

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

AMANDA VALLE PINHATTI

**MODELO FARMACOCINÉTICO POPULACIONAL DO TACROLIMO EM
PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE PORTO ALEGRE**

PORTO ALEGRE

2023

AMANDA VALLE PINHATTI

**MODELO FARMACOCINÉTICO POPULACIONAL DO TACROLIMO EM
PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE PORTO ALEGRE**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção de doutorado em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Bibiana Verlindo De Araújo

PORTO ALEGRE

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Pinhatti, Amanda Valle
MODELO FARMACOCINÉTICO POPULACIONAL DO TACROLIMO EM
PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE PORTO ALEGRE / Amanda Valle
Pinhatti. -- 2023.
84 f.
Orientador: Bibiana Verlindo De Araújo.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Modelagem farmacocinética populacional. 2.
Farmacocinética clínica. 3. Tacrolimo. 4. Transplante
de medula óssea. I. De Araújo, Bibiana Verlindo,
orient. II. Título.

AMANDA VALLE PINHATTI

**MODELO FARMACOCINÉTICO POPULACIONAL DO TACROLIMO EM
PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE PORTO ALEGRE**

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção de doutorado em Medicina: Ciências
Médicas, da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Programa de Pós Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Aprovado em: 31.05.2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Bibiana Verlindo De Araújo – PPGCM/UFRGS
Orientador

Prof^ª. Dr^ª. Francine Johansson Azeredo- Universidade da Flórida
Examinador

Prof^ª. Dr^ª. Andrea Diniz-Universidade Estadual de Maringá
Examinador

Prof. Dr. Lucas Rosa Fraga– PPGCM/UFRGS
Examinador

Prof. Dr^ª. Iraci Lucena da Silva Torres– PPGCM/UFRGS
Examinador

AGRADECIMENTOS

Agradeço a toda equipe do Laboratório de Modelagem PK/PD da UFRGS, pelo suporte técnico, em especial à minha orientadora Bibiana Verlindo de Araújo, à mestranda Laura Ben Olivo e os ICs Sophia Werman e Gabriel Porto. Agradeço à equipe do HCPA pela acolhida da ideia do projeto, em especial às minhas chefias, Thalita Jacoby e Jacqueline Kohut Martinbiancho, por toda compreensão, e à colega Joice Juckermann, pela parceria. Agradeço aos amigos, em especial à Jessica de Matos Nunes pelas ajudas. Por fim, agradeço à minha família, meus pais, Júlio César Pinhatti e Liane Valle Pinhatti, e minha irmã Esther Valle Pinhatti, por todo incentivo e suporte.

“A beleza está nas pequenas coisas de muitas outras maneiras. Aceitemos, por ora, que o pequeno (no conjunto, ou seja, um coletivo de pequenas unidades) é mais antifrágil que o grande - na verdade, o grande está fadado a se quebrar”.

Nassim Nicholas Taleb

RESUMO

Introdução: A área de transplantes é um campo de elevada criticidade que envolve procedimentos delicados. O sucesso de qualquer transplante está na capacidade de controlar a resposta imunológica, o que possibilita a adaptação do enxerto. A manutenção de fármacos imunossupressores em níveis desejados não é uma tarefa fácil, pois existem diferentes fatores que afetam suas concentrações séricas. O tacrolimo é um dos imunossupressores mais utilizados nos transplantes. Possui estreita janela terapêutica e grande variabilidade intraindividual e interindividual, particularmente no período pós-transplante. **Justificativa:** Devido à importância deste imunossupressor nos transplantes e a sua grande variabilidade farmacocinética, este trabalho busca desenvolver um modelo farmacocinético populacional do tacrolimo em pacientes transplantados de medula óssea, tendo em vista que ainda possuem poucos estudos nessa população. **Objetivo:** Desenvolver um modelo farmacocinético populacional do tacrolimo em pacientes transplantados de medula óssea, buscando identificar fatores que contribuem para sua variabilidade. **Metodologia:** Para a revisão sistemática, foram realizadas buscas nas principais bases de dados. Para a criação do modelo populacional, foi realizada a coleta retrospectiva dos níveis séricos pós-primeira dose do tacrolimo. As informações sociodemográficas e laboratoriais foram coletadas dos prontuários. Os dados foram analisados com base na abordagem farmacocinética populacional nos *softwares* NONMEM (versão 7.4) e PsN versão 4.9.0, com o método de estimativa condicional de primeira ordem com interações (FOCE-I). O modelo foi selecionado a partir do valor mínimo da função objetiva (OFV) e avaliado por meio da validação interna e externa, bem como calculado o erro de predição. **Resultados:** A criação e a validação do modelo farmacocinético populacional do tacrolimo demonstraram uma significativa associação entre os parâmetros farmacocinéticos, idade e hematócrito sobre o CL. O modelo para individualização da terapia será disponibilizado para a equipe assistencial e auxiliará no monitoramento terapêutico realizado pelo farmacêutico clínico e permitirá um melhor controle e individualização dos regimes de tratamento, com ajustes de doses mais precisos, visando otimizar o tratamento e evitar toxicidades que impactem na sobrevida e na qualidade de vida do paciente pós-transplante de medula óssea.

Palavras-chave: Modelagem farmacocinética populacional. Farmacocinética clínica. Tacrolimo. Transplante de medula óssea.

ABSTRACT

Introduction: The transplant area is a highly critical field that involves delicate procedures. The success of any transplant lies in the ability to control the immune response, which enables graft adaptation. Maintaining immunosuppressive drugs at desired levels is not an easy task, there are different factors that affect their serum concentrations. Tacrolimus is one of the most used immunosuppressant in transplants. It has a narrow therapeutic window and great intra-individual and inter-individual variability, particularly in the post-transplant period.

Justification: Due to the importance of this immunosuppressant in transplants and its great pharmacokinetic variability, this work seeks to develop a population pharmacokinetic model of tacrolimus in bone marrow transplant patients, since there are still few studies in this population.

Objective: To develop a population pharmacokinetic model of tacrolimus in patients after bone marrow transplantation, seeking to identify factors that contribute to its variability.

Methodology: For the systematic review, searches were carried out in the main databases. To create the population model, a retrospective collection of serum levels after the first dose of tacrolimus was carried out. Sociodemographic and laboratory information were collected from the medical record. Data were analyzed based on the population pharmacokinetic approach using NONMEM (version 7.4) and PsN version 4.9.0 software, with the first-order conditional estimation method with interaction (FOCE-I). The model was selected from the minimum value of the objective function (OFV) and evaluated through internal and external validation, as well as calculating the prediction error.

Results: The creation and validation of the tacrolimus population pharmacokinetic model demonstrated a significant association between age and hematocrit on CL parameters. The model for the individualization of therapy will be made available to the clinical team and will assist in the therapeutic monitoring carried out by the clinical pharmacist and will allow for better control and individualization of treatment regimens, with more precise dose adjustments, aiming to optimize the treatment and avoid toxicities that impact on the survival and quality of life of post-transplant patients.

Keywords: Population pharmacokinetic model. Clinical pharmacokinetics. Tacrolimus. Bone marrow transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	18
Figura 2 - Mecanismo de ativação de aloantígenos no processo de rejeição.....	20
Figura 3 - Fisiopatologia DECH. Fase 1: dano celular; fase 2: amplificação e sinalização celular, expansão de células de defesa; fase 3: cascata de mediadores celulares e agentes inflamatórios expandindo a injúria tecidual. TGI (tratogastrointestinal); LPS (lipopolissacarídeos).....	22
Figura 4 - Estrutura molecular tacrolimo	25
Figura 5 - Mecanismo de ação tacrolimo.....	25
Figura 6 - Esquema geral do processo de desenvolvimento de um modelo farmacocinético populacional do tacrolimo	35

LISTA DE IMAGENS – CAPÍTULO 1

Figure 1 - The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews <i>Adapted From:</i> Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al..BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: http://www.prisma-statement.org/[21]	Erro! Indicador não definido.
Table 1 - Populational pharmacokinetic studies in hematopoietic stem cell transplantation patients.....	Erro! Indicador não definido.
Table 2 - Populational pharmacokinetic models parameters in hematopoietic stem cell transplantation patients	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE IMAGENS - CAPÍTULO 2

Figure 1 - Tacrolimus whole blood concentration versus time profiles: Tacrolimus concentrations (455) were obtained from a total blood sample of HSCT patients. The shaded area shows the target therapeutic range of tacrolimus (10-20 ng/mL).....	Erro! Indicador não definido.
Figure 2 - Goodness-of-fit diagnosis diagram of the final model. To left to right: 1. Observations (detection value) versus predictive values. 2. Observations versus individual predictive values. 3. Conditional weighted residuals (CWRES) versus predictive values.....	Erro! Indicador não definido.

Figure 3 - Visual predictive check of the final model of tacrolimus. **Erro!** **Indicador** **não**
definido.

Table 1 - Populational pharmacokinetic studies in hematopoietic stem cell transplantation patients.....	50
Table 2 - Populational pharmacokinetic models parameters in hematopoietic stem cell transplantation patients	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ABCB1 – ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1
- AIC – Akaike Information Criterion (Critério de Informação de Akaike)
- AINEs– Anti-inflamatórios não Esteroides
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- APC – Antigen-presenting Cells (Células Apresentadoras de Antígenos)
- ASC – Área sobre a Curva
- BIC – Bayesian Information Criterion (Critério de Informação Bayesiano)
- BID – Bis in Die
- BSV – Between Subject Variability (Variabilidade entre Indivíduos)
- BOV – Between Occasions Variability (Variabilidade entre Ocasões)
- $C_{m\acute{a}x}$ – Concentração Máxima (Pico)
- CMIA – Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (Método de Quimiluminescência de Micropartículas)
- C_{min} – Concentração Mínima (Vale)
- CL – Clearance
- Cpss – Concentração Plasmática no Steady-state
- CYP3A4 – Citocromo P3A4
- CYP3A5 – Citocromo P3A5
- CsA – Ciclosporina
- DECH – Doença do Enxerto-contrá-hospedeiro
- Ke – Constante de Eliminação
- HLA – *Human Leukocyte Antigen* (Antígeno Leucocitário Humano)
- HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- LRT – *Likelihood Ratio Test* (Teste de Razão de Verossimilhanças)
- MHC – *Major Histocompatibility Complex* (Complexo Maior de Histocompatibilidade)
- MTF – Monitoramento Terapêutico de Fármacos
- ODV– Variável Dependente Observada
- OFV – *Objective Function Value* (Valor da Função Objetiva)
- PDV - A variável Dependente Prevista
- P-gp – Glicoproteína
- PpopPK – Farmacocinética Populacional
- RSE – *Relative Standard Error* (Erro Padrão Relativo).

UV – *Residual Unexplained Variability* (Variabilidade Residual Inexplicável)

SEFH – Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar

SBTMO – Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Óssea

SNT – Sistema Nacional de Transplantes

SS – *Steady-state* (Estado Estacionário)

SUS – Sistema Único de Saúde

TAC – Tacrolimo

TCTH – Transplantes de Células-tronco Hematopoéticas

VD – Volume de Distribuição

VPC – *Visual Predictive Check* (Verificação Preditiva Visual)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA TRANSPLANTES.....	18
2.3 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS	19
2.4 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS NO RIO GRANDE DO SUL.....	20
2.5 IMUNOLOGIA DOS TRANSPLANTES	20
2.6 TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA	23
2.6.1 Tacrolimo	24
2.7 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA.....	29
2.7.1 Modelo farmacocinético populacional.....	30
2.7.2 Modelo populacional do tacrolimo	33
3 MARCO CONCEITUAL.....	36
4 JUSTIFICATIVA	37
5 OBJETIVOS	38
5.1 OBJETIVO GERAL	38
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
6 QUESTÕES ÉTICAS	39
REFERÊNCIAS.....	40
7 RESULTADOS	45
7.1 CAPÍTULO 1	45
7.2 CAPÍTULO 2.....	60
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	76
APÊNDICE A - PRODUÇÕES RELACIONADAS À FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL DURANTE O DOUTORADO	77
APÊNDICE B – PRISMA 2020—CHECKLIST OF ITEMS THAT SHOULD BE INCLUDED INREPORTS OF SYSTEMATIC REVIEWS	78

APÊNDICE C – ADAPTED FROM GUIDELINES FOR POPULATIONAL PHARMACOKINETIC ANALYSES	82
---	-----------

1 INTRODUÇÃO

A área de transplantes é um campo de elevada criticidade que exige uma equipe multiprofissional qualificada, pois envolve procedimentos delicados e pacientes em estado de saúde fragilizado, contudo é um campo com regulamentações e protocolos clínicos bem estabelecidos que incrementam segurança aos processos, permitindo sua evolução ao longo dos anos, com o aumento progressivo no número de transplantes e melhores resultados de sobrevida (OCHOA; PARAMESH, 2019).

