

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE
FARMÁCIA

**REVISÃO DE MODELOS FARMACOCINÉTICOS
POPULACIONAIS PARA CICLOSPORINA EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS**

GABRIEL OSORIO PORTO

PORTO ALEGRE, 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Gabriel Osorio Porto

**REVISÃO DE MODELOS FARMACOCINÉTICOS
POPULACIONAIS PARA CICLOSPORINA EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio grande do Sul
como requisito à obtenção do título de grau
de Farmacêutico.

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

Porto Alegre, 2023

“Somos como anões aos ombros de gigantes, pois podemos ver mais coisas do que eles e mais distantes, não devido à acuidade da nossa vista ou à altura do nosso corpo, mas porque somos mantidos e elevados pela estatura de gigantes.”

- Bernardo de Chartres

APRESENTAÇÃO

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi redigido sob a forma de artigo ao qual foi elaborado segundo as normas da revista *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, apresentadas em anexo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características da população.....	6
Tabela 2: Construção dos modelos PopPK para ciclosporina	8
Tabela 3: Características dos modelos.....	11

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	3
3. METODOLOGIA.....	4
3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	4
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO.....	4
3.3 COLETA DE DADOS.....	4
4. RESULTADOS.....	5
4.1 VISÃO GERAL.....	5
4.2 CONSTRUÇÃO DOS MODELOS.....	7
4.3 MODELO ESTRUTURAL.....	9
4.4 COVARIÁVEIS.....	14
5. CONCLUSÕES.....	16
6. REFERÊNCIAS.....	18
7. ANEXOS.....	20

1. INTRODUÇÃO

A ciclosporina (CsA) é um potente agente imunomodulador pertencente à classe dos inibidores da calcineurina, cujo alvo consiste em vias de sinalização intracelulares induzidas em consequência da ativação dos receptores de célula T (Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 13 ed. Porto Alegre: AMGH, 2019). CsA é atualmente um componente indispensável nos protocolos anti-rejeição de transplantes, usado no tratamento a longo prazo de receptores de órgãos transplantados e historicamente responsável pela redução da morbidade e da mortalidade da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (Tokui et al., 2004).

A CsA apresenta farmacocinética complexa, o que resulta em uma exposição ao fármaco difícil de ser prevista devido à grande variabilidade inter e intraindividual (Duncan & Craddock, 2006). A CsA é geralmente administrada por infusão intravenosa contínua no início do tratamento e por via oral após o transplante, geralmente duas vezes ao dia, quando os pacientes passam a tolerar a administração oral. A absorção oral da CsA é dificultada devido à natureza lipofílica da molécula, o que levou a elaboração de formulações de base oleosa e microemulsão, Sandimmun® e Sandimmune Neoral® respectivamente, que não são bioequivalentes e não podem ser usadas de modo intercambiável.

Não obstante, a absorção no intestino delgado apresenta alta variabilidade interindividual, podendo ser modulada por fatores como: ingestão de alimentos ricos em gorduras, ausência de bile em pacientes submetidos a transplante hepático, interações medicamentosas que podem aumentar ou diminuir o efeito de primeira passagem, diarreia e patologias do sistema digestório (Cooney et al., 1997). A idade também é um fator importante, visto que existem diferenças fisiológicas significativas entre o trato gastrointestinal de crianças e adultos que contribuem para um perfil de absorção diferente entre as populações. Por esta razão, muitos centros de transplante optaram pela utilização da forma intravenosa imediatamente após o transplante a fim de contornar os problemas relacionados à má absorção. (Cooney et al., 1997).

