

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA**

JOICE ZUCKERMANN

**AVALIAÇÃO DA INSERÇÃO DO FARMACÊUTICO NA LINHA DE CUIDADO E NA
INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO DO PACIENTE DE TRANSPLANTE
ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS COMO ESTRATÉGIA
PARA AGREGAR VALOR AOS RESULTADOS DE SAÚDE**

PORTO ALEGRE

2023

JOICE ZUCKERMANN

AVALIAÇÃO DA INSERÇÃO DO FARMACÊUTICO NA LINHA DE CUIDADO E NA
INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO DO PACIENTE DE TRANSPLANTE
ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS COMO ESTRATÉGIA
PARA AGREGAR VALOR AOS RESULTADOS DE SAÚDE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Farmacologia e Terapêutica.

Orientadora: Prof. Dra. Leila Beltrami Moreira

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Zuckermann, Joice
AVALIAÇÃO DA INSERÇÃO DO FARMACÊUTICO NA LINHA DE
CUIDADO E NA INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO DO
PACIENTE DE TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOÉTICAS COMO ESTRATÉGIA PARA AGREGAR VALOR AOS
RESULTADOS DE SAÚDE. / Joice Zuckermann. -- 2023.
169 f.
Orientadora: Leila Beltrami Moreira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde,
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas:
Farmacologia e Terapêutica, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Monitoramento farmacoterapêutico de fármacos. 2.
Transplante de células-tronco hematopoéticas. 3.
Cuidados de Saúde Baseados em Valores. 4. TDABC. 5.
Estudo de coorte. I. Beltrami Moreira, Leila, orient.
II. Título.

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

AGRADECIMENTOS

Sou grata a inúmeras pessoas nessa caminhada de 10 anos, após a conclusão do mestrado. Tempo utilizado para organizar o estudo, amadurecer e consolidar o trabalho de muitos anos na farmácia clínica e em TCTH.

À Prof. Dr^a Leila Beltrami Moreira, grande exemplo e inspiração com seu otimismo e perseverança, sempre a meu lado face a muitos desafios e em horas e horas de reuniões. Assim, também agradeço a sua família que a emprestou em incontáveis fins de semana.

A decisão de fazer o doutorado, incluindo um estudo de microcusteio, nasceu de uma conversa na cantina com a Prof. Dra. Ana Paula Beck da Silva Etges que, como engenheira, coorientou toda parte econômica da tese juntamente com a Prof. Leila, me ensinando como trabalhar com valor em saúde, meu super muito obrigada.

A Elenita T Charão Chagas pela parceria, apoio e troca de conhecimentos.

Aos alunos de iniciação científica Bruno Mateus de Castro, Renata Rushel, Lucas Bastos Beltrami, Rafaela Pivato da Fonseca e Thiago Cunha, um super obrigada, pois vocês foram imprescindíveis nas coletas e muito parceiros. Luciana Rodrigues de Lara, engenheira expert em Excel, com seu olhar muito crítico, assim como Elenita muito ajudaram no banco de dados.

À equipe do Serviço de Hematologia e TCTH, Dra. Alessandra Aparecida Paz, Prof. Liane Esteves Daudt, Dra. Fernanda Scherer, Enf. Priscila De Oliveira, Dr. Leo Sekine, Dra. Marina De Almeida Furlanetto, Professoras Bibiana e Tereza, que me ensinaram farmacocinética, agradeço a parceria.

Aos colegas do laboratório Janaína Risczik Arruda Correa e Gabriel Giron Janaina pelas horas para desenvolver a técnica de monitoramento do Bussulfano para que pudéssemos realizar o monitoramento.

Às colegas do Programa da Onco-hemato/RiMS e especialmente à minha residente Francine, obrigada pela prontidão, paciência e parceria.

A todos os colegas da Farmácia Clínica; Amanda Pinhatti, Ricardo Soares Gioda

A minha querida chefe Jacqueline Kohut Martinbiancho, pelo apoio incondicional, bem como a chefe do Serviço de Farmácia Thalita Jacoby e a coordenadora de Suprimentos Simone Mahmud pelo apoio.

Ao PPGFT, UFRGS, HCPA que viabilizaram este trabalho, estatística Vânia
À família, sempre presente, vibrando com os avanços, acompanhando nas horas difíceis e incluindo boas risadas para aliviar tensões. Muito especialmente minha mãe Sara, companheira de todas as horas.

À minha irmã Débora e cunhado Zil pela pronta disponibilidade em traduções e revisões, junto à Jessica e Liz pela força, paciência e estímulo constantes.

RESUMO

O monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) é empregado para a definição de doses específicas para cada paciente e otimização do tratamento farmacológico. É, portanto, o processo de individualização da dosagem, de forma a manter as concentrações sanguíneas do fármaco dentro de uma faixa-alvo (intervalo terapêutico ou janela terapêutica). Uma de suas aplicações é no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). O TCTH alogênico é um tratamento potencialmente curativo indicado para doenças hematológicas malignas e não malignas em pacientes adultos e pediátricos. O tratamento é complexo, de alto custo, requer cuidados especializados, abordagem multidisciplinar e uso intensivo de recursos. A principal complicação após o TCTH é a doença do enxerto versus o hospedeiro (DECH), uma das principais causas de morbidade e mortalidade, limitando o sucesso do transplante. Os fármacos utilizados devem ser cuidadosamente selecionados e monitorados para evitar imunossupressão excessiva, rejeição do enxerto, surgimento de DECH, além do controle das interações medicamentosas que podem trazer toxicidade e efeitos adversos importantes. Esta tese foi elaborada em formato de três artigos científicos com os seguintes objetivos: (1) determinar a eficácia e segurança de diferentes doses de ATG no TCTH; (2) avaliar a efetividade do monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) pelo farmacêutico clínico na qualidade do cuidado do paciente submetido ao transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico e comparar a incidência de DECH e eventos clínicos com controles históricos; (3) estimar o custo total do período de internação para realizar TCTH alogênico e do MTF. Neste cenário, a imunoglobulina antitimócito (ATG) de coelho tem sido utilizada para a profilaxia da DECH, porém a melhor dose ainda não está bem estabelecida. Assim, realizou-se uma revisão sistemática e metanálise com o objetivo de determinar a eficácia e segurança de diferentes doses de ATG no TCTH alogênico. Verificou-se que doses mais altas (4–12 mg/kg) de ATG-T reduziram a incidência de DECH aguda grau III-IV (RR 0,60; IC 95% 0,42–0,84) e DECH crônica limitada (RR 0,64 95% CI 0,45–0,92) em comparação com doses mais baixas (2–7,5 mg/kg), porém doses mais altas aumentaram infecção pelo vírus Epstein-Barr (RR 1,90 IC95% 1,49–2,42) e a reativação do citomegalovírus (RR, 1,30; IC95% 1,03–1,64). Uma dose menor que 7 mg/kg sugere melhor relação risco-benefício do que uma maior.

Adicionalmente, realizou-se um estudo de coorte com controles históricos para avaliar a efetividade do monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) no Serviço de TCTH do HCPA. Para contribuir com melhores resultados do TCTH, foi instituído o MTF a partir de 2018, o qual foi realizado com os principais imunossupressores usados na profilaxia da DECH - ciclosporina (CsA) e tacrolimo (TAC) - e o quimioterápico bussulfano (Bu). Esses fármacos apresentam janela terapêutica estreita, e variabilidade interindividual significativa nas concentrações sanguíneas. No MTF, o farmacêutico sugere o ajuste de doses considerando, além dos níveis séricos, variáveis clínicas e potenciais interações medicamentosas. O grupo exposto ao MTF incluiu pacientes submetidos ao TCTH de 2019 a 2021 e o grupo não exposto, no período de 2015 a 2018. A incidência e a gravidade de DECHa e DECHc foi semelhante entre os grupos. Observou-se tendência a menor incidência de óbitos ($p=0,094$) e maior sobrevida em 24 meses ($p=0,097$) nos expostos. A reinternação por infecção na corrente sanguínea e fúngica foi menos frequente no grupo MTF, enquanto reinternação por infecção viral foi mais frequente.

O processo do TCTH necessita de recursos especializados e seu custo varia de acordo com a doença, doador, tipo de condicionamento e complicações pós TCTH. Para a avaliação do custo de internação do paciente submetido ao TCTH foi realizado um estudo de microcusteio baseado no *Time-Driven Activity-based Costing* (TDABC) na mesma coorte. Esta metodologia permite definir os componentes de custo no nível mais detalhado, a partir de dados individuais do tratamento do paciente permitindo oportunidades e desafios para a melhoria do cuidado.

Palavras-chaves: Transplante de células-tronco hematopoéticas, monitoramento farmacoterapêutico de fármacos, MTF, TDABC, Cuidados de Saúde Baseados em Valores, VBHC, monitoramento de medicamentos

ABSTRACT

Therapeutic drug monitoring (TDM) is used to define specific doses for each patient and optimize pharmacological treatment. It is, therefore, the process of individualizing the dosage, in order to maintain the blood concentrations of the drug within a target range (therapeutic interval or therapeutic window). One of its applications is in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The Allogeneic-HSCT is a potentially curative treatment indicated for malignant and non-malignant hematological diseases in adult and pediatric patients. The treatment is complex, costly, and requires specialized care, a multidisciplinary approach and intensive use of resources. The main complication after HSCT is graft versus host disease (GVHD), one of the main causes of morbidity and mortality, limiting transplant success. The drugs used must be carefully selected and monitored to avoid excessive immunosuppression, graft rejection, emergence of GVHD and to control drug interactions that can cause toxicity and important adverse effects. This thesis was elaborated in the form of three scientific articles with the following objectives: (1) to determine the efficacy and safety of different doses of ATG in HSCT; (2) to evaluate the effectiveness of therapeutic drug monitoring (MTF) by the clinical pharmacist in the quality of care for patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and compare the incidence of GVHD and clinical events with historical controls; (3) to estimate the variability of costs among patients undergoing HSCT in the years 2015-2017 and 2019-2022 and (4) to describe the composition of costs according to the patients' health conditions over the hospitalization period. In this scenario, rabbit anti-thymocyte immunoglobulin (ATG) has been used for GVHD prophylaxis, but the best dose has not been defined yet. Thus, a systematic review and meta-analysis were carried out with the aim to determine the efficacy and safety of different doses of ATG in allogeneic HSCT. Higher doses (4–12 mg/kg) of ATG-T reduced the incidence of grade III-IV acute GVHD (RR 0.60; 95% CI 0.42–0.84) and limited chronic GVHD (RR 0.64 95% CI 0.45–0.92) compared with lower doses (2–7.5 mg/kg), but higher doses increased Epstein-Barr virus infection (RR 1.90 95 % CI 1.49–2.42) and cytomegalovirus reactivation (RR, 1.30; 95% CI 1.03–1.64). A dose lower than 7 mg/kg suggests a better risk-benefit ratio than a higher one. Additionally, a cohort study with historical controls was performed to assess the effectiveness of therapeutic drug monitoring (TDM).

To contribute to better HSCT results, TDM was instituted from 2019, which was performed with the main immunosuppressants used in GVHD prophylaxis, cyclosporine (CsA) and tacrolimus (TAC), and the chemotherapy drug busulfan (Bu). These drugs have a narrow therapeutic window and significant interindividual variability in blood concentrations. The pharmacist suggests adjusting the doses considering, in addition to serum levels, clinical variables, and potential drug interactions. The group exposed to TDM were patients who underwent HSCT from 2019 to 2021 and the group not exposed, from January 2015 to December 2018. The incidence and severity of GVHD and GVHDc were similar between groups. There was a trend towards a lower incidence of deaths ($p=0.094$) and higher 24-month survival ($p=0.097$) in cases. Readmission due to bloodstream and fungal infections was less frequent in the TDM group, while viral infections were more frequent. The HSCT process requires specialized resources, and its cost varies according to the disease, donor, type of conditioning, and post-HSCT complications. To assess the cost of hospitalization for patients undergoing HSCT, a micro-costing study based on Time-Driven Activity-based Costing (TDABC) was carried out. This methodology makes it possible to define cost components at the most detailed level, based on individual patient treatment data, allowing for opportunities and challenges for improving care.