O sucesso de qualquer transplante depende de uma série de fatores, dentre eles a capacidade de controlar a resposta imunológica por meio da imunossupressão adequada, possibilitando a adaptação do enxerto versus hospedeiro. A manutenção de fármacos imunossupressores em níveis desejados não é uma tarefa fácil, pois existem diversos fatores que afetam suas concentrações séricas (PICARD *et al.*, 2016). A população pediátrica é uma das que mais requer atenção, pois mudanças fisiológicas que ocorrem durante a infância podem influenciar no metabolismo dos fármacos e impactar na resposta clínica e em toxicidades, especialmente em pacientes neonatais ou muito jovens (BATCHELOR; MARRIOTT, 2013).

O uso do monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) objetiva otimizar o emprego de medicamentos, evitando ou detectando precocemente a ocorrência de níveis tóxicos ou subterapêuticos (KANG; LEE, 2009), que podem estar associados a problemas de compatibilidade ou interações medicamentosas (MOHAMMADPOUR *et al.*, 2011).

O tacrolimo (TAC) é um dos imunossupressores mais utilizados no transplante de órgãos sólidos e de medula óssea (TCTH) por ser um dos mais potentes na prevenção da rejeição aguda. No entanto, possui vários efeitos adversos e apresenta grande variabilidade intra e interindividual. As interações medicamentosas (DUNCAN; CRADDOCK, 2006), fatores fisiológicos, como a flutuação da função renal (KOSTER *et al.*, 2013), e fatores genéticos, incluindo os polimorfismos do citocromo P450, podem influenciar na concentração sérica do TAC (ZEIGHAMI *et al.*, 2014). Além disso, outros fatores que também podem influenciar estão relacionados ao comportamento dos pacientes, a exemplo da não adesão à farmacoterapia e ao mau uso da medicação (WALLEMACQ; VERBEECK, 2001).

O MTF é essencial para o ajuste de dose do TAC. A área sobre a curva (ASC) é o melhor preditor para sua eficácia, embora não muito aplicada, devido à necessidade de várias coletas, o que onera em custos e demanda um grande suporte logístico (ANDREWS *et al.*, 2017). Na situação em análise, estratégias mais simples, como o acompanhamento do nível sérico com coletas esporádicas no vale, são a realidade na maioria dos centros, contudo não proveem com

acuidade a exposição total ao medicamento e não permitem, isoladamente, ajustes posológicos precisos ou a previsão de dose inicial. Nesse sentido, uma das alternativas que vêm se popularizando são os estudos de modelagem farmacocinética populacional (popPK), que vêm demonstrando ser poderosas ferramentas na realização do MTF.

Os modelos popPK (KIRUBAKARAN *et al.*, 2020) utilizam uma série de informações sobre os pacientes e o fármaco, como os dados das administrações e suas concentrações plasmáticas, permitindo descrever melhor a farmacocinética do medicamento, além de identificar e incluir fatores preditivos como, por exemplo, relacionados ao tipo de órgão transplantado, idade e interações medicamentosas, otimizando a eficácia e os regimes de dose, minimizando os efeitos tóxicos, como a nefrotoxicidade e a neurotoxicidade, bem como reduzindo custos no tratamento (BROOKS *et al.*, 2016).

O trabalho do farmacêutico no MTF junto à equipe multiprofissional é a melhor maneira de garantir a segurança do paciente (LANCIA; JACQZ-AIGRAIN; ZHAO, 2015). Há muitos anos, o farmacêutico brasileiro tem ficado restrito à gestão das farmácias hospitalares, entretanto, cada vez mais fica clara a necessidade da atuação desse profissional nas unidades clínicas, implementando novas metodologias e tecnologias a fim de garantir o uso seguro e racional dos medicamentos.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) teve seu primeiro transplante realizado em 1974, e em 1994 foi realizado o primeiro transplante de medula óssea. Atualmente são em média 40 transplantes por ano, sendo o HCPA a instituição que mais realiza o procedimento no estado do Rio Grande do Sul (RS).

A área dos transplantes necessita constantemente da realização de pesquisas e avaliações, não somente para reforço de conceitos, mas também para a construção de novas técnicas e de inovações, além de contribuir nos processos da assistência, impactando positivamente na qualidade de vida dos pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

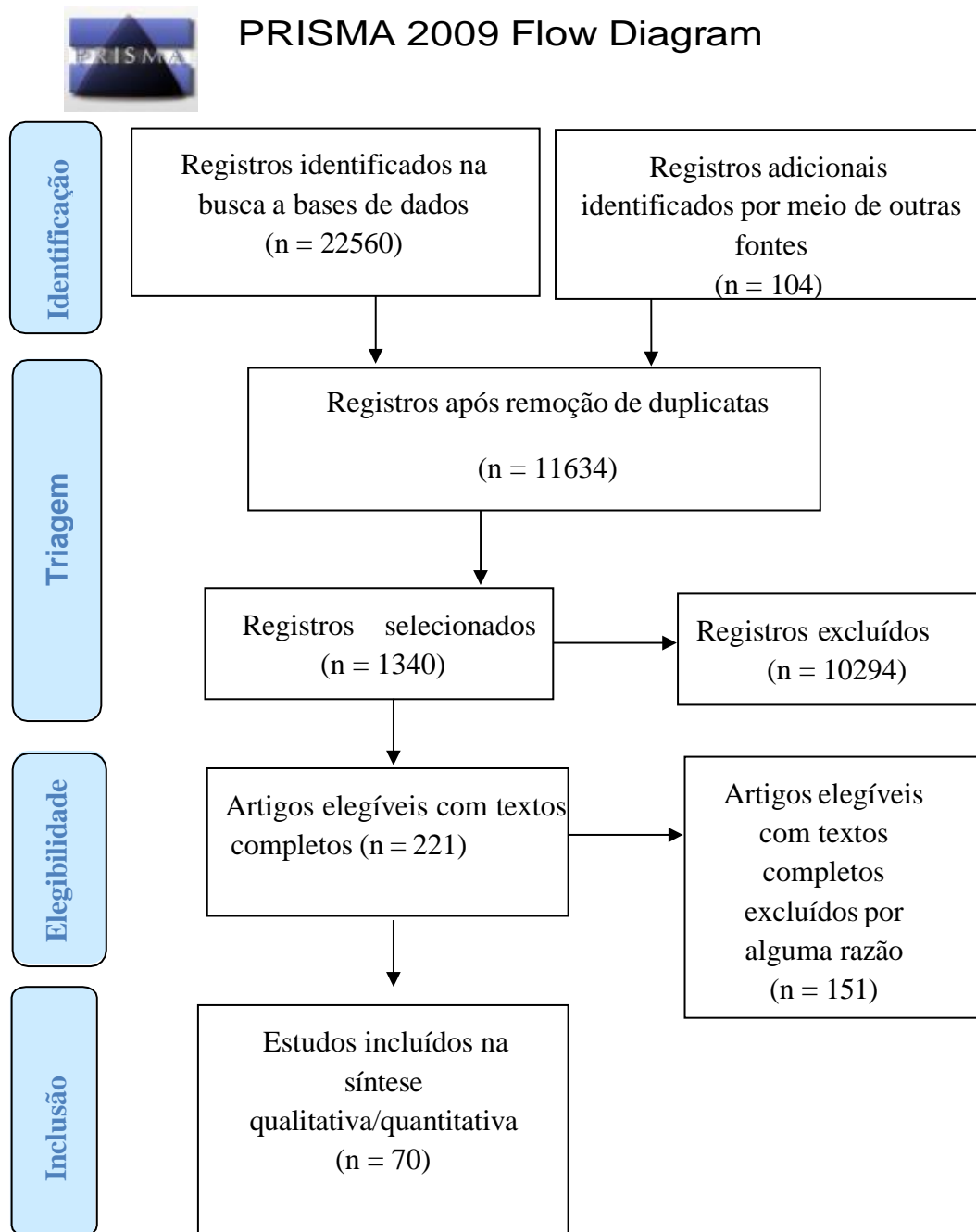
2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Esta revisão da literatura foi focada na instrumentalização e no desenvolvimento de modelos populacionais de monitorização terapêutica do imunossupressor tacrolimo em pacientes transplantados. A estratégia de busca envolveu as bases de dados PubMed e SciELO, bem como livros-texto, dissertações, teses e artigos contidos em suas referências.

Realizaram-se buscas por meio dos descritores: drug monitoring (monitoramento de medicamentos), pharmacokinetics (farmacocinética), Bayes Theorem (Teorema de Bayes) tacrolimus (tacrolimo), immunosuppressive agents (imunossupressores) e bone marrow transplantation (transplante de medula óssea).

Todos os estudos encontrados tiveram seus resumos lidos, e aqueles relacionados ao tema tiveram todo conteúdo analisado e incluído neste trabalho, conforme esquema abaixo:

Figura 1 - Estratégias para localizar e selecionar as informações



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

2.2 EPIDEMIOLOGIA TRANSPLANTES

Define-se como transplante um conjunto de procedimentos de alta complexidade no qual ocorre a transferência de células, órgãos ou tecidos, fisiologicamente estáveis de um doador para um receptor. Exige-se, para tanto, insumos e recursos humanos específicos, extrema

competência técnica e educação permanente para toda a equipe envolvida no processo, por isso a importância de que sejam realizados em centros credenciados (SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2019).

De acordo com o site do Sistema Nacional de Transplantes (SNT), o Brasil é o segundo país transplantador no mundo, em números absolutos, ficando atrás apenas dos Estados Unidos; possui um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos do mundo, com 555 estabelecimentos de saúde e 1.383 equipes médicas autorizadas a realizar transplantes em 27 estados e no Distrito Federal (BRASIL, 2023).

Dentre as legislações que regem os transplantes está a Política Nacional de Transplantes de Órgãos e Tecidos, fundamentada nas Leis 10.211/2001 e 9.434/2017. Têm como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e a não maleficência em relação aos doadores vivos e está em sintonia com as Leis 8.080/1990 e 8.142/1990 que regem o funcionamento do Sistema Único de Saúde (SUS).

2.3 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS

O Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) é uma modalidade de tratamento que consiste na infusão de células precursoras hematopoéticas indiferenciadas capazes de reconstituir a medula óssea previamente esgotada pela quimioterapia e/ou radioterapia e, posteriormente, normalizar a produção dos elementos do sangue (LÉGER; NEVILL, 2004). É utilizado, principalmente, para o tratamento de doenças hematológicas, embora outros tipos de doenças também sejam tratados com o seu auxílio.

O número de TCTH no Brasil vem crescendo a cada ano. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Óssea (SBTMO), entre os anos de 2012 e 2021, foram notificados 7.982 transplantes em 31 centros transplantadores no Brasil e, destes, 4.523 foram alogênicos, necessitando a utilização da imunossupressão (SIMIONE *et al.*, 2022).