A metabolização da CsA se dá majoritariamente no fígado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP). O metabolismo hepático explica as interações medicamentosas causadas pelos fármacos indutores e inibidores da CYP, que levam à diminuição ou ao aumento das concentrações plasmáticas da CsA respectivamente

(Czaja, 2012). A eliminação da CsA geralmente é bifásica, com $t_{1/2}$ terminal de 5 a 18 horas e é menor em crianças, cerca de 20% do tempo de meia-vida de um adulto (Akhlaghi & Trull, 2002.). O intervalo decorrido para alcançar as concentrações sanguíneas máximas é de 1,5 a 2 horas, e refeições ricas e pobres em gordura consumidas 30 minutos após a administração diminuem a área sob a curva (ASC) em cerca de 13% e a concentração máxima em 33% (Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 13 ed. Porto Alegre: AMGH, 2019).

Entre os fármacos que possuem um ou mais critérios que indicam a necessidade de realizar o monitoramento terapêutico (MT) estão os imunossupressores. Em especial, para os imunossupressores de manutenção, que são utilizados por longos períodos de tempo após a realização do transplante, é indispensável manter níveis estáveis de concentração nos fluidos biológicos, evitando para o transplantado a perda do enxerto, no caso de baixas doses, ou a toxicidade, em altas doses, permitindo ajustes individuais. A necessidade de otimizar a terapia de imunossupressão, ao mesmo tempo em que se minimiza a toxicidade, levou à prática essencial do MT da CsA. O MT é indicado para fármacos com grande variabilidade interindividual e intraindividual, estreita janela terapêutica, com farmacocinética não-linear ou que apresentam muitos eventos adversos.

O monitoramento é iniciado pelo diagnóstico da doença e pela caracterização do estado de saúde do indivíduo, assim, uma dose padrão é administrada para alcançar as concentrações plasmáticas desejadas, no caso da CsA o alvo terapêutico é de 100 - 300 ng/mL. A partir desse momento o fármaco pode ser medido no plasma e interpretado com o auxílio de um modelo farmacocinético adequado para que haja o ajuste, manutenção ou suspensão da dose inicialmente escolhida. A metodologia mais empregada e adequada para 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. 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 (ASC0-12h) (GOODMAN & GILMAN. AS BASES FARMACOLÓGICAS DA TERAPÊUTICA. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019).

Os modelos farmacocinéticos populacionais mostram-se uma ferramenta importante capaz de estabelecer um esquema posológico ideal mesmo com dados escassos e considerar as fontes de variabilidades. Visto que se pode agrupar

indivíduos com tempos de coleta de amostras esparsos que são modelados de forma simultânea através de modelos não-linear de efeito misto, o que permite a estimativa dos parâmetros farmacocinéticos típicos da população. Somando-se a isso, há a possibilidade de identificar e quantificar os fatores que possam ser o motivo das variações inter e intraindividuais, chamadas de covariáveis, que podem ser as características demográficas do paciente (idade, peso, sexo), comorbidades, fatores genéticos, uso concomitante de medicamentos, entre outros. Essas covariáveis são usadas para descrever fontes previsíveis (efeitos fixos) de variabilidade e explicar parte da variabilidade global dos parâmetros na população, diminuindo assim a variabilidade imprevisível (efeitos aleatórios) (Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models, 2014).

2. OBJETIVO

Desenvolver uma revisão da literatura disponível para modelos farmacocinéticos populacionais para ciclosporina em pacientes pediátricos.

3. METODOLOGIA

3.1 Estratégia de Busca

Estudos com modelos PopPK para ciclosporina na pediatria foram procurados no banco de dados do PubMed que continham as seguintes palavras-chaves no título ou abstract: “ciclosporina”, “population pharmacokinetic”, “PopPK”, “pediatric/paediatric” e “children”.

3.2 Critérios de Inclusão/Exclusão

Os artigos da literatura que descreveram modelos PopPK de ciclosporina na pediatria foram incluídos. Estudos que atenderam aos seguintes critérios foram incluídos nesta revisão: (1) ciclosporina foi o fármaco pesquisado, sem limitações em relação à formulação; e (2) uma análise dos parâmetros farmacocinéticos foi realizada a partir de um modelo PopPK ou um modelo foi estabelecido. Os seguintes estudos foram excluídos: (1) revisões, estudos de caso, estudos in vitro; (2) publicações que não na língua inglesa; (3) estudos que utilizaram modelos não compartimentais ou não-parametrizados.