Keywords: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, therapeutic drug monitoring, Value-Based Health Care, VBHC

LISTA DE FIGURAS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Doença do enxerto versus hospedeiro aguda e crônica | 23 |
| Figura 2 - Níveis de precisão e viabilidade para a estimativa de custos de serviços de saúde | 46 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 - Graduação global da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa)..... | 24 |
| Quadro 2 - Graduação global da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc)..... | 25 |
| Quadro 3 - Interações farmacocinéticas fármaco CsA, TAC..... | 38 |
| Quadro 4 - Interações medicamentosas fármaco-bussulfano (BU)..... | 40 |

LISTA DE ABREVIATURAS

alo-TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico

ATG: imunoglobulina antitimócito de coelho

AUC: área sob a curva

BU: bussulfano

CNI: Inibidor da calcineurina

CsA: ciclosporina

Cy: ciclofosfamida

DECH: doença do enxerto versus hospedeiro

DECHa: doença do enxerto versus hospedeiro aguda

DECHc: doença do enxerto versus hospedeiro crônica

EFS: sobrevida livre de eventos

Flu: fludarabina

GVT: enxerto-versus-tumor

HLA: antígeno de histocompatibilidade humano (*human leucocyte antigen*)

LMA: leucemia mieloide aguda

LMC: leucemia mieloide crônica

MHC: complexo principal de histocompatibilidade (CHM)

MNR: mortalidade não recidivante

MTF: monitoramento terapêutico de fármaco

MTX: metotrexato

REDOME: Registro Brasileiro de Doadores de Medula Óssea

SMD: síndrome mielodisplásica

SRL: Sirolimo

TAC: Tacrolimo

TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas

TCTH-AP: transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico aparentado

TCTH-NAP: transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico não aparentado

SUMÁRIO

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| INTRODUÇÃO | 14 |
| 1 REVISÃO DA LITERATURA | 16 |
| 1.1 MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS (MTF) E TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH) | 16 |
| 1.2. PRINCIPAIS INDICAÇÕES DE TCTH ALOGÊNICO | 18 |
| 1.3 CONDICIONAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE | 19 |
| 1.4 COMPLICAÇÕES DO TCTH ALOGÊNICO | 20 |
| 1.4.1 DOENÇA DO ENXERTO VERSUS HOSPEDEIRO (DECH) | 22 |
| 1.4.1.1 DOENÇA DO ENXERTO VERSUS HOSPEDEIRO AGUDA | 23 |
| 1.4.1.2 DOENÇA DO ENXERTO VERSUS HOSPEDEIRO CRÔNICA | 24 |
| 1.5 PROFILAXIA DA DECH | 26 |
| 1.5.1 FÁRMACOS EMPREGADOS NA PROFILAXIA DE DECH | 28 |
| 1.5.1.1. IMUNOSSUPRESSORES | 28 |
| 1.5.1.1.1 INIBIDORES DA CALCINEURINA (ICN)..... | 28 |
| 1.5.1.1.2 MICOFENOLATO MOFETILA (MMF) | 29 |
| 1.5.1.1.3 CICLOFOSFAMIDA (CY) | 30 |
| 1.5.1.2. IMUNOGLOBULINA ANTITIMÓCITO DE COELHO (ATG)..... | 30 |
| 1.6. MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS (MTF)..... | 31 |
| 1.6.1 INIBIDORES DA CALCINEURINA: CSA E TAC | 33 |
| 1.6.1.1 CICLOSPORINA | 34 |
| 1.6.1.2. TACROLIMO | 36 |
| 1.6.2 BUSSULFANO | 39 |
| 1.6.3 MTF NA SEÇÃO DE FARMÁCIA CLÍNICA DO HCPA | 40 |
| 1.6.4. ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO MTF | 41 |
| 1.7 SAÚDE BASEADA EM VALOR NO TCTH..... | 43 |
| 1.7.1 CUSTOS EM SAÚDE | 43 |
| 1.7.2 MÉTODOS DE CUSTEIO EM SAÚDE | 45 |
| 1.7.2.1 MICROCUSTEIO | 46 |
| 1.3.2.2 MÉTODO DE CUSTEIO POR ATIVIDADE E TEMPO (TDABC) EM ESTUDOS DE MICROCUSTEIO | 47 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 51 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3 OBJETIVOS..... | 52 |
| 3.1 OBJETIVOS GERAIS..... | 52 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 52 |
| 4 DISCUSSÃO GERAL | 130 |
| 5 CONCLUSÕES | 132 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 133 |
| REFERÊNCIAS..... | 134 |
| ANEXO 1 - PROTOCOLO DE MTF CICLOSPORINA..... | 142 |
| ANEXO 2 - PROTOCOLO DE MTF TACROLIMO | 147 |
| ANEXO 3 - PROTOCOLO MTF BUSSULFANO IV..... | 151 |
| ANEXO 4 - MAPA DE FLUXO DE CUIDADO DO PACIENTE DE TCTH ALOGÊNICO..... | 153 |

INTRODUÇÃO

O transplante de células tronco hematopoiéticas é o tratamento indicado para uma série de doenças hematológicas, particularmente leucemias. Apesar de ser um tratamento potencialmente curativo, é complexo, difícil para o paciente e caro. Entre as complicações graves, que podem levar à morte, estão as infecções e a doença do enxerto versus o hospedeiro. Para diminuir os riscos, o tratamento farmacológico deve ser rigorosamente controlado, para que haja equilíbrio entre os efeitos imunossupressores desejáveis e os tóxicos.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um centro transplantador desde 1993, já tendo sido realizados mais de 700 transplantes. Além do ambiente protegido, envolve equipe multiprofissional que inclui o farmacêutico clínico que participa do tratamento monitorando os efeitos adversos, além de orientar o paciente na alta. Recentemente foi agregado às atividades do farmacêutico o monitoramento terapêutico de fármacos, por meio do qual as doses de alguns medicamentos são calculadas individualmente, aplicando os conhecimentos da farmacocinética clínica, que permite o tratamento personalizado do paciente.

Esta tese é composta por uma revisão sistemática, um estudo de corte com controles históricos para avaliar resultados clínicos do tratamento, incluindo o monitoramento terapêutico de fármacos e a análise econômica para estimar o custo total do TCTH e o custo incremental pela atividade do farmacêutico acrescida do monitoramento terapêutico de fármacos. Inicialmente, apresenta-se breve discussão da doença, com ênfase na doença do enxerto versus hospedeiro (DECH), revisão dos medicamentos utilizados no transplante e profilaxia da DECH e no monitoramento terapêutico de fármacos. Os resultados e descrição dos métodos empregados estão apresentados na forma de artigos:

1. Systematic review and meta-analysis of anti-thymocyte globulin dosage as a component of graft-versus-host disease prophylaxis – publicado na revista *Plos One* (QUALIS A1).
2. Effectiveness of therapeutic drug monitoring in the care of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – a ser submetido à revista *Pharmacological Reports* (QUALIS A3)
3. TDABC applied to estimate costs of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and to evaluate cost differences before and after

implementation of therapeutic drug monitoring - será submetido à revista *Value in Health* (QUALIS A1).

A contextualização dos resultados obtidos e perspectivas são apresentadas nas considerações finais desta tese.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS (MTF) E TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

O monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) é empregado para a definição de doses específicas para cada paciente e otimização do tratamento farmacológico. É, portanto, o processo de individualização da dosagem, de forma a manter as concentrações sanguíneas do fármaco dentro de uma faixa-alvo (intervalo terapêutico ou janela terapêutica). Leva em conta as duas fontes principais de variabilidade entre os pacientes na resposta ao fármaco, que são a relação entre a variabilidade farmacocinética (PK) e a farmacodinâmica (PD). Pode ser considerada uma das primeiras ferramentas da medicina de precisão, pois visa individualizar a dose com base nas características do paciente (tais como farmacogenéticas, informações clínicas e demográficas) e a partir da aferição das concentrações sanguíneas dos fármacos.

O MTF pode desempenhar papel importante no gerenciamento do regime de medicação do paciente e otimizar o resultado, especialmente em crianças, que tendem a mostrar maior variabilidade farmacocinética. No entanto, recursos limitados exigem que os ensaios de avaliação dos fármacos sejam realizados quando existe claro valor agregado para melhorar o resultado clínico ou reduzir a toxicidade. Para o gerenciamento de pacientes, um serviço de monitoramento de medicamentos terapêuticos tem um papel muito maior do que apenas a medição de fármacos (GROSS, 2001; VAN DER STOEP *et al.*, 2022). O MTF pode ser útil no TCTH uma vez que esse exige cuidadosa seleção dos fármacos, ajuste de doses e monitoramento de interações medicamentosas.

O TCTH envolve a administração de células-tronco hematopoiéticas saudáveis a pacientes com medula óssea disfuncional ou esgotada, com a finalidade de aumentar a função da medula óssea. Dependendo da doença a ser tratada, leva à destruição das células tumorais malignas ou à geração de células funcionais que podem substituir as disfuncionais, como é o caso nas síndromes de imunodeficiência e hemoglobinopatias, entre outras doenças (KHADDOUR *et al.*, 2022; SNOWDEN *et*

al., 2022). O TCTH é curativo para uma variedade de doenças, neoplásicas ou não, em crianças e adultos.

No TCTH são substituídos tanto o sistema imunológico quanto o hematopoiético por células-tronco hematopoiéticas saudáveis obtidas de um doador compatível com o antígeno leucocitário humano (HLA) (PAZ *et al.*, 2018). No TCTH alogênico (Alo-TCTH), as fontes de células-tronco podem ser medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical de doadores aparentados (AP), ou não relacionados (NAP), imunogeneticamente compatíveis (HLA-idêntico) (KHADDOUR *et al.*, 2022).

A histocompatibilidade doador-receptor é uma das principais variáveis do Alo-TCTH. Um irmão HLA idêntico é geralmente considerado o melhor doador para Alo-TCTH; no entanto, menos de um terço dos pacientes terão essa possibilidade. Os doadores também podem ser não relacionados, sendo o grau de compatibilidade HLA do doador para o receptor o fator que mais impacta no sucesso e na mortalidade relacionada ao transplante (FÜRST *et al.*, 2019).

Os registros de doadores não relacionados em todo o mundo incluem mais de 30 milhões de doadores voluntários, a maioria deles na América do Norte e na Europa (BMDW, 2022). No Brasil, o registro brasileiro de doadores voluntários de medula óssea (REDOME, 2022) contém mais de 5 milhões de candidatos cadastrados. A probabilidade de encontrar um doador compatível não relacionado completo (HLA 8/8 ou 10/10) varia entre 16% e 75% (GRAGERT *et al.* 2014; DEHN *et al.*, 2016).

A herança genômica do HLA e de grupos sanguíneos são independentes. A primeira está ligada ao cromossomo 6, e a segunda ao cromossomo 9, o que possibilita que o TCTH seja realizado entre pessoas com HLA compatível, mesmo na presença de incompatibilidades de grupos sanguíneos ABO. Quase metade (30% a 40%) dos transplantes envolve incompatibilidade ABO receptor-doador que pode ser controlada clinicamente na ausência de outro doador (SHOKRGOZAR, 2018; BOOTH, 2013).

A recidiva ocorre em cerca de 30% a 40% dos pacientes de TCTH, limitando o sucesso do transplante. Segundo o Centro Internacional de Pesquisa de Transplante de Sangue e Medula Óssea (CIBMTR), em 2018, a proporção de pacientes com leucemia aguda que morreram antes e após 100 dias de alo-TCTH devido a recidiva foi de 27% e 61%, respectivamente (GAO *et al.*, 2023).