Há importantes diferenças entre os transplantes alogênico e autólogo em termos de imunodepressão. No primeiro, as células progenitoras, infundidas de um doador, são imunologicamente competentes, sendo necessário a utilização de fármacos imunossupressores; ao passo que as células do paciente infundidas no transplante autólogo, são do próprio paciente e carregam as características imunológicas prévias (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

Embora o TCTH tenha apresentado um progressivo aumento da sua eficácia, cerca de 20% a 50% dos pacientes pós-transplante alogênico (MORENO; CID, 2019) ainda

experimentam a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH), uma complicação potencialmente fatal, devido ao desencadeamento da resposta imunológica exacerbada das células imunes derivadas do doador contra os tecidos do receptor, o que justifica a importância da profilaxia imunossupressora para prevenir morbimortalidade (JACOBSON; VOGELSANG, 2007). Nesse cenário, um dos imunossupressores comprovadamente eficazes na prevenção da DECH é o tacrolimo (TAC), utilizado geralmente em combinação com metotrexato (MTX) (CHEUNG *et al.*, 2020).

2.4 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS NO RIO GRANDE DO SUL

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) teve seu primeiro transplante realizado em 1974, e, em 1994 foi realizado o primeiro transplante de medula óssea. É um dos três centros credenciados para a realização do transplante alogênico e é a instituição que mais realiza o procedimento no Estado. Atualmente são em média 40 transplantes por ano.

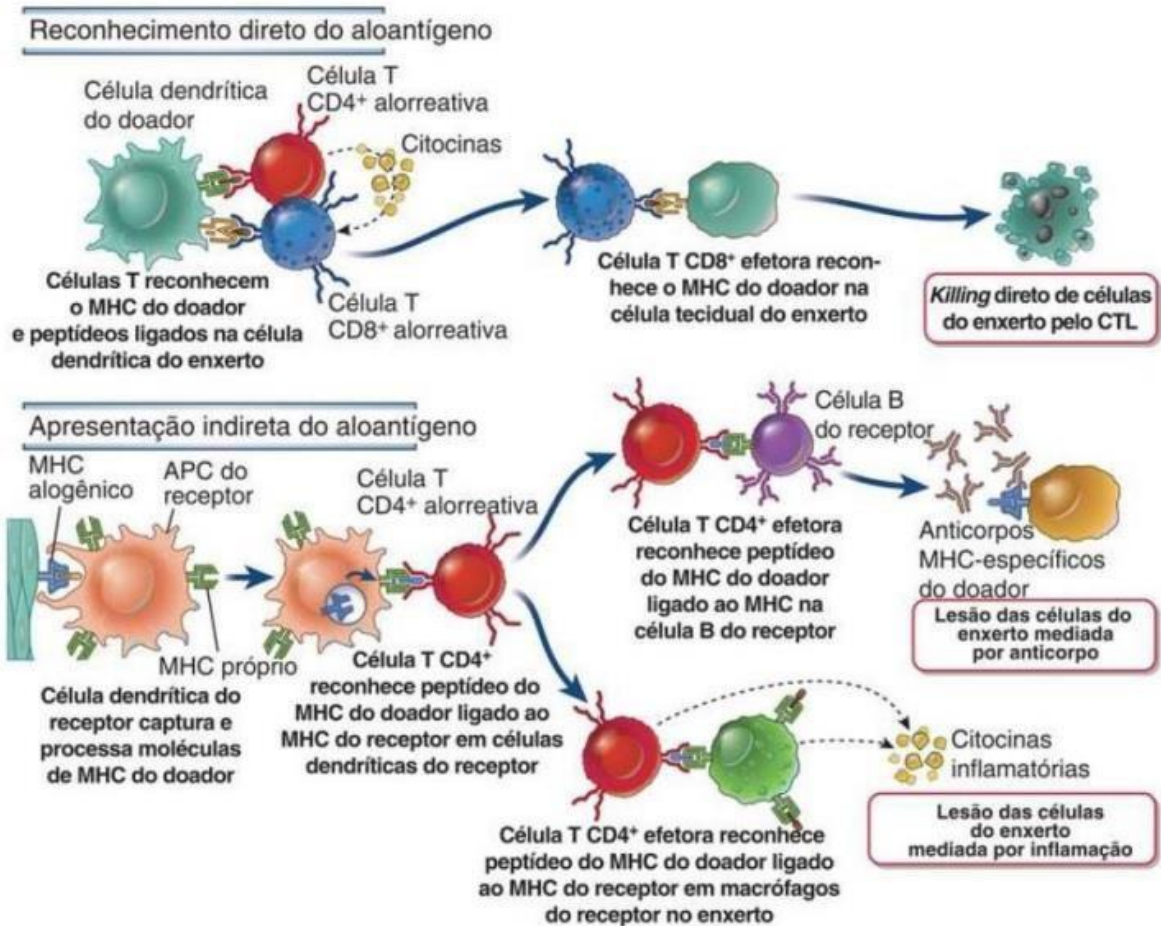
2.5 IMUNOLOGIA DOS TRANSPLANTES

A imunologia de transplantes constitui-se no estudo da compatibilidade imunogenética entre doadores-receptores ao transplante de órgãos ou de tecidos. O sucesso de qualquer transplante está na capacidade de controlar a resposta imunológica, o que possibilita a adaptação do enxerto, evitando, assim, que ocorra a sua rejeição (MARTINEZ; ROSEN, 2005).

O transplante pode instigar os vários mecanismos da imunidade celular e humoral específicos e não específicos, sendo os linfócitos T, células centrais no mecanismo de rejeição (FARIA *et al.*, 2008). O Complexo maior de Histocompatibilidade (MHC) e o Sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) estão envolvidos nos mecanismos de reconhecimento celular, visando proteger o organismo de agressões externas e à regulação da resposta imunológica (KANEKO *et al.*, 2003). Os genes MHC podem ser divididos em MHC de classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C) e MHC de classe II (HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ). Os MHC de classe I encontram-se em quase todas as células nucleadas e atuam no reconhecimento de antígenos, incluindo tecidos transplantados e são reconhecidos por linfócitos T citotóxicos ou CD8+. Já os MHC de classe II encontram-se na superfície das células apresentadoras de antígenos (APC – *Antigen-presenting Cells*) como os linfócitos B, macrófagos e células dendríticas (Figura 2).

Ademais, quando entram em contato com um antígeno “não- próprio”, os HLA de classe II ativam os linfócitos *Th helper* (CD4+) que, posteriormente, sofrem uma expansão clonal através da produção de citocinas reguladoras (ABBAS *et al.*, 2008).

Figura 2 - Mecanismo de ativação de aloantígenos no processo de rejeição



Fonte: ABBAS *et al.* (2008)

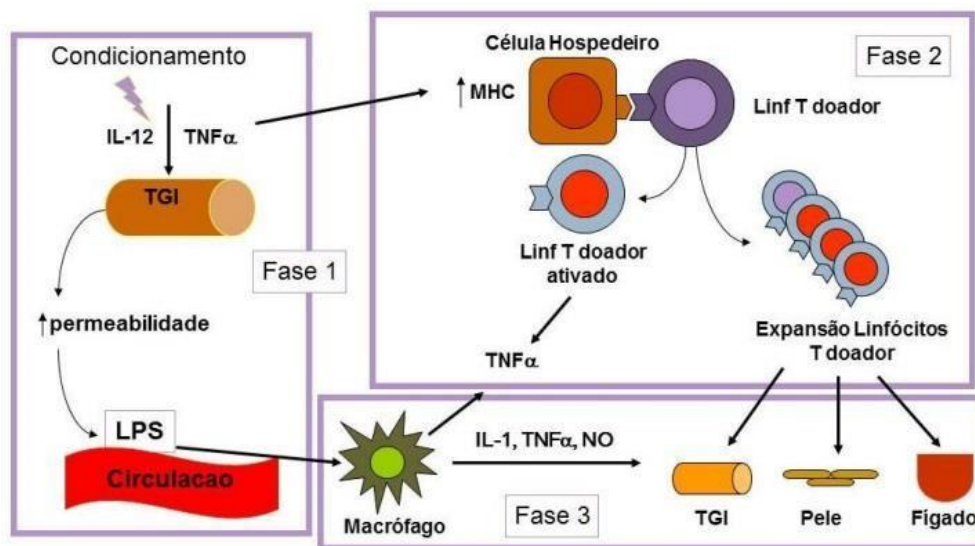
No TCTH, além da questão da rejeição, outro processo imunológico complexo também precisa ser destacado e monitorado: a DECH (Figura 3). A DECH aguda ocorre quando os linfócitos T do doador reagem sobre as células do receptor, causando uma série de injúrias teciduais. A sensibilização do sistema imune do receptor tem uma série de gatilhos e se inicia no condicionamento, com o uso da radioterapia e de quimioterápicos em altas doses, que causam um extenso dano celular, principalmente no epitélio intestinal, liberando citocinas pró-inflamatórias (TNF-, IL-1, IL-6, IL-12). Estas atraem células de defesa como neutrófilos, monócitos e eosinófilos que geram a maior secreção de espécies de oxigênio reativo, ocasionando uma maior suscetibilidade à invasão da flora intestinal. Nesse processo, moléculas de HLA e células dendríticas pró-inflamatórias do receptor atuam como células apresentadoras

de antígenos, que são reconhecidos como “corpos estranhos” pelos linfócitos T auxiliares (CD4+) do doador. Esse é um momento crítico, no qual a ativação e proliferação dos linfócitos T ocasionam a generalização da DECH (MORENO; CID, 2019). A severidade da DECH está diretamente relacionada ao grau de incompatibilidade HLA e, apesar da compatibilidade HLA, podem existir diferenças ou *mismatches* do MHC que levam ao desenvolvimento de DECH aguda.

Além disso, uma segunda etapa importante é a co-estimulação do linfócito T (CD4+), por meio da ativação de vias estimulatórias (CD28, CD40, CD134 e CD137 e a inibição das vias inibitórias (CTLA-4 e PD-1), que amplificam a produção de citocinas, inibem a apoptose e ativam outras células, como os linfócitos T citotóxicas (CD8+) e células NK, que são as células efetoras do dano tecidual na DECH aguda na pele, intestino e fígado.

Por fim, a terceira etapa é uma complexa cascata de mediadores celulares (linfócitos T citotóxicos e células natural *killer*) e agentes inflamatórios (interleucinas, fator de necrose tumoral e óxido nítricos) que contribuem sinergicamente para amplificar a injúria tecidual local e em outros tecidos (FERRARA *et al.*, 2009). Já na DECH crônica, o dano tecidual é muito mais amplo e heterogêneo, e a fibrose predomina em vez da inflamação, se assemelhando a mecanismos de doenças autoimunes (MORENO; CID, 2019).

Figura 3 - Fisiopatologia DECH. Fase 1: dano celular; fase 2: amplificação, sinalização celular e expansão de células de defesa; fase 3: cascata de mediadores celulares e agentes inflamatórios expandindo a injúria tecidual;



TGI (tratogastrointestinal); LPS (lipopolissacarídeos)

Fonte: Braga (2014)

2.6 TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

A terapia imunossupressora tem como principal objetivo impedir a rejeição aguda ou crônica do órgão, aumentando o tempo de vida útil do enxerto (QUEIROZ *et al.*, 2009). Os fármacos imunossupressores são usados para diminuir a resposta imune nos transplantes e no tratamento de doenças autoimunes. A introdução de fármacos capazes de modular o sistema imunológico tem permitido avanços significativos nos desfechos do transplante de órgãos sólidos e de medula óssea, especialmente aqueles com HLA não idênticos. Os imunossupressores podem atuar em diferentes níveis da resposta imune, tanto no nível da célula T quanto da célula B. Além disso, é importante conhecer esses mecanismos ao usar e combinar os medicamentos na prática clínica, com o objetivo de se evitar interações indesejadas, bem como de se conhecer os efeitos adversos mais relevantes, levando-os em consideração na escolha do esquema de tratamento (MENEHINI; BESTARD; GRINYO, 2021). Vale dizer que, dentre as classes utilizadas estão os agentes alquilantes, antimetabólitos, inibidores da calcineurina, anti-CD20, inibidores do complemento, corticosteroides e imunoglobulinas (KANT; KRONBICHLER; GEETHA, 2022). Nesse sentido, os inibidores da calcineurina, como a ciclosporina A (CsA) e o tacrolimo (TAC), são agentes de grande importância e ampla utilização na imunossupressão em transplantes e no tratamento de doenças autoimunes mediadas por células T (MENEHINI; BESTARD; GRINYO, 2021).