3.3 Coleta de Dados

As seguintes informações foram extraídas dos modelos PopPK que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão: (1) características da população, como gênero, peso, idade, nacionalidade, rota de administração e dose; (2) características do modelo, como método de modelagem, validação e simulação de doses; (3) resultados da análise PopPK, como modelos estruturais, variabilidade interindividual e variação residual, parâmetros estimados e covariáveis retidas e estudadas.

4. RESULTADOS

4.1 Visão Geral

Um total de 110 artigos foram inicialmente coletados do banco de dados. Após passar pelos critérios pré-determinados de inclusão e exclusão, 6 modelos PopPK publicados entre 2008 e 2020 foram selecionados. A Tabela 1 reúne as informações demográficas dos pacientes envolvidos nos estudos. O número médio de indivíduos em cada estudo foi de 21,5 (intervalo, 17 a 98) com dois artigos contando com uma amostra maior, 86 pacientes em Li et al., 2019 e 98 pacientes em Irtan et al., 2007. Em relação as características especiais das populações, três estudos contaram com pacientes de transplante de medula óssea (Chen et al., 2020; Li et al., 2019; Willemze et al., 2008), um estudo contou com pacientes de transplante renal (Irtan et al., 2007), e dois estudos contaram com pacientes com diferentes patologias, linfo-histiocitose hemofagocítica (D. D. Wang et al., 2020) e síndrome nefrótica refratária (D. Wang et al., 2019). Dos seis estudos analisados, quatro utilizaram apenas dados de administrações orais (Chen et al., 2020; Irtan et al., 2007; D. Wang et al., 2019; D. D. Wang et al., 2020), e dois estudos possuíam dados de coletas de ambas vias de administração, intravenosa e oral (Li et al., 2019; Willemze et al., 2008).

Tabela I Características da população

Estudo	Ano	País	N(Homens/Mulheres)	Idade (anos)*	Peso (kg)*	Característica dos indivíduos	Rota	Dose (mg)**	Análise
1	2019	China	25 (10/15)	3.70 ± 2.37	16.29 ± 6.53	Linfo-histiocitose hemofagocítica	PO	30 - 125	Emit® 2000 Cyclosporine Specific assay
2	2019	China	18 (13/5)	2.79 ± 0.90	15.28 ± 2.95	Síndrome nefrótica refratária	PO	25 - 80	Emit® 2000 Cyclosporine Specific assay
3	2007	França	98 (58/40)	9.7 ± 4.5	35.20 ± 15.40	Transplante renal	PO	300 mg/m ² q12h 250 mg/m ² q12h	Emit® 2000 Cyclosporine Specific assay
4	2020	China	18 (13/5)	1.60 ± 1.15	8.40 ± 3.28	Transplante de medula óssea	PO	14 - 100	N/A
5	2019	China	86 (56/30)	8.38 ± 3.78	31.93 ± 16.75	Transplante de medula óssea	IV PO	2 - 3 mg/kg infusão q12h	CMIA Architect R i2000SR platform
6	2008	Holanda	17 (15/2)	8.82	32.41	Transplante de medula óssea	IV PO	2 mg/kg IV infusão q12h	N/A

*Os valores são expressos como média ± desvio padrão; **A dose foi ajustada de acordo com a eficácia clínica e eventos adversos experimentados pelo paciente.

