantile.



**Figure 3.** Goodness-of-fit plots of the oral concentration for the final population model. A = oral population predictions (PRED) versus oral observed concentration; B = oral individual predictions (IPRED) versus oral observations concentration; C = oral conditional - weighted residuals (CWRES) versus time; D = oral CWRES versus theoretical quantile.



**Figure 4.** Simulation of 100 hypothetical patients using the popPK model assuming a dose of 2 mg/kg and bioavailability of 30% (A), 50% (B), and 80% (C). Blue circles represent predicted concentrations in each time per patient and shaded areas represent two standard deviation from mean of predicted concentrations. Dashed lines indicate the therapeutic range (0.1-0.4 mg/L).

### 3. Discussion

This study is the first to describe the population pharmacokinetics of CsA in GVHD prophylaxis in Brazilian children who received allogeneic HSCT. Acute GVHD is more frequent than chronic and it can occur up to thousand days after the transplant<sup>3,19</sup>. Despite some reports of CsA popPK models for children worldwide, no model was adequate to describe the data of the pediatric population submitted to allogeneic HSCT at HCPA, confirming the relevance of investigating the target population before adopting a strategy to individualize therapies for this immunosuppressive drug.

The popPK model used was adequate to describe the data, as shown in Figure 1, where individual blood concentrations are shown. A reasonable correlation between observed and predicted data was obtained, considering the small number of patients and observations used to build the model (Figures 2 and 3). Patients 2 and 3, the older ones in the group, have profiles distinct from the others, reaching higher blood concentrations. The pharmacokinetic parameters presented in Table 2 were estimated with small relative standard error, however, due to the small group of patients, it was not possible to identify the sources of pharmacokinetic variability. Furthermore, a high inaccuracy on inter-individual variability (> 40%) in CL e F was determined. Despite this shortcoming, some reflections about the results can be drawn.

The pharmacokinetic of CsA was better described by one-compartment model with first-order absorption and elimination, similar to previous reported studies in pediatric and adult patients. However, in previous studies the popPK model was developed using fixed absorption rate constant of 0.68 h<sup>-1</sup> (Wang et al.<sup>22</sup>) or 1.4 h<sup>-1</sup> (Sun et al.<sup>28</sup>) while in the present study  $k_a$ , determined by modeling, was found to be 0.548 h<sup>-1</sup>. The absorption rate constant estimated by the popPK model in the present study was similar to that determined in Chinese children with refractory nephrotic syndrome<sup>22</sup>.

The typical CsA clearance determined in the present study was 9.75 L/h, similar to the clearances determined in previous Canadian pediatric study of allogeneic HSCT (14.8 L/h)<sup>30</sup>. This estimated value is consistent with those reports indicating that CsA clearance is in the 0.3 to 0.5 L/h/kg range. Studies with adult patients undergoing allogeneic HSCT also presented clearances in the same order of magnitude, in the range of 21.2 L/h/kg and 22.3 L/h/kg<sup>25,31</sup>. Thus, the body weight may have a greater influence on elimination of CsA than the patient's age.

The volume of distribution estimated by the popPK model in the present study



was 16.9 L. This value is smaller than the volume of distribution described in Canada by Sarem et al. (141 L)<sup>30</sup> and the volume of distribution described in China by Li et al. (3100 L)<sup>26</sup>. Volumes of distribution for adults are generally high, such as 460 L, reported by Kim et al.<sup>25</sup> and 605 L, reported by Xue et al.<sup>32</sup>. Yee et al.<sup>33</sup> reported that, due to the high hematocrit in children, especially after HSCT, CsA volume of distribution is expected to be smaller than that observed in adults (3-5 L/kg), especially because CsA is highly bound to erythrocytes. Therefore, an increase in hematocrit in children undergoing HSCT, there will be more drug available in the blood and less drug available in the tissues. Thus, our volumes of distribution becomes more coherent than those reported previously for pediatric patients<sup>31</sup>. Even though literature CsA volume of distribution in children is rarely reported, the volume of distribution estimated in the present work is more coherent than the value reported previously by Li et al<sup>26</sup> (3100L).