Os regimes de imunossupressão nos transplantes são administrados em diferentes períodos e servem a vários propósitos. A terapia de indução é a imunossupressão administrada imediatamente antes, durante e/ou imediatamente após o transplante para prevenir a rejeição do órgão ou a DECH. A imunossupressão geralmente compreende três medicamentos em doses para prevenir a rejeição ou a DECH, mas permitindo que o sistema imunológico mantenha função suficiente para combater possíveis infecções. Nesse aspecto, com o tempo, o número de imunossupressores podem ser reduzidos ou substituídos por outros devido a efeitos colaterais desagradáveis, complicações clínicas ou suspeita de rejeição. A terapia de resgate envolve a administração de imunossupressores adicionais para tratar um episódio de rejeição ou agravamento da DECH (ALLISON, 2016).

De fato, estudos demonstram que, para obter o efeito desejado dos imunossupressores, é necessário manter os níveis séricos dentro de uma estreita janela terapêutica. Ter níveis séricos abaixo do intervalo desejado podem causar ineficácia terapêutica, por outro lado, níveis acima

podem levar à intoxicação, que colocam os pacientes em risco. Assim, entre os efeitos colaterais mais frequentes da imunossupressão, estão os distúrbios gástricos, anemia, leucopenia, distúrbios do metabolismo, rash e erupções cutâneas, além de complicações infecciosas (GUERRA; DA NÓBREGA; RANDAU, 2022).

Ademais, existem diferentes fatores que afetam suas concentrações séricas, como fatores genéticos (polimorfismos genéticos) (ZEIGHAMI *et al.*, 2014), interações medicamentosas (DUNCAN; CRADDOCK, 2006) e fatores fisiológicos como a flutuação da função renal (KOSTER *et al.*, 2013). Outros fatores que influenciam estão relacionados ao comportamento do paciente, especialmente após alta, no contexto domiciliar, como a não adesão à farmacoterapia e o mau uso da medicação (WALLEMACQ; VERBEECK, 2001).

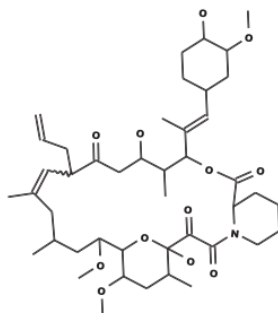
Na situação em análise, estudos demonstram que a manutenção de uma dose ótima do imunossupressor durante a fase inicial do pós-transplante é um fator prognóstico para uma boa enxertia, redução de episódios agudos de rejeição e influencia significativamente nos desfechos do enxerto a longo prazo (LANCIA; JACQZ-AIGRAIN; ZHAO, 2015). O tratamento com baixas doses de TAC parecem ter os melhores desfechos em termos da função renal, sobrevida e rejeição ajuda, comparado com outros protocolos (EKBERG *et al.*, 2007). Em trabalhos mais recentes, foi demonstrada menor incidência de rejeição com TAC em comparação à CsA (KOBASHIGAWA *et al.*, 2006) (GRIMM *et al.*, 2006).

A imunossupressão no TCTH também está relacionada a evitar a DECH. O tratamento ideal das formas agudas e crônicas ainda não é totalmente definido, mas geralmente envolve o uso de corticosteroides sistêmicos e imunossupressores adicionais, como os inibidores de calcineurina, como o TAC, iniciado geralmente pré-transplante e utilizado em associação com outros imunossupressores como o MTX em baixas doses, ou o micofenolato. Assim, os cuidados de suporte e o monitoramento são componentes vitais do manejo da DECH (MCCUNE; BEMER, 2016).

2.6.1 Tacrolimo

O TAC foi descoberto por uma equipe japonesa em 1984 (TANAKA *et al.*, 1987). Foi aprovado pela FDA para uso humano em 1994 e desde então já foi produzido em várias apresentações (BIRDWELL *et al.*, 2015).

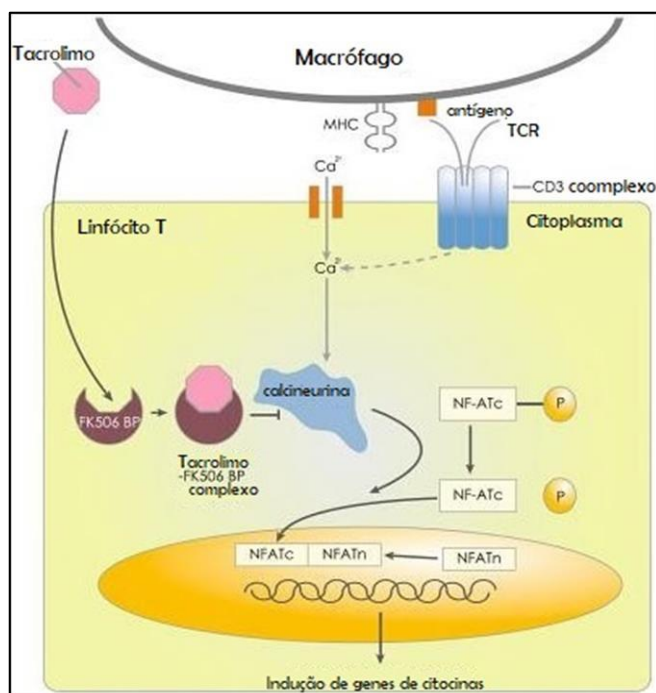
Figura 4 - Estrutura molecular tacrolimo



Fonte: Atkinson (2012)

O TAC é uma lactona macrocíclica (Figura 4) produzida pelo *Streptomyces tsukubaensis*, que age de maneira muito semelhante à CsA, sendo também classificado como inibidor de calcineurina. Enquanto o TAC tem estrutura química semelhante ao sirolimus, seu mecanismo de ação é semelhante ao da CsA. Ainda, estudos sugerem que o fármaco (Figura 5) se liga a uma proteína intracelular denominada FKBP-12. O complexo formado tacrolimo-FKBP-12 (imunofilinas) inibe a atividade da proteína citosólica, a calcineurina, prevenindo assim a formação do fator nuclear de ativação dos linfócitos T (NF-AT) (BÖTTIGER *et al.*, 1999).

Figura 5 - Mecanismo de ação tacrolimo



Fonte: Adaptado de KHAN (2008)

No Brasil, possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) as apresentações: cápsula gelatinosa dura (1 e 5 mg), pomada (0,3mg/g e 1mg/g) e solução injetável (5 mg/mL), presentes nas formas de medicamento referência, similares e genéricos. O TAC é usado como parte de um regime de fármacos imunossupressores para prevenir a rejeição de aloenxerto e a DECH. Por vezes, tem sido utilizada preferencialmente a CsA, devido à menor nefrotoxicidade e uma reversibilidade dos efeitos neurotóxicos diante da redução da dose (GARCIA *et al.*, 2004). A dose utilizada depende do risco imunológico, do tipo e da fase do transplante e se outros imunossupressores são coadministrados. Nos pacientes em que a via oral está disponível, geralmente pacientes de transplantes sólidos, utilizam-se as cápsulas, com a frequência de administração mais recomendada de 12 horas. Já a formulação injetável é muito utilizada em pacientes submetidos ao TCTH que possuem maior dificuldade de deglutição no pós- imediato do transplante, devido à mucosite e às alterações na absorção causadas pela toxicidade dos quimioterápicos utilizados no condicionamento pré-transplante.

O TAC injetável deve ser diluído em soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado 5%, em uma concentração de 0,004 a 0,02 mg/mL. A solução deve ser armazenada em recipientes de vidro ou polietileno e usada em tubos sem cloreto de polivinila para minimizar o potencial de extração de ftalatos e adsorção do medicamento no tubo; usualmente é utilizado como infusão contínua, embora a infusão intermitente de 4 horas a cada 12 horas também possa ser realizada; o método de administração geralmente é ditado por diretrizes institucionais (BERINGER, 2018).

O TAC apresenta baixo índice terapêutico (5 a 20 ng/mL) e grande variação interindividual. Concentrações subterapêuticas estão associadas a um risco aumentado de rejeição do enxerto ou DECH, e concentrações acima da faixa terapêutica estão associadas ao risco aumentado de infecções e efeitos tóxicos. Além disso, as concentrações sanguíneas-alvo de TAC variam e devem ser ajustadas conforme perfil de rejeição do órgão transplantado, fase do transplante e o protocolo de imunossupressão específico do centro transplantador. Ademais, os níveis séricos devem ser monitorados e estudos tem investigado a relação entre coletas pontuais (C0) versus a realização da de área sobre a curva (ASC) e os índices de rejeição e toxicidade.

Na literatura é reportada que fatores intrínsecos do paciente e interações com outros medicamentos, como por exemplo, a eritromicina, claritromicina, fluconazol, cetoconazol, itraconazol, nifedipina e dialetizem podem influenciar o nível sérico (SUMI *et al.*, 2009), sendo muito importante para terapêutica estar atento a esses fatores visando a manutenção do nível sérico adequado.

Os efeitos adversos mais comuns incluem nefrotoxicidade, diabetes, neurotoxicidade (cefaleia, tremor, parestesia e convulsão), hipertrigliceridemia e hipertensão. Outros efeitos adversos incluem hipercalcemia, náusea, diarreia, hipertrofia miocárdica, alopecia, infecções oportunistas e malignidades (LEATHER *et al.*, 2006), além disto a formulação injetável contém óleo de rícino, que pode causar reações anafiláticas (BERINGER, 2018).

O TAC é um composto lipofílico cuja absorção é limitada pela taxa de dissolução. Ao contrário da CsA, a absorção do TAC não depende da presença de sais biliares, mas pode ser prejudicada pela motilidade intestinal (BEKERSKY; DRESSLER; MEKKI, 2001) e aumentada pela diarreia (LEMAHIEU *et al.*, 2005). Os alimentos, especialmente aqueles com alto teor de gordura, também diminuem a taxa e a extensão da absorção do TAC. Quando o TAC é administrado com as refeições ou logo após as refeições, o $t_{máx}$ aumenta de cinco a sete vezes enquanto a $C_{máx}$ e a ASC diminuem de 39% a 77% e de 27% a 37%, respectivamente. Logo, para minimizar a variabilidade da absorção, o TAC deve ser administrado com o estômago vazio ou, pelo menos, uma hora antes das refeições ou de duas a três horas após as refeições, para conseguir uma máxima absorção do medicamento (BERINGER, 2018). Nesse contexto, em pacientes adultos, geralmente, o TAC apresenta rápida absorção após administração oral, alcançando $C_{máx}$ em cerca de uma a duas horas, embora em alguns pacientes seja mais lenta ou incompleta (ANDREU *et al.*, 2015). Ainda, é importante mencionar que o tempo de meia vida é de aproximadamente 12 horas, mas pode variar de 3,5 a 40,5 horas (WALLEMACQ; VERBEECK, 2001). Devido ao seu metabolismo pré-sistêmico na parede intestinal, estudos demonstram que as enzimas do citocromo P450, como a CYP3A4, e o efeito da glicoproteína P (P-gp) influenciam na sua biodisponibilidade, sendo considerada baixa, por volta de 22%, variando de 14 a 38 %. A metabolização pela família de enzimas do citocromo P450 (CYP3A) gera pelo menos 10 metabólitos, sendo que alguns destes possuem atividade. No estudo de Díaz-Molina e colaboradores (2012), foi apontado que o genótipo CYP3A5 está relacionado à variação de níveis séricos, e no trabalho de Birdwell e colaboradores (2015), os pacientes foram classificados conforme seus perfis genéticos em bons ou maus metabolizadores.