Estudo n° 1) Wang, D. D. (2020). Population pharmacokinetics and initial dosing regimen optimization of cyclosporin in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis patients; 2) Wang, D (2019). Cyclosporin population pharmacokinetics in pediatric refractory nephrotic syndrome based on real world studies: Effects of body weight and spiro lactone administration; 3) Irtan, S. (2007). Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimator of Cyclosporine in Pediatric Renal Transplant Patients; 4) Chen, X. (2020). Initial dosage optimization of ciclosporin in pediatric Chinese patients who underwent bone marrow transplants based on population pharmacokinetics; 5) Li, T. (2019). Population pharmacokinetics of cyclosporine in Chinese children receiving hematopoietic stem cell transplantation; 6) Willemze, A. J. (2008). Ciclosporin kinetics in children after stem cell transplantation.

4.2 Construção dos Modelos

A Tabela 2 reúne as informações referentes ao processo de modelagem e avaliação. A maioria dos estudos coletou de maneira retrospectiva dados de amostras esparsas de monitoramento terapêutico clínico, com exceção de um artigo que, a partir de um estudo PK, investigou a farmacocinética da CsA prospectivamente em crianças submetidas ao transplante renal, com administração intravenosa e posterior mudança para formulação oral (Willemze et al., 2008). O software NONMEM foi usado em todos os estudos para a modelagem e o algoritmo FOCE foi empregado como método de estimação para tratar os dados escassos. A confiabilidade, precisão e desvio dos modelos foram internamente validados por meio de *goodness-of-fit* (GOF) plots, visual predictive check (VPC), e bootstrap ou normalized prediction distribution error (NPDE). Todos os modelos apresentaram-se satisfatórios para descrever a população pretendida com robustez na validação interna. Alguns estudos propuseram simulações de doses baseadas no modelo levando em consideração as covariáveis, resultando em recomendações de ajustes de dose baseadas no peso do paciente ou no uso concomitante de outras medicações.

Tabela II Construção dos modelos PopPK para ciclosporina

Estudo	Modelagem				Simulação	
	Dados	Software, Algoritmo	P value (Forward/Backward)	Validação	Regime Posológico Sugerido	Alvo (mg/L)
1	Dados de monitoramento terapêutico	NONMEM, NA	0.05/0.01	GOF, Bootstrap	40 mg q12h para pacientes de 5 kg 55 mg q12h para pacientes de 7,5 kg 70 mg q12h para pacientes de 10 kg 85 mg q12h para pacientes de 125 kg 100 mg q12h para pacientes de 15 kg 115 mg q12h para pacientes de 17,5kg 130 mg q12h para pacientes de 20 kg	150-300 ng/ml
2	Dados de monitoramento terapêutico	NONMEM, FOCE-I	0.05/0.01	GOF, Bootstrap	N/A	N/A
3	Dados de monitoramento terapêutico	NONMEM, FO, FOCE	0.01/0.001	Bootstrap	N/A	N/A
4	Dados de monitoramento terapêutico	NONMEM	0.05/0.01	GOF, Bootstrap, VPC	Doses iniciais de 6 ou 7 mg/kg/dia q12h para pacientes entre 5 - 30 kg	50 - 350 ng/ml
5	Dados de monitoramento terapêutico	NONMEM, FOCE-I	0.05/0.01	GOF, Bootstrap, NPDE	N/A	N/A
6	Dados completos de um estudo PK	NONMEM, FOCE-I	0.05/0.01	N/A	N/A	N/A

4.3 Modelo Estrutural

A Tabela 3 reúne as características do modelo final, como número de compartimentos, parâmetros farmacocinéticos estimados, variabilidade do modelo e covariáveis retidas e excluídas.

Os parâmetros farmacocinéticos dos estudos que compunham dados de coleta de administrações orais foram bem descritos por modelo de um compartimento, enquanto que os estudos que envolveram dados de coleta de administrações intravenosas ou amostragens mais robustas foram melhor descritos por um modelo de dois compartimentos.

A eliminação de primeira ordem foi a mais proposta pelos estudos. Um artigo utilizou *lag time* para descrever o atraso na absorção oral (Willemze et al., 2008). Enquanto que outro estudo descreveu a absorção através de um modelo de distribuição de Erlang (Irtan et al., 2007), este modelo é a solução analítica para uma cadeia de “n” compartimentos entre o compartimento periférico e central ligados com a mesma taxa K_{tr} constante. Devido ao delineamento dos estudos com dados de coleta esparsos, a maioria dos artigos optou pela fixação do valor da constante de absorção (K_a) de acordo com a literatura publicada.