O alo-TCTH é um procedimento complexo, que exige planejamento cuidadoso e abordagem multidisciplinar. A idade, a condição do paciente, a doença e a disponibilidade de doador são fatores que influenciam diretamente na escolha do condicionamento, na sua intensidade e no tipo de profilaxia da DECH. Comorbidades, história de transfusões, infecções oportunistas, avaliação dos órgãos vitais, testes sorológicos para detectar citomegalovírus (CMV), herpes vírus, Epstein-Barr, hepatite, sífilis, chagas, toxoplasmose, HTLV, HIV também são fatores avaliados. As complicações prorrogam a internação que podem levar à morte, podendo chegar a 20 % dos pacientes transplantados (MOREIRA *et al.*, 2021). Neste contexto, os fármacos utilizados devem ser cuidadosamente selecionados e monitorados para evitar imunossupressão excessiva, rejeição do enxerto, surgimento de DECH e controlar as interações medicamentosas que podem trazer toxicidade e efeitos adversos importantes

1.2. PRINCIPAIS INDICAÇÕES DE TCTH ALOGÊNICO

O Alo-TCTH tem sido usado como uma modalidade de tratamento potencialmente curativo em doenças malignas e não malignas. A *The European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) considera, para a recomendação do transplante, o risco da doença, do procedimento de TCTH e outras estratégias de tratamento, como a terapia celular (SNOWDEN *et al.*, 2022). As recomendações avaliam o equilíbrio entre o risco da doença, as comorbidades associadas, o risco de mortalidade relacionada ao tratamento e as probabilidades de sucesso do TCTH. A indicação mais comum (aproximadamente 75%) são neoplasias hematológicas: leucemia mieloide aguda (LMA) e crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA), linfoma não Hodgkin (LNH); e doenças não malignas potencialmente curáveis pelo TCTH, por exemplo, doenças da hematopoiese, como anemia aplástica, síndromes de imunodeficiência (Chediak-Higashi, síndrome da imunodeficiência combinada grave), doenças congênitas da eritropoiese (talassemias) e erros inatos do metabolismo (mucopolissacaridose).

1.3 CONDICIONAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE

O condicionamento pré-transplante consiste na administração de quimioterapia e/ou radioterapia em altas doses (mieloablativo) ou em doses reduzidas (não-mieloablativo), com objetivos de: erradicar a malignidade hematológica em caso de indicação para TCTH; fornecer imunossupressão suficiente para garantir o enxerto e evitar a rejeição e DECH; fornecer nichos de células-tronco no hospedeiro para as novas células (EBMT, 2019). O condicionamento consiste em mielodepleção e linfodepleção que tem como alvo as células-tronco e o sistema linfóide do hospedeiro (NAGLER; SHIMONI, 2019). Alguns dos componentes usados no condicionamento são mais mieloablativos, como melfalano e bussulfano, dentre outros, são mais linfodepletos, como fludarabina e ciclofosfamida. Os regimes de condicionamento podem incluir irradiação, quimioterapia, soroterapia, anticorpos monoclonais e terapia direcionada, que variam em diferentes malignidades e tipos de doadores. Os esquemas de administração e as doses podem variar conforme os protocolos.

Os regimes de condicionamento pré-transplante dependem do tipo de doador, como no TCTH alogênico não aparentado, que geralmente inclui imunoglobulina antitimócito (ATG) ou anticorpo monoclonal e protocolo de maior intensidade quando comparado com doador irmão compatível. Outros fatores, como a doença de base, comorbidades, tipo de doador, idade e risco de toxicidade também são considerados para a escolha do condicionamento (NAGLER; SHIMONI, 2019).

Os protocolos de condicionamento diferem entre adultos e crianças, uma vez que devem ser consideradas questões de crescimento. Os protocolos pediátricos também diferem pelo fato de os efeitos colaterais serem geralmente mais bem tolerados em crianças em comparação aos adultos, permitindo o uso de doses mais altas. O condicionamento mieloablativo (MAC) geralmente consiste em um fármaco alquilante e pode ou não incluir irradiação total do corpo (TBI). As doses e fármacos mais usados são o bussulfano (Bu) 16 mg/kg oral ou 12,8 mg/kg intravenoso (IV) com ciclofosfamida (Cy) 120 mg/kg ou fludarabina (Flu) 120 a 180 mg/m²; Flu/Bu ou ciclofosfamida 120 mg/kg e irradiação total 12 a 14.2 Gy. Esse protocolo é geralmente aplicado em pacientes com diagnósticos de LMA, síndromes mielodisplásicas e é caracterizado por um alto risco de toxicidade e mortalidade não recidivante, especialmente entre pacientes com comorbidades e idade avançada. O

condicionamento de intensidade reduzida (RIC), geralmente inclui análogo da purina e um agente alcalino ou irradiação corporal total (TBI) com dose reduzida (SPYRIDONIDIS *et al.*, 2020), como por exemplo fludarabina (Flu) 120 a 180 mg/m² com bussulfano 8 mg/kg oral ou 6.4 mg/kg IV; Flu/Bu ou melfalano (Mel) 150 mg/m² (Flu/Mel) (SCOTT *et al.*, 2017; SBTMO, 2017). Por outro lado, regimes em que TBI é realizada podem levar a complicações tardias mais intensas do que MAC, como atraso no crescimento e puberdade (NAGLER; SHIMONI, 2019).

1.4 COMPLICAÇÕES DO TCTH ALOGÊNICO

Dados da SBTMO no período de 2015 a 2019 (SBTMO) relatam que a principal causa de óbito no período de 0-100 dias pós-TCTH- AP e NAP é a infecção (38% a 54%) e, após o 100º dia, a doença primária (39% a 48%), a infecção (21% a 32%) e a DECH (9% a 16%) (SBTMO 2008-2019).

A DECH é importante causa de morbidade e mortalidade (HAMILTON *et al.*, 2018). Aproximadamente 30% a 60% dos pacientes submetidos ao alo-TCTH desenvolvem DECH aguda (HOLTAN *et al.*, 2022). As DECH aguda e crônica apresentam alterações em diversos sistemas, e sua classificação clínica segue os critérios do *National Institutes of Health* (NIH) consensus. Os fatores de risco para a DECHa são compatibilidade HLA entre doador e receptor, gênero (doador feminino e receptor masculino), intensidade do regime de condicionamento, regime de profilaxia, fonte de células progenitoras (sangue periférico, medula óssea, sangue de cordão) (FUNKE *et al.*, 2022).

A DECH crônica também é uma complicação potencialmente fatal após o TCTH alogênico. A incidência cumulativa em 2 anos de DECHc varia de 32%-35% e necessita tratamento sistêmico em 30% a 40% dos casos (VIGORITO *et al.*, 2017). O risco e a duração do tratamento são maiores após TCTH com células mobilizadas do que com células de medula. As manifestações clínicas podem prejudicar as atividades da vida diária e muitas vezes duram anos (FLOWERS; MARTIN, 2015).

O TCTH alogênico em crianças com LLA está associado à mortalidade significativa, variando de 5% a 24%, principalmente devido a infecções graves ou DECH (ZAJAC-SPYCHALA *et al.*, 2022). O risco de infecção está associado à doença de base e à presença de infecções anteriores. A leucemia aguda, por

exemplo, predispõe à neutropenia e defeitos inatos de imunidade. Neutropenia grave (<500 células/mm³) com duração superior a 10 dias é considerada um forte fator de risco para infecção bacteriana e fúngica invasiva (PEREIRA; STEPHANIE, 2018).

A infecção de corrente sanguínea é a infecção mais comum no alo-TCTH (20% a 50%). Os fatores de risco relacionados ao paciente incluem idade avançada, comorbidades, baixa capacidade funcional e doença hematológica de alto risco. Os fatores de risco relacionados ao transplante aparecem no período pós TCTH, ocorrendo neutropenia acentuada e o rompimento das barreiras anatômicas, predispondo a infecções resultantes de cocos gram-positivos e bacilos Gram-negativos (AVERBUCH, 2019).

A mucosite é uma das complicações mais frequentes do TCTH, e a incidência varia de 47% a 100% (NAKAGAK *et al.*, 2022; CHAUDHRY *et al.* 2015). Pode se manifestar em qualquer local do trato gastrointestinal, podendo ser leve ou grave com ulcerações dolorosas e sangramentos. A mucosite oral é o resultado de lesão epitelial da mucosa induzida por quimioterapia e radioterapia, lesão endotelial submucosa e lesão do tecido conjuntivo em um hospedeiro imunocomprometido. Os fatores de risco para a mucosite oral incluem sexo feminino, idade, baixo índice de massa corporal, microbiota oral e fatores genéticos. A gravidade e a intensidade estão relacionadas à quimioterapia e à radioterapia dos regimes de condicionamento mieloablativos. A incidência e a gravidade são maiores em pacientes em uso de antimetabólitos, agentes alquilantes, bussulfano, etoposído, melfalano e em uso associado de metotrexate para profilaxia de DECH.

A doença veno oclusiva hepática ou síndrome obstrutiva sinusoidal (VOD/SOS) é uma complicação potencialmente fatal no pós-transplante, com incidência variável de 5,3% a 13,7%. Em populações pediátricas de alto risco, pode chegar a 30% (BONIFAZI *et al.*, 2020). O resultado do transplante é significativamente afetado pela VOD/SOS, sendo que as taxas de mortalidade podem chegar até 80% nas formas graves e são mais baixas em pacientes tratados com defibrotide. Caracteriza-se por um conjunto de sinais e sintomas que ocorrem precocemente no TCTH e está diretamente relacionada à intensidade do condicionamento, ocorrendo nos primeiros 30 a 40 dias do TCTH (CARRERAS, 2015). Os fatores de risco incluem talassemia maior (TM), idade muito jovem ou avançada, níveis de ferritina, história de doença hepática prévia, regime de

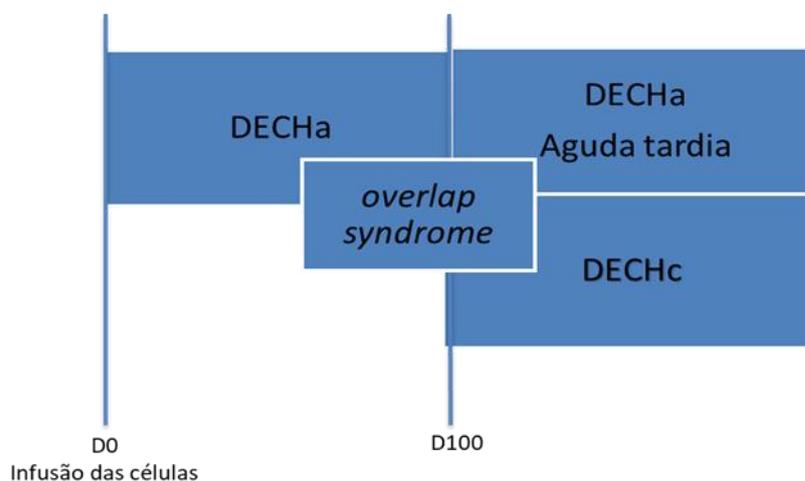
condicionamento consistindo de bussulfano e ciclofosfamida, uso de inibidores de calcineurina na profilaxia de DECH (BONIFAZI *et al.*, 2020).

A falha do enxerto (FE) é uma complicação que pode afetar gravemente a eficácia do enxerto. Ocorre como resultado da resposta imune do receptor contra as células imuno-hematopoiéticas do doador, mediada pela imunidade residual do hospedeiro que persiste após o regime de condicionamento. Os fatores de risco estão relacionados às características do enxerto, do paciente, do doador e do regime de condicionamento de intensidade reduzida. Essa complicação pode resultar em baixas taxas de sobrevida e FE classifica-se em primária e secundária, com incidências de 0,6% a 9,6% e 1,7% a 5,0% respectivamente (PARK *et al.*, 2021).

1.4.1 Doença do enxerto versus hospedeiro (DECH)

A DECH pode se desenvolver após o TCTH, quando as células imunes do doador iniciam uma reação imune contra o receptor do transplante. O "enxerto" refere-se ao tecido transplantado ou doado, e "hospedeiro" refere-se aos tecidos do receptor. A incidência e gravidade da DECH variam com o grau de incompatibilidade imunológica, os aspectos do procedimento de transplante e os fatores de risco do paciente. A classificação e a gravidade seguem os critérios do consenso do National Institutes of Health-NIH (JAGASIA *et al.*, 2015). A DECH é caracterizada por distúrbios multissistêmicos, classificada em aguda e crônica de acordo com achados clínicos, órgãos afetados e fisiopatologia subjacente. Quando há sobreposição com características de DECH aguda (DECHa) e DECH crônica (DECHc), é reconhecida como overlap syndrome (figura1) (ZEISER, 2022).