Além disso, os receptores de um transplante parcial de fígado diminuíram as necessidades de dosagem de TAC em comparação com os receptores de um transplante de fígado total. A razão exata é desconhecida, assim como falta clareza a respeito, no entanto, acredita-se que seja devido à capacidade metabólica reduzida devido ao tamanho menor do enxerto.

O TAC é um fármaco de extração média a baixa com uma alta distribuição nos eritrócitos (92 a 98%) e ligação às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e à α -

glicoproteína ácida, resultando numa baixa concentração plasmática livre que limita sua depuração no sangue. A depuração diminui progressivamente à medida que a função hepática diminui. Seus valores de volume de distribuição ($VD=1,0$ a $2,0L/kg$) e clearance ($CL=0,03$ a $0,09 L/kg/h$) são mais baixos no sangue quando comparados aos valores no plasma; VD de cerca de $30 L/kg$ e CL de $0,6$ a $5,4L/Kg/h$, explicando porque os métodos de MTF baseiam-se em coleta de sangue total (WOILLARD *et al.*, 2018). Já a P-gp é uma proteína da família de transportadores ABC, codificada pelo transportador ABCB1, que atua no efluxo de medicamentos e que confere resistência a fármacos, interferindo na distribuição do TAC por todo o corpo e propiciando sua excreção na bile e urina (OP DEN BUIJSCH *et al.*, 2007).

Informações ainda são limitadas em paciente pediátricos, embora a taxa de absorção não pareça divergir muito, contudo a depuração do TAC é maior em crianças em comparação com os adultos. O VD em crianças costuma ser de cerca de $2,6 L/kg$, aproximadamente duas vezes a mais que o valor em adultos. O clearance fica em torno de $0,14 L/Kg/h$, e o tempo de meia vida não parece alterar, embora doses orais em crianças geralmente precisem ser duas vezes a mais que a de adultos para alcançar concentrações sanguíneas similares, demonstrando serem necessários mais estudos nesta população (WALLEMACQ; VERBEECK, 2001). Como o TAC é altamente solúvel em lipídios, quase completamente metabolizado, tem um grande volume de distribuição, é extensivamente ligado a proteínas e se divide no sangue, ele não é removido por hemodiálise ou hemofiltração contínua (BERINGER, 2018).

A SBTMO estabelece as diretrizes para a profilaxia da DECH no TCTH e indica a utilização de um inibidor de calcineurina (Csa ou o TAC) em associação com outros imunossupressores. O TAC é a primeira escolha no TCTH haploidêntico e em alguns casos de transplantes de doadores não aparentados, geralmente na dose inicial de cerca de $0.03/mg/Kg$. A maioria dos pacientes inicia utilizando a formulação endovenosa e depois é convertido para esquema oral, quando há condições clínicas, sendo necessário monitoramento para adequar o nível terapêutico. O primeiro nível sérico deve ser solicitado cerca de 2 dias após a primeira dose ou a cada ajuste de dose em uma frequência maior nas primeiras semanas pós-transplante e após deve-se realizar, pelo menos, uma coleta semanalmente, e a dosagem ajustada para manter os níveis entre $5-10 ng/mL$. O TAC será descontinuado em torno do $D+180$, ou pode ser mantido se DECH ainda estiver presente (CHEUNG *et al.*, 2020).

2.7 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

A farmacocinética é uma importante ferramenta utilizada na condução de pesquisas básicas e aplicadas, e é um componente essencial do desenvolvimento de fármacos. Além disso, a farmacocinética pode auxiliar na prescrição e avaliação da terapia medicamentosa. O volume de distribuição do fármaco e a depuração de eliminação são os parâmetros farmacocinéticos básicos que governam a disposição de uma dose de fármaco absorvida. Esses dois parâmetros também determinam a meia-vida de eliminação de um fármaco (ATKINSON, 2012).

O uso do MTF envolve uma abordagem combinada, abrangendo técnicas e análises farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. A justificativa para medir as concentrações de fármacos é que as relações concentração-resposta são, muitas vezes, menos variáveis do que as relações dose-resposta. Isso ocorre porque as doses dos medicamentos estão sujeitas a variações individuais na absorção, distribuição e eliminação dos medicamentos. Patologias como insuficiência renal ou hepática e outras condições como obesidade, idade e fatores genéticos podem alterar esses parâmetros e devem ser considerados para a individualização de regimes de dosagem (DIPIRO et al, 2005).

Alguns medicamentos não se prestam ao monitoramento farmacocinético clínico porque suas concentrações não se correlacionam bem com a resposta farmacológica ou possuem parâmetros clínicos muito mais fáceis de medir e com boa correlação clínica, como por exemplo os agentes anti-hipertensivos que podem ter sua efetividade clínica monitorada por meio da verificação da pressão sanguínea (DIPIRO *et al.*, 2005).

O objetivo do MTF é otimizar o emprego de fármacos, especialmente aqueles de estreita faixa terapêutica, evitando ou detectando precocemente a ocorrência de níveis tóxicos ou subterapêuticos. O uso apropriado do MTF é mais do que uma simples medida da concentração de fármaco no sangue e sua comparação com alvo; ele desempenha um papel importante nos desfechos do tratamento farmacológico, permitindo uma utilização dos medicamentos de uma maneira mais segura e eficaz com a individualização de doses (LANCIA; JACQZ-AIGRAIN; ZHAO, 2015).

A maioria dos centros de transplante utiliza, na sua rotina de MTF do TAC, valores de coleta de C_0 , nos quais as concentrações sanguíneas são avaliadas a partir de amostras de sangue total, coletadas imediatamente antes da próxima dose, em concentrações de vale. Contudo, é consenso que ASC é considerada a metodologia mais adequada para relacionar os parâmetros de exposição PK com os efeitos clínicos do TAC, mas devido às múltiplas coletas necessárias, impactando em gastos, disponibilidade de funcionários, organização logística de vários setores

e o desconforto do paciente, acabam por inviabilizar sua utilização na prática clínica (BRUNET *et al.*, 2019).

Para maximizar a confiabilidade dos resultados de nível sérico a partir de C_0 , recomenda-se uma série de cuidados durante as coletas. Devido à meia-vida de eliminação variável, deve-se esperar cerca de dois dias após iniciar ou alterar a terapia para verificar as concentrações sanguíneas a fim de garantir condições de estado estacionário. Outro ponto importante antes de considerar valores séricos alterados é se assegurar de que a coleta foi realizada no momento apropriado em relação à última dose tomada. Concentrações coletadas muito cedo ou muito tarde podem não representar as concentrações mínimas. Outro aspecto é verificar, nos casos de administração endovenosa, se a amostra não foi coletada do acesso que estava infundindo o TAC, para não ocorrer contaminação na amostra. Já durante o MTF no período pós-alta, com a utilização da imunossupressão no contexto domiciliar, é preciso avaliar a adesão do paciente ao tratamento, bem como considerar se o paciente está tomando algum medicamento ou alimento que possa interagir com o TAC (BERINGER, 2018), bem como monitorar a resposta do paciente e os objetivos clínicos desejados (BONATE, 2013).

Em 2017, o Comitê Científico de Fármacos Imunossupressores pertencentes à Associação Internacional de Monitoramento Terapêutico de Fármacos e Toxicidades Clínicas (IATDMCT) realizaram a atualização do consenso do MTF do TAC, considerando os avanços mais relevantes de farmacocinética, farmacogenética, farmacodinâmica e marcadores imunológicos no intuito de fornecer recomendações sobre exposição do fármaco, auxiliando os profissionais no uso do MTF do TAC na prática clínica (BRUNET *et al.*, 2019). No consenso entre os estudiosos, é reafirmado a ASC como a melhor opção de MTF e sinalizam que seria importante sua realização, pelo menos, logo após o transplante e no momento da redução da imunossupressão em algumas populações especiais e em situações clínicas bem específicas. Relatam também que mais estudos são necessários para avaliar a influência de polimorfismos genéticos no ajuste de dose do TAC e na incidência de rejeição. Ademais, afirmam que a utilização de estimadores bayesianos baseados em modelos popPK mostram melhor alcance de metas terapêuticas com níveis séricos adequados em comparação ao MTF padrão (BRUNET *et al.*, 2019).

2.7.1 Modelo farmacocinético populacional

A modelagem farmacocinética populacional (popPK) constitui uma importante área da farmacocinética. Um modelo popPK é desenvolvido para ajudar a resolver um problema. A identificação e elucidação deste problema fazem parte de etapas preliminares essenciais para o processo de modelagem. O estabelecimento da adequação do modelo requer que o problema e o uso pretendido do modelo sejam claramente definidos (MOULD; UPTON, 2012).

A modelagem popPK consiste na elaboração de modelos matemáticos para descrever e quantificar o comportamento de fármacos nos indivíduos. O desenvolvimento de um modelo farmacocinético de sucesso permite sumarizar uma quantidade grande de dados em poucos valores que descrevem todo o conjunto de dados (MILLER, 2012). O principal propósito é identificar tendências centrais, incertezas e variabilidades dos parâmetros farmacocinéticos e a influência de covariáveis de modo que, se tais alterações estiverem associadas a mudanças clinicamente significativas do nível sérico, a dosagem possa ser adequadamente modificada (BONATE, 2013).

Na análise popPK, dados esparsos (uma ou algumas concentrações em um intervalo de dosagem) ou intensivos (múltiplas concentrações ao longo de um intervalo de dosagem) são coletados de um grupo de indivíduos para estimar os parâmetros farmacocinéticos. Nesse sentido, são consideradas a variabilidade entre indivíduos (BSV), a variabilidade entre ocasiões (BOV) e a variabilidade inexplicável (RUV) dentro da população (MOULD; UPTON, 2013). Parte-se do princípio de que os perfis de concentração-tempo de cada sujeito podem ser descritos através de um modelo matemático.

A construção de um modelo popPK envolve várias etapas, como definir um modelo base, definir o número de compartimentos e incluir as especificações de variações interindividuais, ou de efeitos residuais, e as covariáveis estruturais. Já o número de compartimentos é definido conforme a necessidade para descrever o comportamento do fármaco no corpo. Existem modelos de um, dois e múltiplos compartimentos. Os compartimentos podem representar um grupo de tecidos ou fluidos semelhantes (DIPIRO *et al.*, 2005).

Nesse aspecto, estabelecer relacionamentos de covariáveis relevantes para um fármaco é um dos principais objetivos dentro da modelagem populacional. As covariáveis procuram explicar a variabilidade de parâmetros, facilitando a tomada de decisão no ajuste de dose. Logo, quando se consegue no início do estudo identificar as covariáveis, é recomendável que esses parâmetros já sejam incluídos no modelo (WÄHLBY *et al.*, 2004). Já as covariáveis podem ser classificadas de duas maneiras. Em uma das classificações, são subdivididas quanto a fatores

intrínsecos ou extrínsecos, já em outra, subdividem-se em covariáveis contínuas (ex: peso, idade, função renal) e categóricas (sexo, raça, faixa de IMC). A seleção das covariáveis a serem avaliadas nos modelos está relacionada a terem plausibilidade biológica e relevância clínica, serem extrapoladas de forma sensata e possuírem plausibilidade estatística (VEROTTA, 2012).