D. Wang e colaboradores construíram modelos de um-compartimento e estimaram os valores típicos de CL/F e V/F em 91 L/h e 4.250 L para pacientes com linfo-histiocitose hemofagocítica (D. D. Wang et al., 2020) e 80,7 L/h e 2.030 L para pacientes com síndrome nefrótica refratária (D. Wang et al., 2019).

Li e colaboradores construíram um modelo de um-compartimento com eliminação de primeira ordem para pacientes pediátricos de transplante de medula óssea e estimaram os valores de CL e V em 42,3 L/h e 3.100 L (Li et al., 2019).

Enquanto que Chen e colaboradores, que também modelaram a partir de dados reais de pacientes de transplante de medula óssea, estimaram os valores típicos de CL/F e V/F em 29,2 L/h e 6.550 L (Li et al., 2019).

Os resultados dos parâmetros farmacocinéticos de CL e V estimados nos modelos de um-compartimento apresentaram certa diferença, com valores de CL que variaram entre 29,2 à 91 L/h e valores de V que variaram de 2.030 à 6.550 L.

Os parâmetros estimados através dos modelos de dois-compartimentos por Irtan e colaboradores e Willemze e colaboradores não apresentaram grande discrepância, o volume do compartimento central (V_c) foi estimado em 22,7 L para pacientes pediátricos de transplante renal e 16,5 L para pacientes pediátricos de transplante de medula óssea. Os valores estimados de clearance (CL) foram de 21,4 L/h e 11,3 L/h respectivamente. Interessante notar, e mencionado por eles, que estas estimativas estão perto dos resultados já publicados para a população adulta. Rousseau e colaboradores em 2004 estimaram um CL de 26,3 L/h e Tokui e colaboradores em 2004 estimaram um CL de 23,7 L/h, ambos em pacientes de transplante renal.

Tabela III Características dos modelos

Estudo	Modelo estrutural	Parâmetros farmacocinéticos	Variabilidade do modelo		Covariáveis excluídas	Covariáveis retidas
			IIV	Variabilidade residual*		
1	Um-compartimento com eliminação de primeira-ordem	CL/F = 91 L/h V/F = 4250 L Ka = 0,68 h ⁻¹ (fixado)	ω CL/F 0,427	Proporcional: 0,405	N/A	Piperacilina + tazobactam no CL/F
2	Um-compartimento com absorção de primeira-ordem	CL/F = 80,7 L/h V/F = 2030 L Ka = 0,68 h ⁻¹ (fixado)	ω CL/F 0,446 ω V/F 0,531	Proporcional: 0,117 Aditivo: 8,062 mg/L	Sexo, idade, peso corporal, altura, albumina sérica, globulina, albumina/globulina, alanina transaminase, aspartato transaminase, creatinina, uréia, proteínas totais and ácido biliar total, bilirrubina direta, bilirubina total, hematocrito, contagem de hemoglobina, volume corpuscular médio, concentração corpuscular média.	Espiro lactona no CL/F