Finally, CsA bioavailability estimated by the popPK model was ~69%. Previous studies in children reported bioavailabilities between 10-60%, although Kim et al<sup>25</sup> estimated a bioavailability of approx. ~ 81% in Chinese patients. High oral bioavailability for CsA, in the range of 70% to 80% was already reported for adults submitted to HSCT <sup>14,25,32,34</sup>.

Patients' demographic information were tested as covariates in this study, but it was not possible to feature parameters variability to any of the covariates investigated, due to the small number of patients enrolled. In population PK studies, when a small number of patients (< 50) is investigated, it is not appropriate to perform an analysis of covariates, even if they have characteristics relevant to the study, because it generates a high selection bias<sup>35,36</sup>. In this context, although weight is generally described as a covariate on volume of distribution<sup>26,37</sup>, and weight, days after transplantation, use of CYP inhibitor/inducer drugs are described as covariates on clearance<sup>14,26,29</sup>, in the present study these covariates did not reduced the OFV and they were not included in the final popPK model.

Using the popPK model, simulations were performed viewing to investigate the impact of oral bioavailability on CsA blood concentrations. When CsA bioavailability is 30%, a 2 mg/kg dose reaches the lower limit of the target therapeutic range (0.1- 0.4 mg/L), but does not last for 12 hours (Figure 4A), which is the dosing interval adopted.

This dose can lead to therapeutic failure. Because CsA follows linear pharmacokinetics, a dose of 4 mg/kg, according to HCPA's protocol, would reach adequate concentrations for longer time, but not long enough to allow for a BID dosing. With a bioavailability of 50% (Figure 4B), 2 mg/kg dose reaches therapeutic concentrations, but it also does not last for 12 hours. If a 4 mg/kg is used, peak and

through blood concentrations would fall out of the therapeutic range. If bioavailability were 80%, the concentrations obtained would exceed the therapeutic limit for longer period of time and 12 hours through would still be sub-therapeutic (Figure 4C). In this scenario, a 4 mg/kg dose would certainly lead to toxicity. Therefore, it is extremely important to know the actual bioavailability of the drug in the population attended by the service to correctly prevent acute GVHD and intoxication and achieve therapeutic success through individualized doses.

The protocol adopted by HCPA's Hematology Service specifies that the initial oral CsA dose should be twice the intravenous dose. However, with an oral bioavailability of around 70%, this practice can induce toxicity in patients. The bioavailability observed points to the need of reviewing CsA dosing protocol in pediatric allogeneic HSCT adopted by the Hospital.

## **Conclusions**

This first report of a CsA popPK model for Brazilian pediatric patients attended in a clinical hospital at the south of Brazil and demonstrated the importance of describing the drug's pharmacokinetics for each target population considering that different factors can contribute to drug absorption, disposition and elimination. A smaller volume of distribution and a higher bioavailability were observed in the group investigated in comparison to previous reports in children indicating that the protocol of doubling the dose when shifting from intravenous to oral regimens could lead to intoxication.

The findings of the present study should be viewed as a preliminary investigation of CsA pharmacokinetics in Brazilian children, indicating the need of bigger study which design will benefit from the present results.