Figura 1 - Doença do enxerto versus hospedeiro aguda e crônica



Fonte: Adaptado do Consenso NIH (JAGSIA *et al.*, 2014)

1.4.1.1 Doença do enxerto versus hospedeiro aguda

A DECHa classicamente se apresenta nos primeiros 100 dias pós transplante, embora possa se apresentar mais tarde. Caracteriza-se inicialmente por dano tecidual do trato gastrointestinal (TGI) causado pelo regime de condicionamento. Ocorre uma síndrome inflamatória mediada por linfócitos T induzida por citocinas, que é reforçada por macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. As manifestações clínicas afetam principalmente a pele, o TGI e o fígado. A DECHa de maior gravidade está associada ao aumento do risco de mortalidade. Apesar da administração rotineira de profilaxia, a DECHa clinicamente significativa se desenvolve em até metade dos receptores de transplante, especialmente quando o doador e o receptor têm maiores diferenças imunológicas (ZEISER, 2022). São fatores de risco: disparidade na compatibilidade HLA entre doador e paciente (HLA mismatch ou doador não aparentado); doador e paciente de sexos diferentes (especialmente doadora feminina para receptor masculino); intensidade do regime de condicionamento; regime profilático utilizado; fonte de células progenitoras (sangue periférico ou medula > cordão). A incidência varia de 9% a 50% em receptores de enxertos aparentados HLA-idênticos (Diretrizes SBTMO, 2017). A graduação de gravidade da DECHa é apresentada no Quadro 1

Quadro 1 - Graduação global da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa)

| Grau/estágio | Pele | Fígado | Intestino | Distúrbio funcional |
|-------------------------|------------|------------|------------|---------------------|
| 0 (nenhum) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I (leve) | + a ++ | 0 | 0 | 0 |
| II moderado | + a +++ | + | + | + |
| III grave | + + a +++ | + + a +++ | + + a +++ | ++ |
| IV (com risco de morte) | + + a ++++ | + + a ++++ | + + a ++++ | +++ |

Fonte: Diretrizes para o diagnóstico, profilaxia e tratamento de doença do enxerto contra hospedeiro aguda SBTMO (2021)

1.4.1.2 Doença do enxerto versus hospedeiro crônica

A DECHc é a maior causa de mortalidade tardia após o TCTH alogênico. Geralmente apresenta-se a partir de 100 dias após o transplante, com fibrose e inflamação crônica da pele, dos pulmões, do TGI e dos tecidos moles. Tem fisiopatologia complexa, que envolve inflamação precoce a partir do regime de condicionamento, ativação de células T do doador e lesão do endotélio vascular que facilita a migração de linfócitos T e B, derivados do doador, para os tecidos do hospedeiro. Mecanismos de reparo aberrantes promovem a ativação de fibroblastos, a deposição de colágeno e a fibrose, que podem levar à lesão e à disfunção irreversível de órgãos-alvo. Mais de um terço dos pacientes submetidos ao TCTH alogênico desenvolvem DECHc com incidência e gravidade que variam de acordo com o grau de incompatibilidade imunológica, as condições do transplante e outros fatores de risco (ZEISER, 2022). A maioria dos casos de DECHc é diagnosticada no primeiro ano após o transplante, sendo que aproximadamente 30% dos pacientes não desenvolvem DECHa anteriormente, e 10% a 70% dos pacientes desenvolvem DECHc dependendo das características do doador e do transplante (LEE, 2016).

Os sinais e os sintomas da DECHc variam entre os indivíduos e no mesmo indivíduo ao longo do tempo, tornando a determinação da gravidade da DECHc um desafio. O consenso do NHI classifica a gravidade da DECH em leve, moderada ou grave, com base no número e na gravidade dos órgãos envolvidos (JAGASIA *et al.*, 2015).

Os critérios de gravidade para DECH são detalhados nas referências: Jagasia *et al.* (2015) e Lee (2016). Resumidamente, a doença leve consiste em 2 ou menos

órgãos com pontuação não superior a 1 e sem envolvimento pulmonar. Para pacientes com doença leve, o tratamento com terapias tópicas ou locais pode ser suficiente, embora a terapia sistêmica seja frequentemente administrada para pacientes que apresentam características de alto risco. A doença moderada consiste em 3 ou mais órgãos com pontuação 1, qualquer órgão com pontuação 2 ou pulmão com pontuação 1 e geralmente requer tratamento imunossupressor sistêmico. Doença grave é qualquer órgão com pontuação 3 ou pulmão com pontuação 2 e significa que já existe dano substancial ao órgão (Quadro 2) (Jagasia MH, *et al.*,2015; Lee SJ,2016).

Quadro 2 - Graduação global da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc)

| Classificação* | Características |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leve | 1 ou 2 órgãos envolvidos Pontuação nos órgãos envolvidos = 1 e pontuação Pulmão = 0 |
| Moderada | 3 ou mais órgãos envolvidos com pontuação =1 em cada órgão OU Pelo menos um órgão (exceto pulmão) com pontuação= 2 OU Pontuação pulmão =1 |
| Grave | Pelo menos um órgão com pontuação = 3 OU Pontuação pulmão = 2 ou 3 |

Fonte: LEE (2017)

Os mecanismos imunológicos que causam DECH também são responsáveis pelo efeito enxerto-versus-tumor (GVT), que é importante para erradicar uma malignidade subjacente. Os tratamentos que limitam a DECH podem diminuir o efeito GVT e podem aumentar a probabilidade de doença recorrente. Assim, a profilaxia para a DECH deve equilibrar o benefício de reduzir a DECH com o dano potencial de diminuir o efeito GVT (ZEISER, 2022).

1.5 PROFILAXIA DA DECH

Para reduzir a incidência e a gravidade da DECH são empregadas medidas profiláticas, pois a DECHa moderada (grau II) ou grave (grau III-IV) está associada ao aumento da morbidade e à redução da sobrevida na manifestação grave. Também, pode não ocorrer resposta ao tratamento no momento da sua apresentação. Sem a profilaxia, a incidência da DECHa é clinicamente significativa e pode variar entre 70 a 100%, dependendo do grau de incompatibilidade HLA e do tipo de transplante (MARTINEZ-CIBRIAN *et al.*, 2021). A profilaxia da DECH tem como alvo a inibição de células T do doador com agentes farmacológicos, ou depleção de células T (ZEISER, 2022). A escolha da profilaxia baseia-se na doença de base, no grau de incompatibilidade HLA, no regime de condicionamento e nas características do paciente (VIGORITO *et al.*, 2017). A estratégia farmacológica mais usada para a prevenção da DECH é a inibição da enzima citoplasmática calcineurina, a qual é importante para a ativação dos linfócitos T, porém vai depender do grau de compatibilidade imunológica - doador de irmão compatível (relacionado), doador não relacionado compatível, doador haploidêntico, fonte das células, regime de condicionamento e fatores do receptor.

A base da profilaxia farmacológica da DECH é a combinação de um inibidor de calcineurina (ICN), ciclosporina (CsA) ou tacrolimo (TAC) com um antimetabólito como, por exemplo, metotrexato ou micofenolato mofetil (MMF). Esta combinação está associada à maior sobrevida e menos DECHa em comparação aos fármacos isoladamente (PENAK *et al.*, 2020; ZEISER, 2022). Em comparação com ICN e metotrexato (MTX), a combinação de ICN com MMF permite obter resultados semelhantes em termos de incidência de DECH, mas com menor taxa de toxicidade em termos de neutropenia ou mucosite (MARTINEZ-CIBRIAN *et al.*, 2020). O uso de ATG tem sido relacionado a um menor risco de DECH aguda e crônica em estudos clínicos randomizados, bem como o uso de ciclofosfamida pós-transplante, sem impacto ou com impacto marginal na sobrevida global (KIM *et al.*, 2020), mas com melhora na sobrevida livre de recidiva de DECH. O uso de sirolimo (SRL) foi relacionado a menor risco de DECH aguda e influenciou significativamente a sobrevida global em um estudo randomizado (ARMAND *et al.*, 2016). Outras estratégias têm sido investigadas (MARTINEZ-CIBRIAN *et al.*, 2021), como transplante haploidêntico com depleção de células $\alpha\beta$ T/B, uso de antagonistas de

receptores como CCR5 ou da integrina $\alpha 4\beta 7$ para evitar a migração de células T para órgãos-alvo de DECH, e bloqueadores de citocinas ou de pontos de controle imunológicos (*checkpoints*). Além disso, modificadores epigenéticos mostraram resultados promissores em ensaios de fase II. Embora a lista de novos agentes para a profilaxia de DECH esteja crescendo, ainda faltam ensaios clínicos randomizados.

Considerações especiais podem ser aplicadas a pacientes com alto risco para DECH, como maior incompatibilidade imunológica, idade avançada, diferença de sexo entre doador e receptor, aloimunização prévia do doador, disparidade de sorologia para citomegalovírus (CMV), intolerância a certos agentes (por exemplo, uso de metotrexato em pacientes com função renal limitada ou coleções de fluidos) ou necessidade de enxerto rápido (ZEISER, 2022). O melhor conhecimento da fisiopatologia da DECH avançou neste campo e hoje em dia diferentes fármacos estão sendo usados. Melhorar a profilaxia de DECH é um objetivo importante, pois se traduziria em menos mortalidade não recidivante e melhor sobrevida global.

O consenso para profilaxia de DECH da EBMT recomenda o uso de MTX em combinação com os ICN nos pacientes que recebem condicionamentos mieloablativos no TCTH alogênico. Recomenda-se o monitoramento cuidadoso dos imunossupressores durante as primeiras semanas após o alo-TCTH, período em que a frequência de DECH é maior (PENACK *et al.*, 2020). O período de profilaxia com CsA ou TAC recomendado é de seis meses, e a redução da dose desses medicamentos precisa ser ajustada de acordo com o risco de recaída de cada paciente, o quimerismo de células T e a presença ou ausência de DECH (MICHONNEAU; SOCIÉ, 2019).

A prática do TCTH pediátrico difere dos adultos devido à heterogeneidade de doenças não malignas transplantáveis e a menor incidência de DECH (LAWITSCHKA *et al.*, 2020). A profilaxia da DECH varia de acordo com o fármaco, a dosagem, a via de administração e a duração. A recomendação das sociedades Europeia (EBMT) e Brasileira (SBTMO) para a profilaxia de DECH é o uso de CsA iniciando a partir do D-1, na dose de 1,5 mg/kg/dose 12/12 horas, infundida IV em 2 horas. Em crianças com leucemia de alto risco recomenda-se o uso de tacrolimo e metotrexato na dose de 5 mg/m² nos dias D+1, D+3 e D+6. Crianças com doenças não malignas devem fazer profilaxia de DECH com dois fármacos de maneira similar aos adultos, e a infusão de ciclosporina, pode ser por via intravenosa contínua (PENACK *et al.*, 2020; VIGORITO *et al.*, 2017).

1.5.1 Fármacos empregados na profilaxia de DECH

1.5.1.1. Imunossupressores

1.5.1.1.1 Inibidores da calcineurina (ICN)

A seleção de um ICN para profilaxia de DECH no alo-TCTH é amplamente guiada pela preferência institucional. TAC e CsA têm propriedades clínicas, eficácia e toxicidade semelhantes. Estudos de fase 3 em TCTH-NAP compararam profilaxia de DECH com MTX-ICN. Em ensaio clínico randomizado com 107 pacientes, os autores Kanda *et al.* (2015) observaram incidência de DECH aguda grau II-IV de 33,3 % e 39,6% ($p=0,41$) e grau III-IV de 9,4% e 7,5% ($p=0,76$) para TAC-MTX e CsA-MTX, respectivamente. Outro ECR (NASH *et al.*, 2000) aberto, multicêntrico, fase III avaliou a incidência de DECHa em TCTH-NAP com o uso de TAC ou CsA em combinação com MTX. Foram randomizados 180 pacientes, sendo 90 em cada grupo TAC e CsA. Observou-se diminuição da gravidade da DECHa em todos os graus ($p = 0,005$). A incidência de DECHa grau II-IV, foi de 56% ($n= 46$) no grupo tratado com TAC e 74% ($n= 63$) no grupo CsA ($p= 0,0002$). Não houve diferença na incidência de DECH aguda entre os grupos quando classificados por idade, uso de irradiação total ou HLA compatível. As taxas de sobrevida global e sobrevida livre de recaída para os braços de TAC e CsA em 2 anos foram de 54% versus 50% ($p = 0,46$) e 47% versus 42% ($p= 0,58$), respectivamente. A combinação de TAC e MTX foi mais efetiva do que CSA e TAC na prevenção de DECH agudo grau II e IV em TCTH com doador não aparentado ($p= 0.0066$), e a incidência de DECH crônica foi similar entre os dois grupos TAC e MTX, CSA e MTX (NASH *et al.*, 2000).