3	Dois-compartimentos com eliminação de primeira-ordem e distribuição de Erlang	$k_{tr} = 7,03 \text{ h}^{-1}$ $Q/F = 10,9 \text{ h}^{-1}$ $VC/F = 23,2 \text{ L}$ $VP/F = 200 \text{ (fixado)}$ $CL/F = 23,1 \text{ L/h}$	ωK_{tr} 0,378 $\omega Q/F$ 0,683 $\omega VC/F$ 0,529 $\omega CL/F$ 0,438	Proporcional: 0,098 Aditivo: 85 mg/L	Hematócrito, aminotransferases, tratamento de indução, inibidores da CYP3A5 (cetoconazol, nifedipino)	Idade, tempo pós-transplante, peso corporal, proteinemia, e creatinina sérica no CL/F
4	Um-compartimento com eliminação de primeira-ordem	$CL/F = 29,200 \text{ L/h}$ $V/F = 6550 \text{ L}$ $K_a = 0,680 \text{ h}^{-1}$ (fixado)	$\omega CL/F$ 0,627 $\omega V/F$ 0,998	Proporcional: 0,447 Aditivo: 70,071 mg/L	Sexo, idade, albumina, alanina transaminase, aspartato transaminase, creatinina sérica, uréia, proteínas totais, ácido biliar total, bilirrubina direta, bilirrubina total, hematócrito, hemoglobina, volume corpuscular médio, concentração corpuscular média, coadministração de glicocorticoides, micofenolato de mofetil, omeprazol, fenobarbital e tacrolimus.	Peso corporal e tempo pós-transplante no CL/F. Peso corporal no V/F.

5	Um-compartimento com eliminação de primeira-ordem	CL = 42,3 L/h V = 3100 L	ω_{CL} 0,0744 ω_V 0,454	Proporcional: 0,154 Aditivo: 30,3 mg/L	Idade, sexo, altura, índice de massa corporal, hemoglobina, hematocrito, albumina, creatinina sérica, bilirubina total, alanina transaminase, aspartato transaminase, característica da doença.	Peso corporal, tempo pós-transplante, CYP3A4*1 G, eGFR e coadministração de TAF no CL. Peso corporal e tempo pós-transplante no V.
6	Dois-compartimentos com <i>lag time</i>	CL = 11,3 L/h Vc = 16,5 L Vp = 59,9 L t _{1/2} = 0,78 h t _{lag} = 0,6 h Ka = 0,831 h ⁻¹	ω_{CL} 0,36	Proporcional: 0,193	Altura, peso corporal, idade e taxa de filtração glomerular.	N/A
CL/F, clearance aparente; V/F, volume aparente de distribuição; Ka, constante de absorção; CL, clearance; V, volume de distribuição; Vc/F, volume aparente do compartimento central; Vp/F, volume aparente do compartimento periférico; Vc, volume do compartimento central; Vp, volume do compartimento periférico; t _{1/2} , tempo de meia-vida; t _{lag} , <i>lag time</i> ; $\omega_{CL/F}$, variabilidade interindividual do CL/F; $\omega_{V/F}$, variabilidade interindividual de V/F; ω_{CL} , variabilidade interindividual do CL; ω_V , variabilidade interindividual do V.						

4.4 Covariáveis

Múltiplos fatores que podem potencialmente influenciar na exposição da CsA foram testados durante a modelagem a fim de descrever as alterações nos parâmetros PK, como CL, V e biodisponibilidade (F). Peso, idade, sexo, proteínas totais no sangue, clearance de creatinina, outras terapias farmacológicas, entre outros que estão descritos na Tabela 3 foram investigados.

O *stepwise covariate model* (SCM) com *forward inclusion* e *backward elimination* foi o método usado para avaliar os modelos de covariáveis. Neste método, uma covariável é selecionada apenas quando há uma diminuição significativa ($P < 0,05$) na função objetiva (OFV) (uma diminuição de mais de 3,84) a partir do modelo sem a covariável. Nesta etapa é observada a precisão dos parâmetros e a diminuição da variabilidade interindividual. Em seguida, todas as covariáveis que foram consideradas significativas durante a primeira fase da análise são testadas de acordo com uma estratégia de backward-deletion, onde cada covariável é individualmente removida do modelo de covariáveis a fim de confirmar sua relevância. Um aumento na OFV de 6,64 ($P < 0,01$) confirma que a covariável é significante. O modelo final inclui todas as covariáveis significativas.