## **Declaration of Conflicting Interests**

The authors declared no conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## References

1. McKenna GJ, Klintmalm GBG. Chapter 91 - Induction and Maintenance of Immunosuppression. In: Busuttill RW, Klintmalm GBG, eds. *Transplantation of the Liver*. 3rd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2015:1264-1288.
2. Pellegrino B. Immunosuppression: Overview, History, Drugs Web Site. <https://emedicine.medscape.com/article/432316-overview>. Published 2016. Accessed February 7, 2020.
3. Duncan N, Craddock C. Optimizing the use of cyclosporin in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(3):169-174.
4. McCune JS, Bemer MJ, Long-Boyle J. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics of Immunosuppressants in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Part II. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(5):551-593.
5. Lukas J, Bojtarova E, Mistrik M, et al. Treatment difficulty with acute GVHD - frequent cause of mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(2):80-82.
6. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol*. 2013;191(12):5785-5791.
7. Van Laar JM. Chapter 62 - Immunosuppressive Drugs. In: *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10rd ed. Elsevier; 2017:983-998.e4.
8. Bauer LA. Applied Clinical Pharmacokinetics. Vol second. New York, NY: Libgen Librarian; 2008.
9. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):168-173.
10. Akhlaghi F, Trull AK. Distribution of cyclosporin in organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(9):615-637.
11. Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs*. 1993;45(6):953-1040.
12. Jasiak NM, Park JM. Immunosuppression in Solid-Organ Transplantation: Essentials and Practical Tips. *Crit Care Nurs Q*. 2016;39(3):227-240.
13. Ni S, Zhao W, Wang J, et al. Population pharmacokinetics of ciclosporin in Chinese children with aplastic anemia: effects of weight, renal function and stanozolol administration. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34(7):969-975.
14. Liu Y-O, Jia B, Chen C-Y, et al. Population pharmacokinetics of cyclosporine A in Chinese patients with nephrotic syndrome in individualized drug administration. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020;58(1):1-9.
15. Chen X, Yu X, Wang D-D, Xu H, Li Z. Initial dosage optimization of ciclosporin in pediatric Chinese patients who underwent bone marrow transplants based on population pharmacokinetics. *Exp Ther Med*. 2020;20(1):401-408.

16. Field MJ, Behrman RE, Children I of M (US) C on CRI. *The Necessity and Challenges of Clinical Research Involving Children*. National Academies Press (US); 2004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25553/> Accessed september 3, 2020.
17. Junaid T, Wu X, Thanukrishnan H, Venkataramanan R. Chapter 30 - Therapeutic Drug Monitoring. In: Thomas D, ed. *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. Elsevier; 2019:425-436.
18. Dumont RJ, Ensom MH. Methods for clinical monitoring of cyclosporin in transplant patients. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(5):427-447.
19. Ziakas PD, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis after Transplantation: A Network Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(12).
20. Powles RL, Clink HM, Spence D, et al. Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation. *Lancet Lond Engl*. 1980;1(8164):327-329.
21. Morris RG. Cyclosporin therapeutic drug monitoring--an established service revisited. *Clin Biochem Rev*. 2003;24(2):33-46.
22. Wang D, Chen X, Li Z. Cyclosporin population pharmacokinetics in pediatric refractory nephrotic syndrome based on real-world studies: Effects of body weight and spiro lactone administration. *Exp Ther Med*. 2019;17(4):3015-3020.
23. Kang J-S, Lee M-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009;24(1):1-10.
24. Winter ME. Basic Clinical Pharmacokinetics, eds Lippincott Williams & Wilkins. 4th ed. Philadelphia, PA; 2004.
25. Kim MG, Kim I-W, Choi B, et al. Population Pharmacokinetics of Cyclosporine in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients: Consideration of Genetic Polymorphisms. *Ann Pharmacother*. 2015;49(6):622-630.
26. Li T-F, Hu L, Ma X-L, et al. Population pharmacokinetics of cyclosporine in Chinese children receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(12):1603-1610.
27. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009;20(3):629-637.
28. Sun B, Li X-Y, Gao J-W, et al. Population Pharmacokinetic Study of Cyclosporine Based on NONMEM in Chinese Liver Transplant Recipients. *Ther Drug Monit*. 2010;32(6):715-722.
29. Willemze AJ, Cremers SC, Schoemaker RC, et al. Cyclosporin kinetics in children after stem cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(4):539-545.
30. Sarem S, Li J, Barriere O, et al. Bayesian approach for the estimation of cyclosporine area under the curve using limited sampling strategies in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Theor Biol Med Model*. 2014;11:39.
31. Han K, Pillai VC, Venkataramanan R. Population Pharmacokinetics of Cyclosporine in Transplant Recipients. *AAPS J*. 2013;15(4):901-912.
32. Xue L, Zhang W, Ding X, Zhang J, Miao L, Bao J. Population Pharmacokinetics