O modelo deve ser testado para avaliar sua robustez e parcimônia (ANDREWS *et al.*, 2015). A avaliação do modelo deve ser feita de maneira consistente com a aplicação pretendida. A qualidade do ajuste do modelo pode ser verificada por um exame cuidadoso dos diagnósticos dos gráficos em relação às variáveis dependentes previstas (PDV) versus as observadas (ODV); resíduos versus PDV; resíduos ponderados versus PDV; resíduos ponderados versus tempo e resíduos ponderados versus covariáveis.

Quanto à confiabilidade do modelo, é desejado que a incerteza dos parâmetros seja pequena e mostre que outras abordagens para estimar os parâmetros do modelo produzem estimativas semelhantes. A reestimação do modelo pode ser feita usando técnicas não paramétricas, como *jackknife* e *bootstrapping*, ou o método de verossimilhança de perfil. A estabilidade do modelo para determinar se as covariáveis no modelo são aquelas que devem ser mantidas no modelo pode ser feita por *bootstrapping* (ETTE; WILLIAMS; LANE, 2004).

Quando os modelos popPK são desenvolvidos para fins preditivos, suposições muito mais fortes são feitas sobre a relação com a população da qual os dados foram coletados. Estamos estimando a correspondência de comportamentos fora do intervalo sobre o qual temos evidências empíricas reais. A validação do modelo resulta na confiança de que o modelo não possui deficiências que resultarão em não ser aplicável para o uso pretendido. Segundo o FDA, a validação pode ser definida como a avaliação da previsibilidade e do desempenho dos parâmetros estimados no modelo desenvolvido, usando um conjunto de dados não utilizado para construção de modelo.

A validação externa aborda a questão mais ampla da generalização do modelo e a validação interna inclui *data-splitting* e técnicas de reamostragem (validação cruzada e *bootstrapping*). No *data-splitting*, é como se os dados fossem divididos em conjuntos de treinamento e de teste. Inicialmente se ajusta o modelo à primeira parte dos dados (treinamento) e avalia-se seu desempenho preditivo no segundo conjunto de dados (teste). A validação cruzada é uma repetição do *data-splitting* e possui alguns benefícios quando o tamanho do banco de dados de desenvolvimento do modelo é grande, reduzindo a variabilidade por não depender de uma única divisão de amostra (ETTE *et al.*, 2003). No *bootstrapping*, a reamostragem tem a vantagem de, assim como a validação cruzada, usar todo o conjunto de dados para o desenvolvimento do modelo. Como o tamanho da amostra é limitado em alguns ambientes,

como na população pediátrica, na qual preocupações éticas e médicas impedem o recrutamento para estudos, o *bootstrapping* pode ser especialmente útil para avaliar o desempenho de um modelo populacional se não houver um conjunto de dados de teste.

O modelo final popPK pode estar integrado a um programa de previsão bayesiana para fornecer previsões de dose individualizadas. A previsão bayesiana facilita os processos de MTF e elimina necessidade de amostras de sangue em tempos específicos, sem que condições de estado estacionário sejam necessárias, além de propiciar a redução do número de coletas e ajustes de dose para atingir a exposição alvo (KIRUBAKARAN *et al.*, 2020). Segundo BONATE (2011), para um modelo populacional ser utilizado na prática clínica, ele deve preencher uma série de requisitos como ser capaz de caracterizar os dados observados e incluir as características mais importantes dos dados; realizar previsões precisas; aumentar a compreensão do sistema; ser realmente utilizado; ser logicamente consistente e plausível; ser validado por observações empíricas; possuir nível adequado de precisão e detalhes; ser tão simples quanto possível; ser avaliado no que se pretende utilizar; ser eficaz como uma ferramenta a ser reproduzida; ermitir a extrapolação fora do intervalo de dados, entre outros.

2.7.2 Modelo populacional do tacrolimo

É frequente no MTF que ocorram erros de coleta, o que acarreta em desperdício de recursos, incômodo aos pacientes, e pode resultar também na interpretação errônea das concentrações e, conseqüentemente, recomendações de doses inadequadas. Nesse sentido, estudos relatam que menos de 60% das concentrações de TAC encontram-se no alvo (WOILLARD *et al.*, 2018). Dada a dificuldade de implementar com sucesso o ajuste das dosagens de TAC, uma abordagem populacional guiada por farmacocinética apresenta uma possível solução para aconselhamento de dosagem em pacientes transplantados, além do que, por ser um fármaco de alta variabilidade na sua farmacocinética, a individualização na dose é muito importante para o sucesso terapêutico. O modelo popPK não somente pode ser utilizado para um ajuste individual de dose, mas também para simular diversos cenários permitindo antecipar supostas exposições conforme a dose administrada em um tipo de paciente específico (WOILLARD *et al.*, 2018).

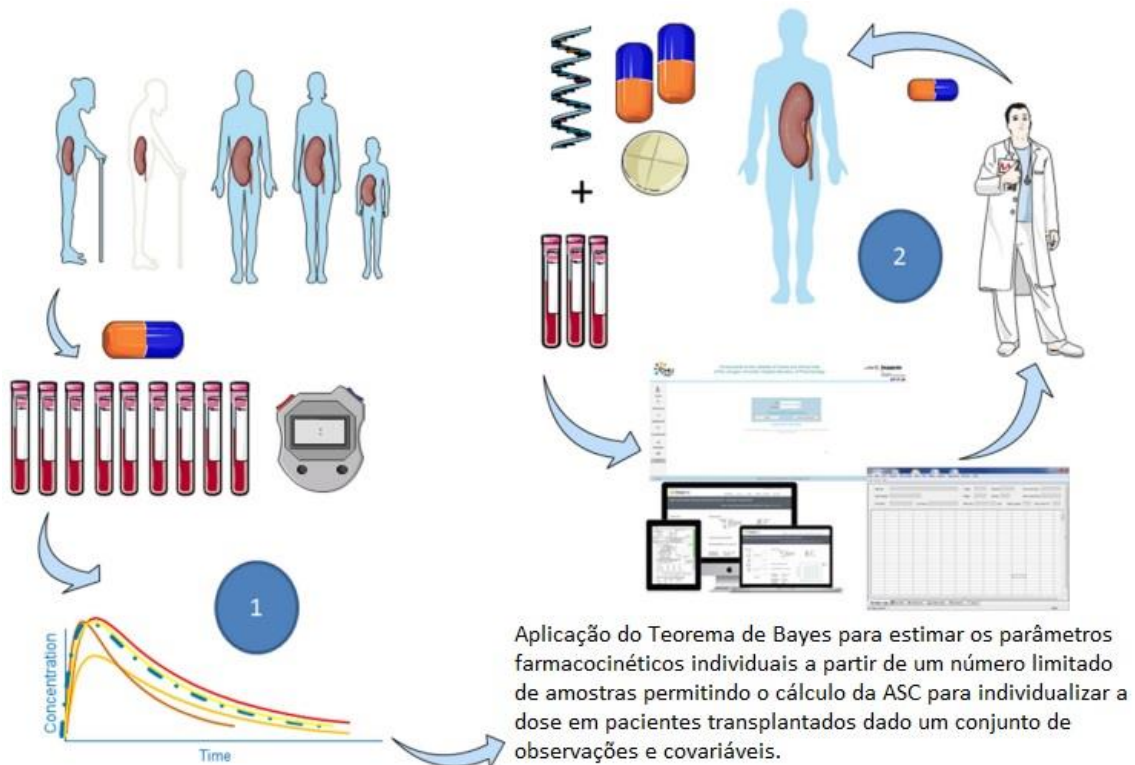
Na maioria dos centros transplantadores, o MTF é realizado utilizando valores de C_0 , embora sua correspondência com as medidas de ASC seja questionada e o ajuste de dose, muitas vezes, varia conforme a experiência do médico. Contudo, a aplicação de um modelo popPK do

TAC permite que, mesmo com um número reduzido de coletas, sejam feitas estimativas de ASC mais acuradas (LANCIA; JACQZ-AIGRAIN; ZHAO, 2015).

Ademais, um dos primeiros algoritmos de dose do TAC foi criado por PASSEY e colaboradores (2011), utilizando uma combinação de informações genéticas e clínicas em pacientes adultos transplantados renais. Quase dez anos após, dados de vários estudos foram compilados na revisão sistemática de Kirubakaran e colaboradores (2020). Na revisão foram encontrados 69 modelos popPK do TAC, destes 42% foram conduzidos na Europa e 30% em países asiáticos. Mais da metade dos estudos (55%) eram em pacientes transplantados renais, seguido de 30% em transplantados hepáticos, apenas dois em transplantados cardíacos e de pulmão e um único em receptores de transplante de células hematopoiéticas. Ainda, destaca-se que o *software* de modelagem populacional mais utilizado foi o NONNEM® (81%), e quanto à farmacocinética, o TAC foi descrito usando o modelo de um compartimento em 54% dos estudos e o modelo de dois compartimentos em 43%, todos com eliminação de primeira ordem. Já os modelos populacionais de TAC que utilizam absorção de primeira ordem necessitam, muitas vezes, de múltiplas covariáveis para melhorar o ajuste dos dados (SAINT-MARCOUX *et al.*, 2013). Nesse contexto, as covariáveis mais comuns investigadas e utilizadas foram o peso corporal total/magro/ideal (84%), idade (81%), sexo (78%), dias pós-transplante (67%) e hematócrito (65%) (KIRUBAKARAN *et al.*, 2020). Alguns modelos também avaliam a influência da farmacogenética e o uso de corticoides (BROOKS *et al.*, 2016; WOILLARD *et al.*, 2018).

Importante destacar que o número de publicações neste tópico vem crescendo diariamente, proporcionando cada vez mais informações sobre os aspectos da modelagem e sua implementação na prática clínica para a otimização do MTF do TAC (Figura 6).

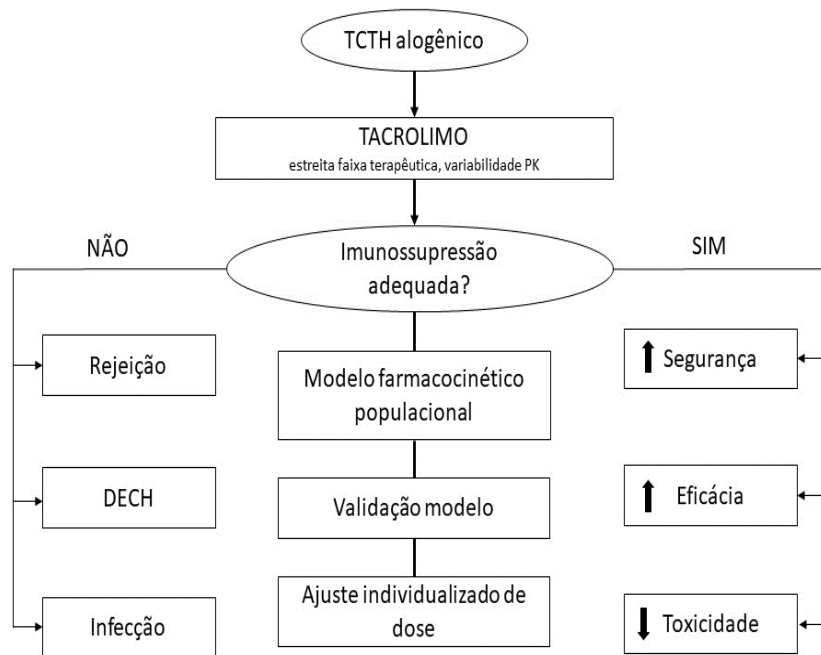
Figura 6 - Esquema geral do processo de desenvolvimento de um modelo farmacocinético populacional do tacrolimo



Fonte: Tradução livre de Woillard *et al.* (2011)

Além disso, um aspecto importante a ser considerado nos modelos populacionais é o tipo de formulação do medicamento utilizada e o método de quantificação. Na revisão de Kirubakaran e colaboradores (2020), 91% dos estudos utilizou a formulação oral de liberação imediata, sendo apenas quatro estudos com dados intravenosos, com a maioria de dados de concentrações de sangue total, embora um dos melhores sítios de análise seja a quantidade livre do plasma, pois, teoricamente, refletiria as concentrações intracelulares, embora seja difícil de quantificar (STIENSTRA *et al.*, 2016). No que concerne às análises das amostras de sangue total pelo método de Imunoensaio de Micropartículas Quimioluminescente (CMIA), estas se difundiram por apresentarem menor viés e imprecisão que os demais métodos e boa correspondência com resultados clínicos (BRUNET *et al.*, 2019).