Peso corporal, dias pós-transplante e uso concomitante de medicações (piperacilina + tazobactam, espironolactona e antifúngicos triazólicos) foram as covariáveis mais comumente incluídas no modelo final, com efeito negativo (peso) ou positivo (tempo pós-transplante, medicamentos) sobre o clearance de CsA. A inclusão linear do peso como covariável em três dos modelos avaliados corrobora para a prática mais comum de ajuste de dose pelo peso dos pacientes. Enquanto que a ausência da idade como uma covariável pode ser explicada pelo fato de que o peso e a idade são estreitamente relacionados durante o crescimento e desenvolvimento da criança. Antifúngicos triazólicos são potentes inibidores da enzima citocromo P450 3A, comumente associados a mudanças relevantes no CL dos pacientes chineses durante tratamento com CsA, porém, como é citado por Li et al., 2019, ainda existem divergências de opiniões sobre a inclusão desta covariável. Tais divergências talvez tenham relação com a variabilidade na expressão enzimática entre diferentes etnias e populações.

O estudo de Li et al., 2019 ainda menciona os efeitos dos polimorfismos genéticos sobre o clearance de CsA, em especial a expressão de CYP3A4*1 G, que é incluída no modelo final como uma covariável. Embora os polimorfismos genéticos possam ter um efeito na farmacocinética da CsA, poucos estudos avaliaram os seus efeitos na população pediátrica. Talvez a falta da inclusão dessa possível covariável seja a razão da alta variabilidade interindividual de CL não explicada pelo modelo em alguns estudos como o de Willemze et al., 2008 o que sugere uma estratégia de doseamento distinta da corrigida apenas pelo peso.

5. CONCLUSÕES

A modelagem farmacocinética populacional tem como objetivo quantificar o impacto de diferentes fatores nas relações dose-concentração e gerar dados úteis que possam ser empregados em mudanças clínicas relevantes no resultado terapêutico. Ao longo dos anos, esta abordagem tem sido utilizada para a estimação de parâmetros farmacocinéticos na população adulta e em menor grau para a população pediátrica, geralmente em pacientes transplantados. Nesta revisão foi observado que o modelo estrutural dependeu em grande parte da estratégia de coleta das amostras. Enquanto que um modelo de dois-compartimentos com atraso na absorção foi capaz de melhor descrever o perfil de concentração por tempo a partir de dados de coletas mais completos, assim como já é descrito por Rousseau et al., 2004 para pacientes adultos de transplante renal, estudos que envolveram apenas concentrações de vale resultaram em modelos de um-compartimento e parâmetros impossíveis de serem estimados.

A maioria dos estudos identificou pelo menos uma covariável, sendo as mais sistematicamente retidas no modelo final o tempo pós-transplante, o peso corporal e a terapia farmacológica. Porém ainda falta consenso no que diz respeito a inclusão de outras covariáveis, como por exemplo a genotipagem de CYP3A4, que não é um método de rotina na maioria dos centros clínicos, mas que tem sido investigada em modelos populacionais adultos para ciclosporina e outros fármacos inibidores da calcineurina (Campagne et al., 2019).

Apenas dois estudos investigaram o efeito da covariável no regime posológico através de simulações e propuseram recomendações de doses, o que é um dos objetivos mais importantes da farmacocinética populacional, além de, é claro, identificar fatores que influenciam na disposição dos fármacos como já dito anteriormente. Isso levanta a questão da relevância clínica destes modelos e como o clínico pode pôr em prática informações as vezes contrastantes. Deve-se notar, porém, que modelos PopPK descrevem a população em que são desenvolvidos e seus achados não podem necessariamente ser extrapolados para diferentes coortes de pacientes.

No entanto, há evidências de outras áreas terapêuticas que a dosagem baseada na implementação de um modelo PopPK melhora os resultados clínicos em comparação com a dosagem padrão de antibacterianos aminoglicosídeos e agentes

quimioterápicos (Campagne et al., 2019). Por fim, não existe um modelo definitivo, cada modelo desenvolvido é uma peça importante para a elucidação da farmacocinética de um medicamento tão complexo como a ciclosporina. Podemos aprender com os que vieram antes e seguirmos na construção de um modelo PopPK que incorpora covariáveis essenciais que se traduzem em uma melhora terapêutica para os pacientes.