and Individualized Dosage Prediction of Cyclosporine in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Am J Med Sci*. 2014;348(6):448-454.

33. Yee GC, McGuire TR, Gmur DJ, Lennon TP, Deeg HJ. Blood cyclosporine pharmacokinetics in patients undergoing marrow transplantation: Influence of age, obesity, and hematocrit. *Transplantation*. 1988;46(3):399-402.

34. Wilhelm AJ, de Graaf P, Veldkamp AI, Janssen JJWM, Huijgens PC, Swart EL. Population pharmacokinetics of ciclosporin in haematopoietic allogeneic stem cell transplantation with emphasis on limited sampling strategy. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(4):553-563.

35. Ribbing J, Niclas Jonsson E. Power, Selection Bias and Predictive Performance of the Population Pharmacokinetic Covariate Model. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2004;31(2):109-134.

36. Tunblad K, Lindbom L, McFadyen L, Jonsson EN, Marshall S, Karlsson MO. The use of clinical irrelevance criteria in covariate model building with application to dofetilide pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2008;35(5):503-526.

37. Jacobson PA, Ng J, Green KGE, Rogosheske J, Brundage R. Posttransplant day significantly influences pharmacokinetics of cyclosporine after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(5):304-311.

## 5. CONCLUSÕES

- Os resultados obtidos neste projeto, apesar do pequeno tamanho amostral, confirmaram a necessidade de desenvolver-se modelo popPK para CsA em pacientes pediátricos brasileiros submetidos TCTH alogênico, uma vez que os modelos descritos na literatura não relatam parâmetros farmacocinéticos semelhantes aos obtidos neste trabalho, especialmente volume de distribuição e biodisponibilidade;
- Em função da biodisponibilidade determinada neste estudo (~70%), os resultados deste projeto indicam a necessidade de rever o protocolo das doses orais de CsA em pacientes pediátricos submetidos a TCTH no HCPA, uma vez que concentrações fora da janela terapêutica podem ser obtidas no pico e no vale de 12 horas com as doses atuais;
- Apesar de inéditos, os resultados deste projeto devem ser vistos como preliminares, apontando para a necessidade de um estudo com um tamanho amostral maior, que possibilite confirmar os achados aqui relatados. O modelo popPK desenvolvido pode ser usado para auxiliar no desenho desse próximo estudo.