Revisão sistemática com metanálise (HUANG *et al.*, 2020) comparou a eficácia de TAC+MTX e CsA+MTX como profilaxia para GVHD em receptores de TCTH com doadores aparentados e não aparentados. Os resultados mostraram redução na incidência de DECHa grau II a IV (OR= 0,42; IC95% 0,28–0,61], $p<0,00001$), DECH grau III a IV (OR= 0,59; IC95% 0,38-0,92; $p = 0,02$) e DECHc (OR, 0,79; IC95% 0,62-1,00; $p = 0,05$) no grupo TAC+MTX. A sobrevida global é maior nos estudos em que o doador é não aparentado no grupo TAC+MTX (OR=1,30; IC95% 1,15-1,48; $p < 0,0001$) em comparação com o grupo CSA+MTX. A

taxa de recaída e sobrevida livre de doença foi semelhante em ambos os grupos (HUANG *et al.*, 2020).

Efeitos adversos (EAs) comuns dos ICN incluem hipomagnesemia, hipercalemia, hipertensão e nefrotoxicidade. Raramente, estão associados a complicações com risco de vida como microangiopatia trombótica associada a transplante e neurotoxicidade (ZEISER, 2022).

Outras considerações na escolha de um regime de profilaxia de DECH com ICN incluem:

1. Função renal limitada ou outra contraindicação ao MTX – Para pacientes com função renal limitada ou congestão que impeça o uso de MTX, MMF e/ou sirolimo (SRL) podem ser considerados para a profilaxia.
2. Necessidade de enxerto rápido – Para pacientes nos quais o enxerto rápido é uma alta prioridade (por exemplo, pacientes com aspergilose), MMF pode ser usado em vez de MTX.

A monitorização e a gestão dos níveis de ICN no sangue são importantes para uma melhor eficácia e menor toxicidade. Outros fármacos nefrotóxicos devem ser evitados, quando possível, para permitir que o ICN alcance a dose alvo. Para pacientes com função renal limitada, se ocorrer nefrotoxicidade com um ICN, agentes alternativos podem ser empregados, como MMF e sirolimo.

A CsA é um fármaco ICN largamente utilizado para prevenir a rejeição aguda após transplante de órgãos sólidos e na profilaxia e tratamento da DECH após TCTH. O imunossupressor pode aumentar a suscetibilidade a infecções e o desenvolvimento de neoplasias em pacientes transplantados de fígado, de rim e de coração. Pode ocorrer também o desenvolvimento de linfoma e outras neoplasias decorrentes do grau de imunossupressão em pacientes transplantados. Elevadas doses também estão relacionadas com hipertensão arterial sistêmica, nefrotoxicidade e neurotoxicidade. Os riscos crescem com o aumento da dose e da duração do tratamento (MCCUNE; BEMER, 2016; HARDINGER; MAGEE, 2021).

1.5.1.1.2 Micofenolato Mofetila (MMF)

A imunossupressão com MMF é realizada, geralmente, em combinação com o tacrolimus ou ciclosporina, por estar associado à redução da mucosite. O MMF é um

pró-fármaco do ácido micofenólico (MPA) e é classificado como um inibidor reversível da inosina-5-monofosfato-desidrogenase (IMPDH). O MPA depleta os nucleotídeos de guanosina nos linfócitos T e B, inibindo sua proliferação e suprimindo, assim, as respostas imunes mediadas por células e a formação de anticorpos. O maior efeito colateral é a neutropenia. Efeitos colaterais no TGI também são descritos. A dose de 15 mg/kg duas vezes ao dia é a mais comumente empregada, e a profilaxia é continuada por um a três meses, dependendo do doador (Diretrizes SBTMO, 2021/07). Estudos relatam a importância de monitorar o MMF, porém, no Brasil, não se tem técnica desenvolvida (CARLONE *et al.*, 2021; GOTA *et al.*, 2020).

1.5.1.1.3 Ciclofosfamida (CY)

A CY é um agente alquilante que atua por meio de seus metabólitos, fosforamida e acroleína, para induzir a quebra da cadeia de DNA que leva ao estresse de replicação em células que se dividem rapidamente. É um fármaco fase inespecífico do ciclo celular, que apresenta potente atividade imunossupressora (HARDINGER; MAGEE, 2021; WILLIAMS *et al.*, 2020). O uso de altas doses da CY após o TCTH não mieloablativo, com doadores aparentados não compatíveis, ou ablativo, com doadores aparentados e não aparentados compatíveis resulta na remoção seletiva de células T do doador aloreativas, com o efeito mais acentuado na redução da incidência da DECHc (VIGORITO *et al.*, 2021). A CY é usada em altas doses (50 mg/kg por dia) nos dias 3 e 4 pós-transplante. Estudos mostraram que, quando associada a TAC e MMF, o esquema de profilaxia é mais seguro e efetivo na prevenção da DECH e da recaída (WILLIAMS, 2020; AHLMANN, 2016).

1.5.1.2 Imunoglobulina antitimócito de coelho (ATG)

As Sociedades Europeia, EBMT e SBTMO (BONIFAZI *et al.*, 2020; MOREIRA, VIGORITO - SBTMO 2021) recomendam a ATG como parte do regime de profilaxia de DECH para os pacientes submetidos ao TCTH NAP, haploidêntico, com condicionamento mieloablativo ou de intensidade reduzida. Devido a diferenças nos procedimentos de fabricação, especificidades e quantidade de anticorpos,

existem duas categorias de imunoglobulina antitimócito: ATG-Fresenius (ATG-F) e ATG-Gemzyme (ATG-T). Diferentes doses são necessárias em TCTH entre as duas marcas atualmente disponíveis devido às diferenças quanto à fonte do antígeno imunizante e aos métodos usados para o desenvolvimento dos anticorpos. Além disso, as doses também dependem do tipo de doador (antígeno leucocitário humano [HLA]-irmão idêntico, não aparentado, doadores haploidêntico), e regimes de condicionamento (mieloablativo, intensidade reduzida, não mieloablativo) (ZHOU; GAO; ZY, 2020). Considera-se geralmente que a ATG de coelho esgota as células T de forma mais eficaz, bem como permite uma maior expansão das células T reguladoras (*Tregs*) do que ATG-F (Fresenius). As recomendações que apoiam o uso mais amplo de ATG são baseadas em evidências que mostram DECH crônica reduzida em transplantes de doadores não aparentados compatíveis (PENACK *et al.*, 2020). O consenso EBMT 2020 recomenda dose total de ATG-T de 2,5 - 5 mg/kg em TCTH relacionado e de 4,5 - 6 mg/kg em TCTH não relacionado, que levam em conta a relação risco/benefício e o risco de complicações infecciosas.

1.6. MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS (MTF)

A *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* (IATDMCT, 2013) define o MTF como uma especialidade clínica multidisciplinar que visa melhorar o atendimento ao paciente, ajustando individualmente a dose dos medicamentos para os quais a experiência clínica ou ensaios clínicos demonstraram melhores resultados terapêuticos em populações gerais ou especiais. Pode ser baseado em informações farmacogenéticas, demográficas e clínicas a priori e/ou na medição a posteriori de concentrações sanguíneas de fármacos (monitoramento farmacocinético) e/ou monitoramento farmacodinâmico de biomarcadores (medidas de índices fisiológicos da resposta terapêutica) (IATDMCT, 2013).

O MTF é uma ferramenta que pode ser utilizada para investigar possíveis efeitos adversos ou resposta inadequada a um medicamento, detectando e confirmando alterações na exposição a medicamentos ou a metabólitos, principalmente quando esses efeitos podem se apresentar de forma atípica. Também é usado no monitoramento da adesão, na individualização da terapia para

evitar toxicidade, para detectar interações medicamentosas, para avaliar custo-efetividade e para orientar a descontinuação da terapia. Ela é essencial para avaliar a toxicidade e o risco quando os mecanismos de depuração do fármaco são afetados, como na insuficiência renal, e em crianças, que apresentam maior variabilidade farmacocinética do que em adultos (KIM *et al.*, 2017). O processo do MTF é baseado no pressuposto de que existe relação entre a dose e a concentração plasmática ou sanguínea do fármaco, e entre os efeitos farmacodinâmicos (GROSS, 2001).

MTF em combinação com o uso de modelos matemáticos (como modelos PK populacionais) permite personalizar a dosagem no início do tratamento, criando modelos de dosagem de precisão (MIPD) (DARWICH *et al.*, 2021). Para a interpretação clínica das concentrações séricas é necessário o conhecimento da hora da coleta das amostras de sangue, da farmacocinética e da condição clínica do paciente para monitorar o cumprimento da terapia e ajuste de doses quando indicado.

O fármaco selecionado define as metas de monitoramento para aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade. A seleção deve ser feita com base nos seguintes critérios (SAHA, 2018,):

1. deve haver relação entre concentração e efeito (eficácia ou toxicidade ou ambos);
2. as concentrações do fármaco não podem ser previstas a partir de uma determinada dose, devido à alta variabilidade interindividual na farmacocinética (PK);
3. medicamento com índice terapêutico estreito;
4. a dose não pode ser facilmente otimizada por observação clínica;
5. disponibilidade de um ensaio bioanalítico.

As informações necessárias para interpretar a concentração do fármaco devem incluir (GROSS, 2001):

1. hora em que a amostra foi coletada;
2. hora em que o fármaco foi administrado;
3. regime de dosagem (dose, duração, forma farmacêutica);
4. dados demográficos (idade, comorbidades, etnia);
5. outros medicamentos;
6. indicação para monitoramento;

7. farmacocinética e faixa terapêutica do fármaco.

No TCTH, a dose personalizada de vários componentes dos protocolos de condicionamento por meio do MTF contribui para otimizar a eficácia e a segurança dos regimes de condicionamento, permitindo um resultado mais favorável (VAN DER STOEP *et al.*, 2022). Dentre os diversos protocolos de condicionamento, os principais medicamentos monitorados são os imunossupressores, os quimioterápicos e alguns outros componentes dos protocolos. A terapia com imunossupressores é geralmente individualizada para o paciente e específica para o órgão transplantado (medula), para o tempo após o TCTH, para a doença baseada em protocolos específicos dos centros de transplante. O MTF é essencial para otimizar o regime do imunossupressor e minimizar o risco de rejeição do enxerto e efeitos adversos dose-dependentes (QUAN; WINTER, 2012).

Existem muitos fármacos imunossupressores disponíveis e uma diversidade de protocolos de condicionamento, mas esta revisão inclui apenas os ICN (CsA ou TAC) e bussulfano, por serem eles os fármacos incluídos no programa de MTF do TCTH no HCPA. Antimicrobianos como vancomicina, voriconazol e aminoglicosídeos também são monitorados rotineiramente, porém não serão aqui abordados. A seguir são apresentadas as características farmacológicas e o processo de monitoramento implementado.

1.6.1 Inibidores da Calcineurina: CsA e TAC

Os ICN são imunossupressores que apresentam janela terapêutica estreita e variabilidade interindividual significativa nas concentrações sanguíneas. Pacientes pediátricos apresentam absorção mais rápida, depuração mais rápida e volume de distribuição alterado de TAC e CsA em comparação com adultos. Vários fatores, além da idade, contribuem para a variabilidade, como interações medicamentosas, infecção, sexo, polimorfismos genéticos, função hepática e renal, anormalidades gastrointestinais e capacidade de ligação às proteínas sanguíneas (TAFAZOLI *et al.*, 2019; BAUER, 2008).

O monitoramento da CsA e da TAC por meio da área sob a curva (ASC) é considerado o indicador mais preciso e o melhor preditor para desfechos clínicos. A necessidade de múltiplas amostras de sangue torna o monitoramento pela ASC

limitado para uso na rotina clínica, portanto as medidas mais usadas são em vale na hora zero (C0) ou concentrações 2 h após a dose de CsA ou TAC em pacientes transplantados (TADDEO *et al.*, 2020). A otimização das doses desses medicamentos também leva em consideração as complicações pós-transplante, como a redução da imunossupressão, quando o quimerismo é misto, ou na presença de complicações infecciosas ativas.

1.6.1.1 Ciclosporina

A CsA é um peptídeo cíclico, metabolizado principalmente pelo sistema enzimático CYP3A4 no fígado e no intestino, mas também sofre metabolismo pelo sistema 3A5 e atua como substrato da glicoproteína P (P-gp) no intestino. O principal efeito imunossupressor da CsA é inibir a produção e a secreção de interleucina-2 (IL-2). Freeman mostrou que a quantidade de P-gp intestinal foi responsável por até 17% da variabilidade na farmacocinética oral da ciclosporina. Aproximadamente 90% da ciclosporina estão ligadas às lipoproteínas. A maior parte da ciclosporina é excretada nas fezes e 6% excretado pelos rins (FREEMAN, 1991; GLOTZBECKER *et al.*, 2012).