6. REFERÊNCIAS

Akhlaghi, F., & Trull, A. K. (2002). *Distribution of Cyclosporin in Organ Transplant Recipients*.

Campagne, O., Mager, D. E., & Tornatore, K. M. (2019). Population Pharmacokinetics of Tacrolimus in Transplant Recipients: What Did We Learn About Sources of Interindividual Variabilities? In *Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 59, Issue 3, pp. 309–325). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1002/jcph.1325>

Chen, X., Yu, X., Wang, D., Xu, H., & Li, Z. (2020). Initial dosage optimization of ciclosporin in pediatric Chinese patients who underwent bone marrow transplants based on population pharmacokinetics. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(1), 401–408. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8732>

Cooney, G. F., Habucky, K., & Hoppu, K. (1997). Cyclosporin Pharmacokinetics in Paediatric Transplant Recipients. In *SPECIAL POPULATIONS Clin. Pharmacokinetics* (Vol. 32, Issue 6).

Czaja, A. J. (2012). Drug choices in autoimmune hepatitis: Part B - Nonsteroids. In *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 6, Issue 5, pp. 617–635). <https://doi.org/10.1586/egh.12.38>

Duncan, N., & Craddock, C. (2006). Optimizing the use of cyclosporin in allogeneic stem cell transplantation. In *Bone Marrow Transplantation* (Vol. 38, Issue 3, pp. 169–174). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705404>

Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models.

Irtan, S., Saint-Marcoux, F., Rousseau, A., Zhang, D., Leroy, V., Marquet, P., & Jacqz-Aigrain, E. (2007). *Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimator of Cyclosporine in Pediatric Renal Transplant Patients*.

Li, T. feng, Hu, L., Ma, X. lu, Huang, L., Liu, X. mei, Luo, X. xian, Feng, W. yu, & Wu, C. fu. (2019). Population pharmacokinetics of cyclosporine in Chinese children receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40(12), 1603–1610. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0277-x>

Rousseau, A., Léger, F., Le Meur, Y., Saint-Marcoux, F., Paintaud, G., Buchler, M., & Marquet, P. (2004). Population Pharmacokinetic Modeling of Oral Cyclosporin Using NONMEM Comparison of Absorption Pharmacokinetic Models and Design of a Bayesian Estimator. In *Ther Drug Monit* • (Vol. 26, Issue 1).

Tokui, K., Kimata, T., Uchida, K., Yuasa, H., Hayashi, Y., Itatsu, T., & Nabeshima, T. (2004). *Dose Adjustment Strategy for Oral Microemulsion Formulation of Cyclosporine Population Pharmacokinetics-Based Analysis in Kidney Transplant Patients*.

Wang, D., Chen, X., & Li, Z. (2019). 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*. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7325>

Wang, D. D., Ye, Q. F., Chen, X., Xu, H., & Li, Z. P. (2020). Population pharmacokinetics and initial dosing regimen optimization of cyclosporin in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis patients. *Xenobiotica*, 50(4), 435–441. <https://doi.org/10.1080/00498254.2019.1651419>

Willemze, A. J., Cremers, S. C., Schoemaker, R. C., Lankester, A. C., Den Hartigh, J., Burggraaf, J., & Vossen, J. M. (2008). Cyclosporin kinetics in children after stem cell transplantation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(4), 539–545. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03217.x>

7. ANEXOS

The manuscript should contain: a) abstract of no more than 250 words; b) no more than 6 keywords; c) a running title to be used as a page heading, which should not exceed 60 letters and spaces manuscript main body divided into sections with appropriate titles and subtitles d) no more than 90 references (without exceptions).