3 MARCO CONCEITUAL



O tacrolimo no transplante de células tronco hematopoéticas é fundamental para uma imunossupressão adequada. Níveis fora da faixa terapêutica podem ocasionar rejeição, DECH (doença do enxerto versus hospedeiro) e aumentar a chance de infecções. A modelagem farmacocinética populacional, a sua validação e a utilização na prática clínica aumentam as chances de doses adequadas, impactando na segurança, na eficácia e na redução da toxicidade.

4 JUSTIFICATIVA

Por meio desta tese, foi possível a coleta de informações importantes para a introdução de uma metodologia de monitoramento inédita no Brasil para os imunossupressores em pacientes pós-transplante, em especial no que se refere à aplicação no HCPA. Essa constitui uma iniciativa piloto de emprego da farmacocinética clínica populacional como ferramenta para melhorar o perfil de segurança de um dos principais imunossupressores, o TAC, iniciativa que poderá ser aplicada para outras classes terapêuticas que apresentem necessidade de monitoramento terapêutico por razões de segurança ou eficácia.

Considerando que o HCPA é um dos maiores centros transplantadores de medula óssea do Brasil, este trabalho tem suma importância para melhoria dos desfechos de eficácia e segurança nos transplantes a serem realizados. Considerando que a rejeição, a DECH e as infecções são as principais causas de morbimortalidade em transplantes e que estes apresentam elevado custo de tratamento em caso de avanço da doença, aumentando o tempo de internação ou ocasionando a reinternação por longos períodos, a imunossupressão adequada por meio de ajustes de dose individualizados é uma ferramenta muito importante.

No âmbito da divulgação dos resultados, este trabalho gerou duas publicações científicas: uma relativa à revisão da literatura dos modelos populacionais do tacrolimo existentes na população de pacientes transplantados de medula óssea e um referente ao estabelecimento do primeiro modelo populacional do TAC no transplante de medula óssea na população latino-americana.

5 OBJETIVOS

5.2 OBJETIVO GERAL

Otimizar a utilização do tacrolimo em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea de um hospital universitário do Rio Grande do Sul, por meio da estratégia de modelagem farmacocinética populacional

5.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos elencados são:

1. realizar a revisão dos modelos farmacocinéticos populacionais do tacrolimo em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea;
2. determinar dos parâmetros farmacocinéticos dos pacientes investigados com base nos dados de concentração de vale e dose administrada;
3. verificar o percentual de pacientes que estão dentro dos limites estabelecidos para a janela terapêutica definida no centro de transplantes.

6 QUESTÕES ÉTICAS

Este projeto segue a resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob número CAAE 16958619500005327.

Os sujeitos da pesquisa não foram submetidos a constrangimento decorrente das atividades desenvolvidas durante esta tese, sendo utilizado o termo para o aproveitamento de dados de prontuários e dados institucionais conforme a Lei Geral de Proteção de Dados (Lei nº 13.709/2018) vigente na época da aprovação e coleta de dados do projeto.

Os participantes declaram não possuir conflitos de interesses e que não houve custos ou financiamento para a realização do projeto.

REFERÊNCIAS

- ABBAS A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. 9. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2008.
- ALLISON, T.L. Immunosuppressive Therapy in Transplantation. *Nurs Clin North Am*. 2016 Mar;51(1):107-20. doi: 10.1016/j.cnur.2015.10.008. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26897428.
- ANDREU F. *et al.* Development of a population PK model of tacrolimus for adaptive dosage control in stable kidney transplant patients. *Ther Drug Monit*. 2015 Apr; 37(2):246-55. doi: 10.1097/FTD.0000000000000134. PMID: 25254416.
- ANDREWS L.M. *et al.* Dosing algorithms for initiation of immunosuppressive drugs in solid organ transplant recipients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 Jun;11(6):921-36. doi: 10.1517/17425255.2015.1033397. Epub 2015 april 15. PMID: 25865963.
- _____. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 Dec;13(12):1225-1236. doi: 10.1080/17425255.2017.1395413. Acesso em: 30 out. PMID: 29084469.
- ATKINSON A.J., Chapter 2 - Clinical pharmacokinetics. Editor(s): Atkinson AJ, Huang SM, Lertora JLL, Markey SP. *Principles of Clinical Pharmacology* (Third Edition), Academic Press is an Imprint of Elsevier 2012, Pages 13-26.
- ATKINSON A.J., Chapter 12 - Methods of Analysis of Drugs and Drug Metabolites. Editor(s): Atkinson AJ, Huang SM, Lertora JLL, Markey SP. *Principles of Clinical Pharmacology* (Third Edition), Academic Press is an Imprint of Elsevier 2012, Page 187.
- BATCHELOR H.K., MARRIOTT J.F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Mar;79(3):395-404. doi: 10.1111/bcp.12267. PMID: 25855821; PMCID: PMC4345950.
- BEKERSKY I.; DRESSLER D.; MEKKI Q. Effect of time of meal consumption on bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose. *J Clin Pharmacol*. 2001 Mar;41(3):289-97. doi: 10.1177/00912700122010104. PMID: 11269569.
- BERINGER P. *Winter's Basic Clinical Pharmacokinetics*. 6th ed. Ed Wolters Kluwer, 2018. ISBN/ISSN:9781496346421
- BIRDWELL K.A. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jul;98(1):19-24. doi: 10.1002/cpt.113. Epub 2015 Jun 3. PMID: 25801146; PMCID: PMC4481158.
- BISSON M.P. *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. 3. ed. São Paulo: Ed. Manole, 2016.
- BONATE P.L. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*. 2a editioned. Ed. Springer New York, 2011. ISBN 978-1-4419-9484-4. DOI <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9485-1>
- BÖTTIGER Y. *et al.* Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Sep;48(3):445-8. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00007.x. PMID: 10510159; PMCID: PMC2014338.

BRAGA, Jordana. *Impacto do loco HLA-DPB1* em pacientes consanguíneos submetidos a transplantes de Células Troncos Hematopoiéticas*. Dissertação de mestrado em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo. São Paulo: 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gov.br, 2023. *Sistema Nacional de Transplantes*. Disponível em: <http://www.gov.br/transplantes> e Doação de Órgãos Ministério da Saúde (www.gov.br). Acesso em: 8 Abr. 2023.

BROOKS E. *et al.* Population Pharmacokinetic Modelling and Bayesian Estimation of Tacrolimus Exposure: Is this Clinically Useful for Dosage Prediction Yet? *Clin Pharmacokinet*. 2016 Nov;55(11):1295-1335. doi: 10.1007/s40262-016-0396-1. PMID: 27138787.

BRUNET M. *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019 Jun;41(3):261-307. doi: 10.1097/FTD.0000000000000640. PMID: 31045868.

CHEUNG J. *et al.* Efficacy, Safety, and Practicality of Tacrolimus Monitoring after Bone Marrow Transplant: Assessment of a Change in Practice. *Can J Hosp Pharm*. 2020 Jan-Feb;73(1):37-44. Epub 2020 Feb 1. PMID: 32109959; PMCID: PMC7023932.

DÍAZ-MOLINA B. *et al.* Effect of CYP3A5, CYP3A4, and ABCB1 genotypes as determinants of tacrolimus dose and clinical outcomes after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2012, Nov;44(9):2635-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.09.062. PMID: 23146479.

DIPIRO J.T. *et al.* Concepts in clinical pharmacokinetics. 4th ed. Ed. *American Society of Health-System Pharmacists* (2005). ISBN 1-58528-124-7 1

DUNCAN N.; CRADDOCK C. Optimizing the use of cyclosporin in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Aug;38(3):169-74. doi: 10.1038/sj.bmt.1705404. Epub 2006 Jun 5. PMID: 16751787.

EKBERG H. *et al.* ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2562-75. doi: 10.1056/NEJMoa067411. PMID: 18094377.

ETTE E.I.; WILLIAMS P.J.; LANE J.R. Population pharmacokinetics III: design, analysis, and application of population pharmacokinetic Studies. *Ann Pharmacother*. 2004 Dec;38(12):2136-44. doi: 10.1345/aph.1E260. Epub 2004 Oct 26. PMID: 15507495.

_____ *et al.* Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling. *J Clin Pharmacol*. 2003 Jun;43(6):610-23. PMID: 12817524.

FARIA B.A. *et al.* Ação dos linfócitos T regulatórios em transplantes. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*; v. 30, n. 4. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000400015>

FERRARA J.L. *et al.* Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009 May 2;373(9674):1550-61. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19282026; PMCID: PMC2735047.

GARCIA S.C. *et al.* Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, n. 6, p. 393-401, 2004. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000600007>

GRIMM M. *et al.* Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in

heart transplant recipients--a large European trial. *Am J Transplant*. 2006 Jun;6(6):1387-97. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01300.X. PMID: 16686762.

GUERRA S.K.S.; DA NÓBREGA I.M.F., RANDAU K.P. Transplante renal no Brasil: panorama farmacêutico. *Research, Society and Development*, 2022, v. 11, n. 5. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i5.28427>.

JACOBSON D.A.; VOGELSANG G.B. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Sep 4;2:35. doi: 10.1186/1750-1172-2-35. PMID: 17784964; PMCID: PMC2018687.

KANEKO K. *et al.* Dendritic cells genetically engineered to express IL-4 exhibit enhanced IL-12p70 production in response to CD40 ligation and accelerate organ allograft rejection. *Gene Ther*. 2003 Jan;10(2):143-52. doi: 10.1038/sj.gt.3301872. PMID: 12571643.

KANG J.S.; LEE M.H. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009 Mar;24(1):1-10. doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1. PMID: 19270474; PMCID: PMC2687654.

KANT S.; KRONBICHLER A.; GEETHA D. Principles of Immunosuppression in the Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022 Sep;80(3):393-405. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.12.011. Epub 2022 Apr 16. Erratum in: *Am J Kidney Dis*. 2023 Jan;81(1):125. PMID: 35440396.

KHAN, Manzoor M. *Immunopharmacology*. ebook. 2.ed. Springer, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-30273-7>

KIRUBAKARAN R. *et al.* Population Pharmacokinetic Models of Tacrolimus in Adult Transplant Recipients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Nov;59(11):1357-1392. doi: 10.1007/s40262-020-00922-x. PMID: 32783100.

KOBASHIGAWA J.A. *et al.* Study Investigators. Tacrolimus with mycophenolatemofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant*. 2006;6(6):1377-86.

KOSTER R.A. *et al.* Fast LC-MS/MS analysis of tacrolimus, sirolimus, everolimus and cyclosporin A in dried blood spots and the influence of the hematocrit and immunosuppressant concentration on recovery. *Talanta*. 2013 Oct 15;115:47-54. doi: 10.1016/j.talanta.2013.04.027. Epub 2013 Apr 19. PMID: 24054560.

LANCIA P.; JACQZ-AIGRAIN E.; ZHAO W. Choosing the right dose of tacrolimus. *Arch Dis Child*. 2015 Apr;100(4):406-13. doi: 10.1136/archdischild-2013-305888. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25416736.

LEATHER H. *et al.* Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Mar;12(3):325-34. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.10.022. PMID: 16503502.

LÉGER C S.; NEVILL T J. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. *Canadian Medical Association Journal*, 2004 Mai;170(10):, 1569-1577. doi: 10.1503/cmaj.1011625. PMID: 15136552.