## 6. REFERÊNCIAS GERAIS

- AKHLAGHI, Fatemeh; TRULL, Andrew K. Distribution of cyclosporin in organ transplant recipients. **Clinical Pharmacokinetics**, Rhode Island, v. 41, n. 9, p. 615–637, 2002.
- ARSLANSOYU CAMLAR, Seçil; SOYLU, Alper; KAVUKÇU, Salih. Cyclosporine in Pediatric Nephrology. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, Izmir, v. 12, n. 6, p. 319–330–330, 2018.
- AZZI, Jamil R.; SAYEGH, Mohamed H.; MALLAT, Samir G. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, Boston v. 191, n. 12, p. 5785–5791, 2013.
- BAKTIR, Gül. THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM). - **Lectio Scientific JF - Journal JO**, Istanbul, v. 1, n. 1, p. 54–65, nov 2014.
- BALL, L. M.; EGELER, R. M. Acute GvHD: pathogenesis and classification. **Bone Marrow Transplantation**, Leiden v. 41, n. 2, p. S58–S64, 2008.
- BARBARINO, Julia M. *et al.* PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. **Pharmacogenetics and genomics**, California, v. 23, n. 10, p. 563–585, July 2013.
- BASALINGAPPA, S; SHARMA, A; AMARNATH, S. Basic Concepts of Therapeutic Drug Monitoring. **International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research**, Puducherry, v. 5, n. 4, p. 70-75, Nov 2014.
- BONATE, Peter L. **Nonlinear Mixed Effects Models: Theory. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation**. Boston: Springer, 2011. *E-book*. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9485-1\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9485-1_7). Acesso em: 3 mar. 2020.
- BOREL, Jean F. **Immunosuppression. In: DELVES, Peter J. (org.). Encyclopedia of Immunology (Second Edition)**. Oxford: Elsevier, 1998. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/rwei.1999.0344>. Acesso em 3 mar. 2020.
- BRANDT, Christian. Pharmacodynamic Monitoring of Antiepileptic Drug Therapy. **Therapeutic Drug Monitoring**, Bielefeld, v. 41, n. 2, p. 168–173, Jan 2019.
- Brasil, 2009. Portaria 2.600 do Ministério da Saúde de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.
- CASTRO JR, Cláudio Galvão de; GREGIANIN, Lauro José; BRUNETTO, Algemir Lunardi. Bone marrow transplantation and cord blood transplantation in children. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, p. 345–360, 2001.
- CHARLES, Bruce. Population pharmacokinetics: an overview, **Aust Prescr**, Queensland, v. 37, n.6, p. 210–213.
- CHOI, J. S. *et al.* Assessment of converting from intravenous to oral administration of cyclosporin A in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**, Seoul, v. 38, n. 1, p. 29–35, May 2006.
- CLARKE, William. Chapter 1 - Overview of Therapeutic Drug Monitoring. **Clinical Challenges in Therapeutic Drug Monitoring**. San Diego, p. 1–15, May 2016. *E-*

book. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802025-8.00001-5>. Acesso em 30 mar 2020.

COONEY, G. F.; HABUCKY, K.; HOPPU, K. Cyclosporin pharmacokinetics in paediatric transplant recipients. **Clinical Pharmacokinetics**, Philadelphia, v. 32, n. 6, p. 481–495, Jun 1997.

CZAJA, Albert J. Drug choices in autoimmune hepatitis: Part B – nonsteroids. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, Minnesota v. 6, n. 5, p. 617–635, 2012.

**Definitions of TDM &CT**. Disponível em: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>. Acesso em: 3 out. 2019.

DONNERER, J. *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of the HIV/AIDS Drugs Abacavir, Zidovudine, Efavirenz, Nevirapine, Indinavir, Lopinavir, and Nelfinavir. **Pharmacology**, Graz, v. 69, n. 4, p. 197–204, June 2003.

DUNCAN, Michael D.; WILKES, David S. Transplant-related Immunosuppression. **Proceedings of the American Thoracic Society**, Indiana, v. 2, n. 5, p. 449–455, September 2005.

DUNCAN, N.; CRADDOCK, C. Optimizing the use of cyclosporin in allogeneic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, Birmingham, v. 38, n. 3, p. 169–174, June 2006.

DUNN, C. J. *et al.* Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)<sup>1</sup> in organ transplantation. **Drugs**, Auckland, v. 61, n. 13, p. 1957–2016, 2001.

EL DESOKY, Ehab S. *et al.* Therapeutic Monitoring of Digoxin and Antiepileptic Drugs in Egypt and Saudi Arabia. **Therapeutic Drug Monitoring**, Assiut, v. 25, n. 2, p. 211–214, April 2003.

ERICSON, Jessica E. *et al.* A Systematic Literature Review Approach to Estimate the Therapeutic Index of Selected Immunosuppressant Drugs After Renal Transplantation. **Therapeutic Drug Monitoring**, North carolina, v. 39, n. 1, p. 13–20, February 2017.