Interações resultantes da indução de CYP3A4 foram documentadas com os antifúngicos azólicos, o metronidazol, os inibidores da bomba de prótons e os estrogênios (GLOTZBECKER *et al.*, 2012) (Tabela 3). A interação entre CsA e corticosteroides pode ser clinicamente importante. Os corticosteroides têm efeito inibidor do CYP3A4, o que aumenta os níveis sanguíneos de CsA (cerca de 50%) após administração de metilprednisolona em altas doses em crianças e adultos submetidos ao transplante de medula óssea. O estudo de Garcia Cadenas *et al.* (2014) avaliou o impacto dos níveis de CsA no desenvolvimento de DECHa após o condicionamento de intensidade reduzida (RIC) em alo-TCTH. Mostrou que o manejo adequado da CsA tem impacto nos resultados a longo prazo, evidenciando a importância de manter níveis adequados de CSA por meio do MTF. No condicionamento mieloablativo, estudos mostraram que baixas concentrações de CsA no sangue total durante o período da enxertia podem afetar fortemente a incidência de DECHa de grau II–IV (IZUMI *et al.*, 2007; MALARD *et al.*, 2010).

A dose inicial de CsA é, geralmente, de 3 mg/kg/dia, administrada por infusão intravenosa (IV). Inicia, conforme o protocolo, no dia -2 ou -1 que antecede ao transplante. De acordo com estudo de Hérítier *et al.* (2022), que avaliaram a dose inicial de CSA 3mg/Kg/d *versus* 5mg/Kg/d para profilaxia de DECH, por meio do monitoramento dos níveis séricos, a dose de 5mg/Kg/d reduziu a incidência de DECHa grau II-IV em relação à dose inicial de CSA 3mg/Kg/d (33% vs. 41%, $p = 0,0043$ em doenças mieloide e linfóide. A CsA geralmente é administrada por via intravenosa, durante as primeiras semanas, para permitir a cicatrização da mucosa oral e do TGI após a terapia de condicionamento. Sua administração é alterada para a via oral quando o paciente consegue comer e beber sem dificuldades significativas. A CsA está disponível como solução e cápsulas gelatinosas, sendo administrada em duas doses orais diárias: a primeira dose oral é o dobro da dose IV. Alimentos (especialmente com alto teor de gordura) podem influenciar a biodisponibilidade de CsA. As cápsulas e a solução oral apresentam absorção errática durante longo tempo de administração, por isso é recomendado que os pacientes em uso sejam monitorados por meio dos níveis sanguíneos de CsA e que as doses sejam ajustadas quando necessário, para evitar toxicidade e a possibilidade de rejeição do órgão ou DECH devido à baixa absorção da CsA.

O alvo recomendado para o monitoramento do nível sérico de CsA nas primeiras quatro semanas após o alo-TCTH é de 200-300 µg/L para prevenir de forma eficaz a DECHa. Subsequentemente, as concentrações alvo de CsA devem ser equilibradas entre a DECH e os riscos de recaída. No risco de DECH em TCTH HLA compatível, a concentração alvo recomendada após três meses do transplante é de 100–200 µg/L (PENACK *et al.*, 2020).

A duração da profilaxia com a CsA é de seis meses e começa a ser reduzida a partir do terceiro mês, caso não haja DECH. Não haverá redução enquanto houver sinais de DECHa ou DECHc. Períodos maiores de profilaxia podem ser utilizados em doenças benignas, pois é necessário assegurar um enxerto adequado para alcançar o controle da doença a longo prazo, minimizando ao mesmo tempo as complicações infecciosas e a exacerbação da disfunção orgânica relacionada com a doença subjacente, como por exemplo, a anemia aplástica grave (MOREIRA *et al.*, 2021; KLEIN *et al.*, 2023).

1.6.1.2. Tacrolimo

O TAC é um macrolídeo com ação imunossupressora que inibe a atividade da calcineurina, diminuindo a produção e a liberação de IL-2 e, conseqüentemente, a ativação e proliferação dos linfócitos T e a resposta das células B dependentes das células T auxiliares. Tem ampla variabilidade interindividual (10% a 40%) e intraindividual (20% a 60%). O TAC é um composto lipofílico, com absorção limitada pela dissolução. Pacientes com motilidade intestinal comprometida podem apresentar absorção retardada. O TAC é substrato da glicoproteína-P sendo quase completamente eliminado por meio do metabolismo hepático (>99%) via sistema enzimático CYP3A4 S. A maioria dos metabólitos são eliminados na bile. O volume de distribuição é maior do que 20L/Kg quando baseado na concentração plasmática, indicando ampla distribuição para fora do compartimento plasmático. O volume de distribuição do TAC é aproximadamente 1L/Kg, quando baseado na concentração sanguínea. A extensa distribuição do TAC para os eritrócitos limita sua depuração no sangue (0,04-0,083L/Kg/h). A depuração sistêmica no plasma é elevada, varia entre 0,6 a 5,4 L/Kg/h. A depuração é superior em crianças quando comparada a adultos. Desta forma, as crianças precisam de doses maiores de TAC para alcançarem as mesmas concentrações-alvo. A meia-vida de eliminação é de 8 a 12h para adultos e crianças e se altera em pacientes com disfunção hepática (4 a 41h). Concentrações elevadas de TAC podem resultar em efeitos colaterais indesejados e baixas concentrações, em risco aumentado de DECHa. O estudo de Tian *et al.* (2019) avaliou a concentração de TAC em amostra de sangue de 104 pacientes chineses após TCTH–Alo, em diferentes tempos, por 8 semanas. As amostras de sangue foram coletadas em estado estacionário para aqueles com TAC endovenoso (Cv) ou na pré-dose (C0) e 2 horas após a última dose de TAC oral (C2). Foi observada variabilidade nas concentrações do TAC Cv, na pré-dose, na concentração em vale (C0) e em C2. Foi observado que os valores mais altos de C0 e C2 de tacrolimo apresentaram tendência para risco reduzido de DECHa. Nas análises da curva, os níveis de Cv=16,52ng/mL, C0= 5,56ng/mL e C2=7,83ng/mL minimizaram a incidência de falha do tratamento durante as semanas 3–4 com administração intravenosa e nas semanas 5–6 com administração oral. Níveis de monitoramento com dosagem oral de tacrolimo são medidos 12 h após a última dose/dia, em vale (nível mínimo antes da próxima dose). Na infusão contínua, devem ser medidos os

níveis sanguíneos 24h e 48h após o início da infusão, três vezes por semana e duas vezes por semana em pacientes ambulatoriais (TIAN *et al.*, 2019).

As interações medicamentosas clinicamente relevantes incluem medicamentos conhecidos por causar nefrotoxicidade e, quando administrados com TAC, podem aumentar a incidência de dano renal (Quadro 3). Esses medicamentos incluem antibióticos aminoglicosídeos, vancomicina, sulfametoxazol-trimetoprima, anfotericina B, anti-inflamatórios não esteroides. Medicamentos conhecidos por inibir ou induzir a CYP3A4, alterando o *clearance* do TAC, incluem bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem), antifúngicos azóis (cetoconazol, fluconazol, itraconazol e voriconazol), antivirais (indinavir, itonavir, saquinavir), esteroides (metilprednisolona, contraceptivos orais), anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) (BAUER, 2008). Quando administrado concomitante com voriconazol ou posaconazol, a recomendação é reduzir a dose inicial do tacrolimus a 1/3 da dose original para evitar elevação dos níveis séricos (HARDINGER; MAGEE, 2022). Interações mais fracas foram observadas com clotrimazol, claritromicina, nifedipina, diltiazem, verapamil, amiodarona, danazol, etinilestradiol, omeprazole e nefazodona. As interações com alimento podem causar redução em até 27% da atividade do TAC (HARDINGER; MAGEE, 2022). Estudo de coorte com controles históricos avaliou o impacto clínico de um protocolo de monitoramento de medicamentos imunossupressores conduzido por farmacêuticos para receptores de TCTH em uso de tacrolimo. Os dados coletados por meio de revisão de prontuários incluíram o imunossupressor usado, as interações medicamentosas, os eventos adversos, os ajustes de dose, as concentrações do fármaco, o tempo para enxerto e o diagnóstico de DECH. O estudo avaliou 60 pacientes, sendo 30 em cada grupo pré e pós-protocolo. Após a incorporação do protocolo de MTF, o percentual de níveis séricos de tacrolimo que atingiu o alvo foi semelhante entre os grupos, pré-protocolo (68%) e pós-protocolo (64%), ($p=0,34$). Ocorreram 18 eventos adversos no grupo pré-protocolo e 10 no grupo pós-protocolo ($p = 0,03$). O evento adverso mais frequente antes do protocolo foi nefrotoxicidade (23%), enquanto no pós-protocolo 15% dos pacientes apresentaram este evento ($p=0,18$). A taxa de níveis terapêuticos no D+30 foi de 64% no grupo pré-intervenção e 68% no grupo pós-intervenção ($p=0,35$) e, na análise dos D+100, foi de 70% em ambos os grupos ($p=0,84$) (GAWEDZKI; COLLINS, 2021).

Quadro 3 - Interações farmacocinéticas fármaco CsA, TAC

| Fármaco | Mecanismo | Efeito | Recomendação |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antiepiléticos | | | |
| Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína | Indução CYP3A4 | Reduz o NS da CsA e TAC | -Monitorar os níveis séricos -Aumentar as doses do ICN quando necessário -Considerar modificação de terapia: levetiracetam |
| Antifúngicos | | | |
| Caspofungina | Desconhecido | -CsA aumenta toxicidade da caspofungina -Reduz o NS do TAC | -Monitorar a FH/hepatotoxicidade na combinação com CsA - Monitorar os NS de TAC e ajustar se necessário |
| Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol | Inibição da CYP3A4 e PgP | -Aumenta os NS de CsA e TAC | -Monitorar a resposta clínica -Monitorar os NS da CsA e TAC e reduzir a dose quando necessário -Itraconazol considerar modificação de terapia -Posaconazol/voriconazol considerar alteração de terapia, evitar a combinação |
| Inibidores da bomba de prótons (IBP)- não pantoprazol | | | |
| Omeprazol | CsA: desconhecido TAC: inibição CYP3A4/ CYP2C19 | -Aumenta o NS da CsA e TAC | - Monitorar os NS da CsA e ajustar a dose se necessário |
| Esomeprazol | Inibidor da CYP2C19 | -Aumenta o NS da CsA e TAC | -Monitorar os NS da CsA e ajustar a dose se necessário |
| Estatinas | | | |
| Atorvastatina Sinvastatina | Inibição da CYP3A4 Inibição do OATP1B1 mediador da recaptação hepática | -CSA aumenta o NS da estatina TAC tem efeito limitado | -Monitorar o risco de toxicidade pela estatina (miopatia e rabdomiólise) -Considerar mudança para atorvastatina -TAC: nenhuma ação é necessária |
| Metronidazol | Inibição da CYP3A4 | Aumenta os NS da CsA e TAC | Monitorar os NS |
| Corticosteróides Prednisona/metilpredn isolona | Indução CYP3A4/PgP Substrato CYP3A4 | - Diminui o efeito do TAC, pode aumentar ou diminuir as concentrações de CSA. - CsA e TAC aumentam os níveis do corticóide | Monitorar os NS do TAC e CsA Monitorar o risco de toxicidade do corticóide |
| Micofenolato mofetil (MMF) | Diminui a recirculação enterohepática | | Monitorar a resposta terapêutica do MMF |

Fonte: Adaptada de EBMT (2019)

Incluídos os medicamentos usados em pacientes de TCTH-HCPA *NS: nível sérico; FH: função hepática

1.6.2 Bussulfano

O Bu é um agente alquilante bifuncional usado como parte dos regimes de condicionamento no pré-TCTH para tratamento de neoplasias hematológicas (LMA, LMC) e doenças não neoplásicas. Esse fármaco apresenta concentração sérica muito variável de indivíduo para indivíduo e janela terapêutica estreita, com taxas mais elevadas de recaída e rejeição observadas em doentes com baixa exposição ao Bu (ZAO *et al.*, 2015). Altas doses estão associadas à toxicidade como DECH, síndrome oclusiva sinusoidal e morte.