LEMAHIEU W. *et al.* Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea. *Am J Transplant*. 2005 Jun;5(6):1383-91. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00844.x. PMID: 15888045.

- MARTINEZ O.M.; ROSEN H.R. Basic concepts in transplant immunology. *Liver Transpl.* 2005 Apr;11(4):370-81. doi: 10.1002/lt.20406. PMID: 15776458.
- MCCUNE J.S.; BEMER M.J. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenomics of Immunosuppressants in Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation: Part I. *Clin Pharmacokinet.* 2016 May;55(5):525-50. doi: 10.1007/s40262-015-0339-2. PMID: 26563168; PMCID: PMC4824666.
- MENEGHINI M.; BESTARD O.; GRINYO J.M. Immunosuppressive drugs modes of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2021 Oct-Dec;54-55:101757. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101757. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34874841.
- MILLER R. Chapter 10 - Population Pharmacokinetics, Editor(s): ATKINSON A.J. *et al.* Principles of Clinical Pharmacology (Third Edition), *Academic Press is an Imprint of Elsevier* 2012, Pages 13-26.
- MOHAMMADPOUR N. *et al.* A review on therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. *Iran J Basic Med Sci.* 2011 Nov;14(6):485-98. PMID: 23493821; PMCID: PMC3586862.
- MORENO D.F.; CID J. Enfermedad del injerto contra el receptor. *Med Clin (Barc).* 2019 Jan 4;152(1):22-28. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2018.07.012. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30309668.
- MOULD D.R.; UPTON R.N. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2012 Sep 26;1(9):e6. doi: 10.1038/psp.2012.4. PMID: 23835886; PMCID: PMC3606044.
- NUCCI, M; MAIOLINO A. Infecções em transplante de medula óssea. *Medicina, Ribeirão Preto.* 2000 Jul./Set. 33:278-293.
- _____; _____. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013 Apr 17;2(4):e38. doi: 10.1038/psp.2013.14. PMID: 23887688; PMCID: PMC3636497.
- OCHOA J., PARAMESH, A.S. Simulation in Transplant Surgery. (2019). In: STEFANIDIS, D.; KORNDORFFER Jr. J.; SWEET, R. (eds) Comprehensive Healthcare Simulation: Surgery and Surgical Subspecialties. *Comprehensive Healthcare Simulation.* Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-98276-2_27
- OP DEN BUIJSCH R.A. *et al.* Tacrolimus pharmacokinetics and pharmacogenetics: influence of adenosine triphosphate-binding cassette B1 (ABCB1) and cytochrome (CYP) 3A polymorphisms. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007 Aug;21(4):427-35. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00504.x. PMID: 17635182.
- PASSEY C. *et al.* Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Dec;72(6):948-57. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04039.x. PMID: 21671989; PMCID: PMC3244642.
- PICARD N. *et al.* Pharmacogenetic Biomarkers Predictive of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immunosuppressive Drugs. *Ther Drug Monit.* 2016 Apr;38 Suppl 1:S57-69. doi: 10.1097/FTD.0000000000000255. PMID: 26469711.
- PRISMA. Epidemiol. Serv. Saúde. *Principais itens para relatar em revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação.* 2015 Jun.; 24(2): 335-342. Disponível em:

http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000200017&lng=pt. Acesso em: 23 maio 2023.

QUEIROZ O.V. *et al.* A construção da Base Nacional de Dados em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: relacionamento dos registros de óbitos pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (Apac/SIA/SUS) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) - Brasil, 2000-2004. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 18, n. 2, p. 107-120, 2009.

SAINT-MARCOUX F. *et al.* Lessons from routine dose adjustment of tacrolimus in renal transplant patients based on global exposure. *Ther Drug Monit.* 2013 Jun;35(3):322-7. doi: 10.1097/FTD.0b013e318285e779. PMID: 23666572.

SIMIONE *et al.* Current use and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: Brazilian summary slides (2022). *JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY*, 3(2), 171. <https://doi.org/10.46765/2675-374X.2022v3n2p171>

SOUZA JÚNIOR E.V. *et al.* Transplante Renal: Epidemiologia e Gastos Públicos Hospitalares. *Rev enferm UFPE online*, v.13, n.4, p.1046- 51, abr., 2019.

STIENSTRA N.A. *et al.* Development of a Simple and Rapid Method to Measure the Free Fraction of Tacrolimus in Plasma Using Ultrafiltration and LC-MS/MS. *Ther Drug Monit.* 2016 Dec;38(6):722-727. doi: 10.1097/FTD.0000000000000351. PMID: 27805928.

SUMI M. *et al.* Change in blood tacrolimus concentration by fluctuation of renal function in a bone marrow transplant patient. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2009 Jul-Sep;34(3-4):201-4. doi: 10.1007/BF03191174. PMID: 20166439.

TANAKA H. *et al.* Structure of FK506: A Novel Immunosuppressant Isolated from *Streptomyces*. *Journal of the American Chemical Society*, 1987, v. 109, n. 16, p. 5031–5033. doi: 10.1021/ja00250a050

VEROTTA D. Covariate Modeling in Population PK/PD Models: an Open Problem. *Adv Pharmacoepidem Drug Safety* S1:006. doi:10.4172/2167-1052.S1-006

WÄHLBY U. *et al.* Models for time-varying covariates in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Oct;58(4):367-77. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02170.x. PMID: 15373929; PMCID: PMC1884602.

WALLEMACQ P.E.; VERBEECK R.K. Comparative Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus in Paediatric and Adult Patients. *C Clin Pharmacokinet.* 2001;40(4):283-95. doi: 10.2165/00003088-200140040-00004. PMID: 11368293.

WOILLARD J.B. *et al.* Pharmacokinetic models to assist the prescriber in choosing the best tacrolimus dose. *Pharmacol Res.* 2018 Apr;130:316-321. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.016. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29452291.

ZEIGHAMI S. *et al.* Assessment of cyclosporine serum concentrations on the incidence of acute graft versus host disease post hematopoietic stem cell transplantation. *Iran J Pharm Res.* 2014 Winter;13(1):305-12. PMID: 24734085; PMCID: PMC3985243.

7 RESULTADOS

7.1 CAPÍTULO 1

Consistiu na revisão sistemática sobre a temática de modelagem farmacocinética populacional do tacrolimo em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea e gerou o artigo intitulado: “Population-pharmacokinetic model of tacrolimus in bone marrow transplantation patients: What did we learn about in two decade?”, formatado conforme regras da revista *Clinical Pharmacokinetic*.

7.2 CAPÍTULO 2

Consistiu na elaboração de um modelo farmacocinético populacional do tacrolimo na população pós-transplante imediato de um hospital público universitário de Porto Alegre. O artigo gerado foi formatado conforme regras da revista *Pharmaceutical Research*, intitulado: *Population- pharmacokinetic model of tacrolimus in Brazilian bone marrow transplantation patients: a tool for dosing regimen optimisation*

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A modelagem popPK é uma ferramenta promissora no MTF, embora poucos estudos em pacientes pós-TCTH foram realizados. Este estudo proporcionou a criação do primeiro modelo popPK do TAC nesse tipo de população na América Latina. O estudo proporcionou informações importantes sobre as características farmacocinéticas e fatores que impactam no ajuste de dose do TAC e será implementado na rotina de seguimento farmacoterapêutico do farmacêutico clínico da unidade de TCTH do HCPA, proporcionando a avaliação dessa nova ferramenta na prática clínica.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Devido às limitações da modelagem retrospectiva, como perspectivas futuras estão o aprimoramento do modelo popPK do TAC por meio da avaliação de uma coorte prospectiva, incluindo dados de administração via oral, bem como criar calculadora on-line do modelo final do tacrolimo em página da web e implementação na prática clínica.

O mesmo delineamento deve ser expandido a pacientes de transplantes sólidos, renal e cardíaco. Esses esforços visam à criação de uma Unidade de Farmacocinética Clínica (UFC) no HCPA. A UFC pode ser definida como uma unidade funcional estruturada, que tem como finalidade otimizar o tratamento farmacológico por meio da aplicação dos princípios e métodos de estudos farmacocinéticos (BISSON, 2016). A Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar (SEFH) recomenda que, no hospital, a UFC faça parte do serviço de farmácia e que seja dirigida por um farmacêutico com formação e experiência em farmacocinética clínica.

APÊNDICE A - PRODUÇÕES RELACIONADAS A FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL DURANTE O DOUTORADO

Como resultado da parceria entre laboratório PK/PD da UFRGS e o Serviço de Farmácia Clínica do HCPA, eu, como farmacêutica clínica da unidade de oncologia pediátrica, participei de dois projetos envolvendo os quimioterápicos bussulfano e metotrexato que geraram as seguintes publicações:

Artigo publicado na revista *Pharmaceutical Research*, intitulado: *Population Pharmacokinetic Model of Methotrexate in Brazilian Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia*.

Artigo finalizado a ser submetido à revista *Pharmaceutical Research*, intitulado: *Population-pharmacokinetic model of intravenous busulfan in Brazilian pediatric patients: a strategy for precise guiding dose*.



APÊNDICE B –PRISMA 2020 CHECKLIST

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	45
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	45
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	45-46
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	46
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	46
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	46
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	46
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	46
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	46
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each	46

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	46
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	-
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	-
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	46
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	-
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	-
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	-
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	-
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	46-47
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	46-47

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	49
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	49
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	49
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	-
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	-
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	50-51
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	50-51
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	50-51
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	50-51
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	52-54

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	52-54
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	52-54
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	52-54
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	-
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	-
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	-
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	-
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

Note: From Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

**APÊNDICE C – ADAPTED FROM REPORTING GUIDELINES FOR POPULATION
PHARMACOKINETIC ANALYSES**

	Item No	Recommendation	Page
Synopsis section			
Audience		all readers	
Focus area	1	Objectives and impact of analysis	60
Introduction section			
Audience		all readers	
Focus area	1	Objectives and motivation for the analysis	61-62
	2		
Data section			
Audience		technical readers	
Focus area	3	Data sources, relevant aspects of study design, description of data handling and issues	62-63
Methods section			
Audience		technical readers	
Focus area	4	Technical methods with focus on the most important aspects, balanced with other details to be included in Appendix	62-65
Results section			
Audience		technical readers	
Focus area	5	Final model description, diagnostics and qualification	66
	6	Model development table for key models, including structural models and covariate evaluations	65-66
	7	Reasoning for selection of key models at each stage of the model development process	65-69
	8	Form of the best selected model	68-69
	9	Final parameter estimates, including uncertainty (SE)	68-69
	10	Model performance/qualification	68-69
	11	Simulation or other model applications, e.g., impact of significant covariates on PK parameters, exposure and/ or dose selection	68-69
Discussion section			
Audience		all readers	69-72
Focus area	12	Results interpretation, physiologic and mechanistic context	
	13	Summary of principal findings, e.g., impact	

		of covarivates on pharmacokinetic	
14		Explanation of the relevance of modeling (technical) results, for example, description of the influence of covariates on exposure, safety and efficacy and, in turn, on dose selection or adjustments for specific patient subgroups	- 69-72
15		Interpretation of the results in the context of prior knowledge about the drug or other drugs within the same class of compounds	- 69-72
16		The robustness of the findings considering the assumptions and identified limitations of the data, model and method with discussion of caveats	69-72
Conclusions section			
Audience		all readers	72
Focus area	17	Impact of findings	

Note: Guideline recommended for pharmacokinetic model study, search in equator-network:enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (link: [Reporting guidelines | EQUATOR Network \(equator-network.org\)](https://equator-network.org)), adapted from article: Dykstra K, Mehrotra N, Tornøe CW, Kastrissios H, Patel B, Al-Huniti N, Jadhav P, Wang Y, Byon W. Reporting guidelines for population pharmacokinetic analyses. J Clin Pharmacol. 2015 Aug;55(8):875-87. doi: 10.1002/jcph.532. PMID: 26148467.