ETTE, Ene I.; WILLIAMS, Paul J. Population Pharmacokinetics I: Background, Concepts, and Models. **Annals of Pharmacotherapy**, Massachusetts, v. 38, n. 10, p. 1702–1706, August 2004.

FAULDS, Diana; GOA, Karen L.; BENFIELD, Paul. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. **Drugs**, Auckland, v. 45, n. 6, p. 953–1040, 1993.



FERNANDEZ, Eva *et al.* Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. **Pharmaceutics**, Madri, v. 3, n. 1, p. 53–72, February 2011.

FILLER, Guido. Calcineurin Inhibitors in Pediatric Renal Transplant Recipients. **Pediatric Drugs**, Ottawa v. 9, n. 3, p. 165–174, 2007.

FREEMAN, D. J. Pharmacology and pharmacokinetics of cyclosporine. **Clinical Biochemistry**, Ontario, v. 24, n. 1, p. 9–14, August 1991.

GARCIA, Solange Cristina *et al.* Cyclosporine A and tacrolimus: a review. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Santa Maria, v. 40, n. 6, p. 393–401, dez 2004.

GROENLAND, Stefanie L. *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Oral Anticancer Drugs: The Dutch Pharmacology Oncology Group–Therapeutic Drug Monitoring Protocol for a Prospective Study. **Therapeutic Drug Monitoring**, Amsterdam, v. 41, n. 5, p. 561–567, October 2019.

HADJIBABAIE, Molouk *et al.* Development and validation of limited sampling strategies for estimation of cyclosporine area under the concentration-time curve in hematopoietic stem cell transplant patients. **Therapeutic Drug Monitoring**, Ahvaz, v. 33, n. 6, p. 673–680, December 2011.

HAN, Kelong; PILLAI, Venkateswaran C.; VENKATARAMANAN, Raman. Population Pharmacokinetics of Cyclosporine in Transplant Recipients. **The AAPS Journal**, California, v. 15, n. 4, p. 901–912, June 2013.

HARIHARAN, S. *et al.* Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. **The New England Journal of Medicine**, United States, v. 342, n. 9, p. 605–612, March 2000.

JASIAK, Natalia M.; PARK, Jeong M. Immunosuppression in Solid-Organ Transplantation: Essentials and Practical Tips. **Critical Care Nursing Quarterly**, Chicago, v. 39, n. 3, p. 227–240, 2016.

JEONG, Hyunyoung; KAPLAN, Bruce. Therapeutic Monitoring of Mycophenolate Mofetil. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, Chicago, v. 2, n. 1, p. 184–191, 2007.

KAHAN, B. D. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress. **Transplantation Proceedings**, Texas, v. 36, n. 2, p. 378S-391S, 2004.

KANG, Ju-Seop; LEE, Min-Ho. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. **The Korean Journal of Internal Medicine**, Seoul, v. 24, n. 1, p. 1–10, 2009.

KELLY, Kathleen A.; BUTCH, Anthony W. Chapter 15 - Immunosuppressive Drug Monitoring: Limitations of Immunoassays and the Application of Liquid Chromatography Mass Spectrometry. **Therapeutic Drug Monitoring: Newer Drugs**

**and Biomarkers.** Boston, p. 323–348, 2012. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385467-4.00015-4>. Acesso em 30 mar 2020.

KIM, Myeong Gyu *et al.* Population Pharmacokinetics of Cyclosporine in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients: Consideration of Genetic Polymorphisms. **Annals of Pharmacotherapy**, Seoul, v. 49, n. 6, p. 622–630, April 2015.

KREUTZWISER, Denise *et al.* Therapeutic drug monitoring guided raltegravir dosing for prevention of vertical transmission in a premature neonate born to a woman living with perinatally acquired HIV. **Antiviral Therapy**, Montreal, v. 22, n. 6, p. 545–549, February 2017.