A variabilidade farmacocinética (PK) intra e interpopulacional de Bu é alta, após doses equivalentes durante os regimes de condicionamento. A única via metabólica conhecida de Bu é a sua conjugação com a glutatona, uma reação catalisada principalmente pela enzima glutatona-S-transferase hepática, em particular pela isomorfa α -1. Além das medidas antropométricas, parte da variabilidade da PK de Bu pode ser explicada por variações genéticas no gene codificador da enzima GSTA1 (KIM *et al.*, 2018). Vários medicamentos têm risco de interação com o BU, como os antiepiléticos usados para prevenir convulsões decorrentes de neurotoxicidade do BU. Segundo Palmer *et al.* (2020), a fenitoína pode aumentar em 15% o *clearance* do Bu. Mesmo assim, a fenitoína é administrada 24h antes, durante e em até 48h após a infusão do Bu. Uso de paracetamol em combinação com administração de BU, ou em 72 horas antes, pode causar diminuição na depuração do BU (Quadro 4). Embora o significado clínico dessa interação não esteja bem estabelecido, o uso de paracetamol deve ser evitado durante a administração do Bu e 24h após, ou monitorar o BU.

O bussulfano em pacientes pediátricos apresenta variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica maior do que em adultos. Para a dose ajustada, pesquisadores chineses (ZAO, *et al.* 2015) desenvolveram um modelo populacional Pop-PK a partir de 467 amostras sanguíneas coletadas de 128 pacientes. Ao cabo de dois anos, 83,7% (IC 95%: 73,3–95,5) dos pacientes com ASC de bussulfano entre 950–1.600 $\mu\text{M} \times \text{min}$ sobreviveram livres de eventos (falha do enxerto, recidiva da doença e morte) comparados com 55% (IC 95%: 37,0–81,8; $p = 0,024$) nos que ficaram fora do intervalo de ASC.

Quadro 4 - Interações medicamentosas fármaco-bussulfano (BU)

| Fármaco | Mecanismo | Efeito | Recomendação |
|----------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Paracetamol | Competição pela glutatona | Aumenta o nível sérico do BU | Evitar o uso de paracetamol nas 72 horas anteriores ou simultaneamente com BU |
| Metronidazol | Inibição da CYP3A4 Competição pela glutatona | | |
| Itraconazol Voriconazol | Inibição da CYP3A4 | | Monitorar o aumento das concentrações do BU/monitorar a toxicidade do Bu |
| Fenitoína | Indução da glutadiona e CYP3A4 | Diminui o nível sérico do bussulfano | Monitorar a AUC do Bu ou considerar outro anticonvulsivante |

Fonte: Glotzbecker *et al.* (2019)

1.6.3 MTF na seção de Farmácia Clínica do HCPA

O MTF foi iniciado pela Farmácia Clínica do HCPA em 2018, para pacientes de TCTH, os quais utilizam fármacos cuja manutenção de níveis séricos no alvo é fundamental para o sucesso do tratamento, quais sejam: ciclosporina, tacrolimo e bussulfano. Baseia-se no princípio farmacocinético de que, quando os fármacos são administrados de forma constante - como uma infusão intravenosa contínua ou um medicamento oral administrado a cada 12 horas - as concentrações séricas do fármaco aumentam até que a taxa de administração do fármaco se iguale à taxa de metabolismo e excreção. Nesse ponto, as concentrações séricas do fármaco tornam-se constantes durante uma infusão intravenosa contínua ou exibem um padrão repetitivo ao longo de cada intervalo de dosagem para medicamentos administrados em horário programado.

Quando a ciclosporina é administrada por via oral na dose de 300 mg a cada 12 horas, sua concentração sanguínea seguirá o padrão repetitivo, e a concentração sérica aumentará após cada administração e diminuirá após a absorção ser completa. Este padrão de repetição contínua e as concentrações do fármaco para cada intervalo de dosagem tornam-se sobreponíveis quando a quantidade de ciclosporina absorvida a partir do trato gastrointestinal é igual à quantidade removida

pelo metabolismo hepático em cada intervalo de dosagem. Independentemente do modo de administração do fármaco, quando a taxa de administração é igual à taxa de remoção, a quantidade de fármaco contida no corpo atinge um valor constante. Essa condição de equilíbrio é conhecida como estado estacionário (*steady state*).

No protocolo de MTF de ciclosporina, as concentrações plasmáticas em estado estacionário são usadas para avaliar a resposta do paciente e calcular novos regimes de dosagem, a partir do doseamento realizado em vale (C_0). O MTF do TAC segue as mesmas orientações da ciclosporina, porém com parâmetros específicos do fármaco. A dosagem personalizada do bussulfano injetável segue os princípios farmacocinéticos gerais com determinação da ASC. A dose inicial é definida e administrada conforme protocolo de condicionamento. A primeira coleta de amostra de sangue é realizada trinta minutos antes da próxima dose a ser administrada em infusão por três horas. Uma hora após o término da infusão serão coletadas outras 4 amostras, com intervalo de uma hora entre elas. A obtenção das amostras é realizada durante um período de tempo que deve equilibrar a meia-vida do medicamento (normalmente 2 a 3 horas) e a frequência de dosagem para uma estimativa precisa da exposição do paciente ao BU. O *clearance* do BU é calculado a partir da dose administrada e da exposição ao BU resultante e avaliada pela área sob a curva (ASC) (PALMER *et al.*, 2020). As coletas são repetidas nos quatro dias de infusão de bussulfano. Detalhamento dos protocolos de MTF aplicados para ciclosporina, tacrolimo e bussulfano no HCPA é apresentado nos anexos 1, 2 e 3.

1.6.4. Atuação do Farmacêutico no MTF

A complexidade dos regimes de tratamento incluindo medicamentos que requerem MTF, a toxicidade do condicionamento, o tratamento de comorbidades e as complicações pós-TCTH justificam a presença do farmacêutico clínico na equipe multidisciplinar. O monitoramento da terapia medicamentosa é um processo contínuo no qual os farmacêuticos revisam os registros dos pacientes, identificam e resolvem problemas da terapia farmacológica, como eventos adversos a medicamentos, interações medicamentosas, ajustes de dose, comunicam e discutem com os prescritores quando necessário. Já o MTF refere-se especificamente ao ajuste da dose baseada na concentração sanguínea do fármaco

(monitoramento farmacocinético) e biomarcadores (monitoramento farmacodinâmico), quando correlacionados à eficácia e à toxicidade (creatinina, níveis potássio e magnésio no sangue). Cabe ao farmacêutico a orientação dos processos e dos procedimentos para medir esses valores, bem como a interpretação dos parâmetros farmacocinéticos associados à eficácia e à toxicidade (ou seja, área sob a curva concentração-tempo e/ou concentração no estado estacionário) para definir as modificações de dose necessárias (CLEMMONS *et al.*, 2018). Dessa forma, a atuação do farmacêutico agrega valor na linha de cuidado do TCTH.

O impacto clínico do monitoramento de medicamentos imunossupressores conduzido por um farmacêutico foi avaliado em um protocolo para receptores de TCTH em uso de tacrolimo. Esse estudo (GAWEDZKI; COLLINS, 2021) concluiu que a incorporação de um protocolo de MTF conduzido por farmacêuticos para medicamentos com índices estreitos resulta em melhora dos resultados de segurança para os pacientes sem aumentar o risco de DECH ou recaída. Côrrea e colaboradores (2016) conduziram um estudo comparando MTF no ambiente ambulatorial para pacientes de TCTH atendidos por farmacêutico clínico com os pacientes que não eram atendidos pelo farmacêutico. A intervenção farmacêutica resultou em 82% de níveis de tacrolimo e ciclosporina adequados em comparação com 65% quando o farmacêutico não estava envolvido ($p = 0,004$). O estudo não avaliou resultados clínicos.

Em 2021, a estratégia do MTF da CsA em crianças submetidas ao TCTH foi avaliada através de um estudo retrospectivo de custo-efetividade (BEYRON *et al.* 2021), que analisou a incidência de DECHa nos primeiros 100 dias pós-transplante. O custo foi estimado por metodologia de microcusteio para os grupos com farmacêutico ($n=90$) e sem farmacêutico ($n=54$). O tempo médio necessário para o farmacêutico realizar o MTF foi de $11,0 \pm 5,15$ min. O custo total médio por paciente foi significativamente menor ($p < 0,01$) no grupo com monitoramento com farmacêutico (€85.947) do que no grupo controle (€100.435). O MTF foi um fator de proteção (odds ratio = 0,86) para a DECHa grave e permitiu aumento na porcentagem de alcance da meta em qualquer período pós-TCTH.

1.7 SAÚDE BASEADA EM VALOR NO TCTH

O TCTH é um procedimento de alta complexidade, que necessita de recursos especializados, e seu custo varia de acordo com a doença, doador, tipo de condicionamento e complicações pós TCTH. Em função da complexidade clínica envolvida, requer muitos tipos de recursos - pessoal, equipamentos, espaço e suprimentos — cada um com capacidades e custos diferentes. Esses recursos são usados ao longo da linha de cuidado do TCTH, em processos que começam com o primeiro contato do paciente com a organização e continuam com um conjunto de consultas clínicas, tratamentos durante a internação, no pós-TCTH e processos administrativos até que o atendimento ao paciente seja concluído. Os resultados medidos e o custo da linha de cuidado do TCTH devem abranger todo o ciclo de atendimento, que envolve equipe multiprofissional realizando várias intervenções, desde a indicação para o transplante, a internação até a alta hospitalar e o gerenciamento contínuo deste paciente enquanto acompanhado pelo serviço transplantador.

A avaliação de custos do TCTH deve, portanto, levar em conta os custos totais de todos os recursos usados por um paciente à medida que ele atravessa o sistema de saúde. Isso significa rastrear a sequência e a duração dos processos clínicos e administrativos utilizados por pacientes individuais.

1.7.1 Custos em saúde

A avaliação de custos em saúde considera a identificação, quantificação e valoração dos recursos usados nos cuidados de saúde. O custo de uma atividade é o valor monetário de todos os recursos organizacionais consumidos para desempenhar essa atividade (BRASIL, 2021; ETGES *et al.*, 2021; DRUMMOND *et al.*, 2005). A avaliação de custos em uma análise econômica baseia-se nos princípios da economia de bem-estar social (*welfare economics*), que se preocupa com o impacto de qualquer mudança no bem-estar geral da sociedade.

A informação do custo é importante para priorizar a alocação dos recursos no processo de cuidado à saúde. O efeito econômico dos custos depende da perspectiva a ser avaliada, isto é, do ponto de vista do sistema de saúde, dos

hospitais ou da sociedade. Na análise econômica, os custos são expressos em valor monetário e podem ser diretos, indiretos ou intangíveis:

1. custos diretos: incluem os custos dos recursos consumidos para fornecer bens ou serviços de saúde específicos. Podem ser médicos ou não médicos. Os custos médicos diretos são gerados pelo uso dos serviços de saúde, como diárias hospitalares, honorários médicos, medicamentos, exames diagnósticos, não sendo necessária metodologia de rateio. Independentemente da perspectiva escolhida para uma avaliação econômica, a categoria de custo médico direto é sempre considerada, pois é relevante em todas as populações. Os custos diretos não médicos refletem a utilização dos recursos não relacionados ao serviço de saúde; são os custos dos pacientes e das famílias, como transporte para a unidade de saúde, compra de medicamentos não fornecidos, adaptações domiciliares e em veículos, despesas relacionadas diretamente à condição de saúde (DRUMMOND; STODDART; TORRANCE, 1987; TAN, 2009; BRASIL MS DIRETRIZ METODOLÓGICA, 2019);
2. custos indiretos: são os custos associados a doenças, mas não decorrentes de seu tratamento. Os custos médicos indiretos referem-se aos serviços de saúde que não se relacionam com a opção de tratamento em consideração. Os custos indiretos estão associados a perdas de produtividade em decorrência da ausência no trabalho ou da queda de rendimento, assim como ao tempo que o paciente leva no sistema para o seu tratamento e o tempo que cuidadores e familiares necessitam para o seu cuidado (DRUMMOND; STODDART; TORRANCE, 1987; TAN, 2009; BRASIL MS DIRETRIZ METODOLÓGICA, 2019). Também são custos indiretos consumo de energia elétrica, gás, manutenção, administração, etc;
3. custos intangíveis: São custos que não podem ser quantificados em termos monetários. Representam a alteração na qualidade de vida do indivíduo e as consequências da doença em si, como a dor e o sofrimento (DRUMMOND; STODDART; TORRANCE, 1987).