LEE, Stephanie J. *et al.* Patient-reported outcomes and health status associated with chronic graft-versus-host disease. **Haematologica**, Seattle, v. 103, n. 9, p. 1535–1541, June 2018.

LI, Tai-Feng *et al.* Population pharmacokinetics of cyclosporine in Chinese children receiving hematopoietic stem cell transplantation. **Acta Pharmacologica Sinica**, Beijing, v. 40, n. 12, p. 1603–1610, July 2019.

LUKAS, Jozef *et al.* Treatment difficulty with acute GVHD - frequent cause of mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bratislavske Lekarske Listy**, Bratislava, v. 115, n. 2, p. 80–82, October 2014.

MATHIAS, Helen C. *et al.* A Randomized, Controlled Trial of C0- Vs C2-guided Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine in Stable Heart Transplant Patients. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, Glasgow, v. 24, n. 12, p. 2137–2143, April 2005.

MATSUDA, S.; KOYASU, S. Mechanisms of action of cyclosporine. **Immunopharmacology**, Tokyo, v. 47, n. 2–3, p. 119–125, May 2000.

MCCUNE, Jeannine S.; BEMER, Meagan J.; LONG-BOYLE, Janel. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics of Immunosuppressants in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Part II. **Clinical Pharmacokinetics**, Seattle, v. 55, n. 5, p. 551–593, November 2016.

MEDEIROS, Mara *et al.* Generic immunosuppressants. **Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)**, Mexico City, v. 33, n. 7, p. 1123–1131, June 2018.

MEJIA, Juan C.; BASU, Amit; SHAPIRO, Ron. Chapter 17 - Calcineurin Inhibitors. **Kidney Transplantation—Principles and Practice (Seventh Edition)**. Philadelphia, 2014. p. 231–249. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4096-3.00017-9>. Acesso em: 11 fev. 2020.

MINARECI, Edibe. Therapeutic Drug Monitoring on the Safety of Sirolimus in Transplant Patients. **The Eurasian Journal of Medicine**, Antalya, v. 48, n. 3, p. 234, November 2016.

MOHAMMADPOUR, Niloufar *et al.* A Review on Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, Mashhad, v. 14, n. 6, p. 485–498, March 2011.

MOULD, D.; UPTON, Richard. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development: Part 3—Introduction to Pharmacodynamic Modeling Methods. **CPT: pharmacometrics & systems pharmacology**, Pennsylvania, v. 2, p. e38, April 2013.

NOÈ, Anna *et al.* High incidence of severe cyclosporine neurotoxicity in children affected by haemoglobinopathies undergoing myeloablative haematopoietic stem cell transplantation: early diagnosis and prompt intervention ameliorates neurological outcome. **Italian Journal of Pediatrics**, Milan v. 36, p. 14, February 2010.

OWEN, Joel S.; FIEDLER-KELLY, Jill. **Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models**. Leiden: John Wiley & Sons, 2014.

PONTICELLI, Claudio; GLASSOCK, Richard J. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. **Journal of Nephrology**, Milan, v. 32, n. 6, p. 851–870, March 2019.

POSFAY-BARBE, Klara M. *et al.* Immunosuppressant therapeutic drug monitoring and trough level stabilisation after paediatric liver or kidney transplantation. **Swiss Medical Weekly**, Geneva, v. 149, n. 4950, December 2019.

PUNNETT, Angela *et al.* Achievement of Target Cyclosporine Concentrations as a Predictor of Severe Acute Graft Versus Host Disease in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Receiving Cyclosporine and Methotrexate Prophylaxis. **Therapeutic Drug Monitoring**, Toronto, v. 29, n. 6, p. 750–757, June 2007.

ROSENBAUM, Sara E. *et al.* Population Pharmacokinetics of Cyclosporine in Cardiopulmonary Transplant Recipients. **Therapeutic Drug Monitoring**, Rhode, v. 27, n. 2, p. 116–122, April 2005.

RUUTU, T. *et al.* Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice. **Bone Marrow Transplantation**, v. 49, n. 2, p. 168–173, July 2014.

Rostami, Z & Einollahi, B. Cyclosporine monitoring in organ transplantation: Do we need a new concept? **Nephro-Urol Mon.** v. 3, n. 2, p. 97-98, 2011.

SERKOVA, Natalie J.; CHRISTIANS, Uwe; BENET, Leslie Z. Biochemical Mechanisms of Cyclosporine Neurotoxicity. **Molecular Interventions**, v. 4, n. 2, p. 97, April 2004.

SHRESTHA, Badri. Evolution of Immunosuppressive Agents in Renal Transplantation: An Updated Review. **International Journal of Stem Cell Research and Transplantation**, Sheffield, v. 4, n. 3, p. 158–172, March 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃO. **Medicamentos Imunossupressores**. São Paulo, 2019. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?c=927>. Acesso em: 11 nov. 2019.

TAFAZOLI, Ali. Cyclosporine use in hematopoietic stem cell transplantation: pharmacokinetic approach. **Immunotherapy**, Tehran, v. 7, n. 7, p. 811–836, August 2015.

TAPIA, Carolina; BASEHORE, Brandon M.; ZITO, Patrick M. Cyclosporine. **StatPearls**. 2019. *E-book*. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482450/>. Acesso em: 5 dez. 2019.

TAYLOR, Anna L.; WATSON, Christopher J. E.; BRADLEY, J. Andrew. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Cambridge, v. 56, n. 1, p. 23–46, March 2005.

TE, Starzl. History of clinical transplantation. **World Journal of Surgery**, Pittsburgh, v. 24, n. 7, p. 759–782, February 2000.

TONINI, Julia *et al.* Contribution of a Simple Bioassay in Effective Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole and Voriconazole. **Therapeutic Drug Monitoring**, Grenoble, v. 37, n. 5, p. 685–688, October 2015.

TÖNSHOFF, Burkhard. Immunosuppressants in Organ Transplantation. **Handbook of Experimental Pharmacology**, Heidelberg, p. 1–29, 2019.

TOUW, D. J. *et al.* Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring: A Systematic Review. **Therapeutic Drug Monitoring**, Den Haag, v. 27, n. 1, p. 10, February 2005.

WANG, Cai-E. *et al.* Association of CYP3A4\*1B genotype with Cyclosporin A pharmacokinetics in renal transplant recipients: A meta-analysis. **Gene**, Zhengzhou, v. 664, p. 44–49, April 2018.

WANG, Dongdong; CHEN, Xiao; LI, Zhiping. Cyclosporin population pharmacokinetics in pediatric refractory nephrotic syndrome based on real-world studies: Effects of body weight and spiro lactone administration. **Experimental and Therapeutic Medicine**, Jiangsu, v. 17, n. 4, p. 3015–3020, February 2019.

WILHELM, Abraham J. *et al.* Population pharmacokinetics of ciclosporin in haematopoietic allogeneic stem cell transplantation with emphasis on limited sampling strategy. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Amsterdam, v. 73, n. 4, p. 553–563, April 2012.

## ANEXO



**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós Graduação**

**Carta de Aprovação**

**Projeto**

2019/0085

**Pesquisadores:**

**LIANE ESTEVES DAUDT**

BIBIANA VERLINDO DE ARAUJO

daiane Maria Fonseca de Lima

JOICE ZUCKERMANN

PRISCILA DE OLIVEIRA DA SILVA

TERESA CRISTINA TAVARES  
DALLA COSTA

**Número de Participantes:** 30

**Título:** Monitoramento Terapêutico da Ciclosporina em Pacientes Pediátricos Submetidos a Transplante de Medula Óssea no HCPA por abordagem farmacocinética populacional (PopPK)

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).