Os custos podem, ainda, ser classificados conforme Souza (2013):

1. custos fixos: São aqueles cujo valor não se altera quando se aumenta ou diminui a quantidade de produtos ou o volume dos serviços produzidos

em determinado período de tempo; independem do número de pacientes atendidos: segurança, pagamento de contas, funcionários;

2. custos variáveis: São aqueles cujo valor se altera quando aumenta ou diminui a quantidade da produção ou o volume dos serviços prestados.

1.7.2 Métodos de custeio em saúde

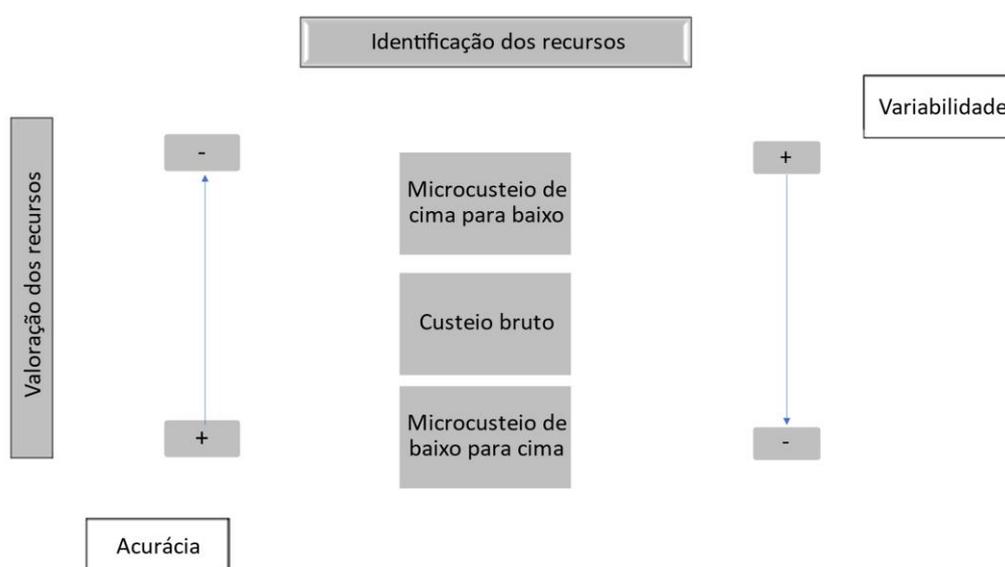
A avaliação dos custos individuais dos serviços de saúde permite entender se as diferenças de custo entre as opções de tratamento são decorrentes das variações no custo unitário ou devido à variação na intensidade de uso dos recursos, e a entender a forma de distribuição dos dados de custo nos quais as estimativas são baseadas (TAN, 2009; ETGES *et al.*, 2019). Os métodos de custeio consideram precisão (o cálculo de custos obtidos reflete os custos reais incorridos), viabilidade, consistência (validade interna) e generalização (validade externa) para a estimativa de custos de serviços de saúde dentro da categoria de custo médico (TAN, 2009; ETGES *et al.*, 2019).

A principal característica que distingue métodos de cálculo de custos em saúde é a forma como são identificados e avaliados os componentes de custos. Incluem componentes de custo direto (tais como serviços de diagnóstico, consumíveis, internamento e mão-de-obra) e componentes de custos indiretos (despesas gerais e capital). Com relação à identificação, os custos podem ser coletados pela metodologia de macrocusteio ou custeio bruto (*gross-costing*), ou de microcusteio (*microcosting*). Os componentes de custo, por sua vez, podem ser avaliados por métodos de cima para baixo (*top-down*) ou de baixo para cima (*bottom-up*) (BRASIL, 2019; ETGES; POLANCZYK *et al.*, 2020; TAN, 2009; ŠPACÍROVÁ, 2020). No custeio bruto, as abordagens geralmente dependem de grandes bancos de dados agregados (dados secundários), como estatísticas nacionais. Identificam-se somente os componentes de custo que terão impacto no serviço de saúde que está sendo analisado, como diárias de internação. A principal desvantagem desta metodologia é a baixa precisão e confiabilidade, pois dependem da qualidade dos dados secundários (MOGYOROSY; SMITH, 2005). O microcusteio de baixo para cima (*bottom up*) é considerado o padrão ouro nas avaliações econômicas em saúde, porque identifica todos os componentes relevantes dos

custos e o valor de cada componente para todos os pacientes individuais, resultando em maior acurácia dos custos estimados.

A acurácia e a precisão dos métodos estão sintetizados na Figura 2.

Figura 2 - Níveis de precisão e viabilidade para a estimativa de custos de serviços de saúde



Fonte: Adaptado de TAN (2009)

1.7.2.1 Microcusteio

Nos estudos de microcusteio, todos os componentes de custo são definidos no nível mais detalhado, a partir de dados individuais do tratamento do paciente, por revisão do prontuário ou da ficha clínica do estudo. A unidade de análise em microcusteio é o serviço individual. Considerando a perspectiva da análise do estudo, o método procura avaliar os custos com a maior precisão possível, incluindo os custos diretos e indiretos dos cuidados prestados. Isso permite isolar os custos diretamente empregados para um paciente e visualizar a influência nas despesas totais e a realização de análises estatísticas para detecção de diferenças de custo entre pacientes, de cada componente de custo individual e combinação de componentes de custo.

O microcusteio *top down* identifica todos os componentes de custo relevantes, mas avalia cada componente para uma média de pacientes, separando os custos de recursos abrangentes, como contas anuais. Embora, seja uma metodologia fácil de

aplicar, ela não rastreia os custos diretamente para os pacientes que incorrem nesse custo. Análises estatísticas acima citadas não podem ser realizadas e as diferenças entre pacientes não podem ser detectadas (TAN, 2009; ETGES *et al.*, 2019). O microcusteio *bottom-up* primeiro identifica os recursos empregados para cada paciente individualmente e depois os avalia usando custos unitários para obter os custos totais por paciente. Essa metodologia é considerada o padrão ouro na avaliação econômica, porque identifica todos os componentes relevantes dos custos e o valor de cada componente para cada paciente, resultando em maior acurácia dos custos estimados. No entanto, um desafio importante na condução do microcusteio ascendente é a sua viabilidade. É uma metodologia demorada e trabalhosa e nem sempre é possível obter a informação hospitalar completa. Segundo ETGES *et al.* (2021), os passos para a estimativa de custo baseado em microcusteio são: definição da perspectiva de análise; definição da unidade de análise; identificação de itens de custo; mensuração dos itens de custo; valoração dos itens de custo; e avaliação de incertezas nas estimativas.

1.3.2.2 Método de custeio por atividade e tempo (TDABC) em estudos de Microcusteio

Como forma de condução de estudos de microcusteio, a literatura utiliza métodos de gestão de custos contemporâneos, como o método de custeio baseado em atividades e tempo (TDABC). O TDABC foi proposto como uma melhoria no custeio baseado em atividades porque torna as análises de custo precisas, mais rápidas e fáceis de atualizar usando estimativas de dois parâmetros: (i) o custo unitário dos insumos e recursos; (ii) o tempo e a quantidade de recursos necessários para realizar uma atividade (ETGES *et al.*, 2020). É uma metodologia que calcula os custos dos recursos de saúde consumidos à medida que um paciente se move ao longo de um processo de atendimento. Inclui o custo de todos os recursos de pessoal, supervisão, ocupação, equipamentos e tecnologia fornecidos a este departamento ou processo. O custo total é dividido pela capacidade do tempo disponível dos funcionários que realmente executam o trabalho do departamento para obter a taxa de custo de capacidade (KAPLAN; ANDERSON, 2007). O princípio fundamental deste método é que ele transforma os direcionadores de custo em

equações de tempo que representam o tempo necessário para se realizar a atividade. O modelo TDABC reproduz os processos reais usados para executar o cuidado do paciente. Portanto, captura muito mais variação e complexidade do que um modelo baseado em atividade (ABC) convencional. No modelo ABC são analisados o comportamento dos custos por atividade realizada, estabelecendo-se relações entre as atividades e o consumo dos recursos, independentemente das fronteiras departamentais (SOUZA, 2013). No TDABC, as atividades consumidas na produção de bens e serviços são identificadas e analisadas a partir do ciclo temporal, da produtividade e do valor agregado. O ciclo temporal refere-se ao tempo despendido para executar a atividade identificada. A produtividade consiste na quantidade de produtos fabricados ou de serviços prestados por hora ou outra unidade de tempo. O valor agregado representa a importância da realização da atividade nos processos de produção do bem ou da prestação do serviço, bem como do impacto da continuidade ou não dessa atividade nos processos (SOUZA, 2013). O método ABC introduz os direcionadores de custo, que são recursos que determinam principalmente os custos totais dos serviços ou dos produtos possibilitando melhor eficiência técnica (MOGYOROSY; SMITH, 2005). Nos métodos de custeio baseados em atividades, calcula-se o custo do serviço prestado ao paciente a partir da referência de consumo de atividades e recursos que cada serviço utiliza (*Bottom-up*). Já, na metodologia de custeio por absorção, adotada no âmbito do SUS, o objetivo é ratear todos os seus elementos (fixos e variáveis) em todas as fases do processo. Os custos diretos são apropriados diretamente aos procedimentos realizados, enquanto os indiretos são rateados de acordo com a necessidade da instituição. O método distribui gastos aos departamentos e, em sequência, aos serviços (*Top-down*) (ETGES *et al.*, 2019). A vantagem deste método é a facilidade de distribuição dos custos, e as desvantagens são o fato de não fornecer informações suficientes para o processo de decisão gerencial e a dificuldade do estabelecimento de critérios de rateio para alocação dos custos indiretos.

A coleta e análise dos dados no TDABC compreendem sete etapas divididas entre os processos de coleta de dados e os processos de análise de dados listados abaixo (CHOLA *et al.*, 2022; KEEL *et al.*, 2017).

Processos de coleta de dados:

1. definir o serviço em consideração;

2. definir a cadeia de valor da prestação de cuidados, ou seja, mapear todas as principais atividades realizadas em todo o ciclo de atendimento;
4. desenvolver mapas de processos que incluam cada atividade na prestação de cuidados ao paciente e incorpore todos os e recursos indiretos;
5. obter estimativas de tempo para cada processo, ou seja, obter estimativas de tempo para todas as atividades e recursos utilizados.

Processos de análise de dados:

1. estimar o custo de fornecimento de recursos de atendimento ao paciente, ou seja, o custo de todos os recursos diretos e indiretos envolvidos na prestação do cuidado;
2. estimar a capacidade de cada recurso e calcular taxa de custo de capacidade (CCRs);
3. calcular o custo total do atendimento ao paciente.

O processo de coleta de dados utiliza mapas que reproduzem o processo de cuidar de um paciente. Esse processo é mapeado e dividido em etapas discretas e sequenciais, gerando dados de tempo e movimento que medem a duração que os pacientes ou provedores gastam em cada uma das etapas. A perspectiva do TDABC é a do paciente, ao contrário de outros tipos de estudos de tempo e movimento.

O processo de análise de dados inclui o cálculo da taxa de custo de capacidade (CCR) definida como o custo dos recursos dividido pela capacidade prática desses recursos (KEEL *et al*, 2017). É expresso na forma de “moeda por minuto”. O cálculo do CCR envolve fazer um inventário de todos os recursos (edifícios, pessoal, bens e equipamentos médicos) que são diretos ou indiretamente empregados para cuidar de um paciente. Todos os componentes devem ser expressos no tempo, incluindo equipamentos médicos – para os quais será necessário estimar expectativa de vida útil. A capacidade expressa no tempo é dividida pelo custo de cada recurso para calcular a taxa de custo de capacidade.

O TCTH é um processo que compreende várias etapas, incluindo o encaminhamento do onco-hematologista responsável; o controle adequado da doença; a determinação da cobertura do seguro (privado ou público); a autorização médica; a aquisição das células de um doador (alogênico); a internação para o TCTH, o condicionamento, a infusão das células; o monitoramento enquanto neutropênico e a recuperação da contagem permitindo alta hospitalar. Seguem-se

as etapas de convalescência e seguimento a longo prazo. Atualmente, a maioria dos pacientes que necessitam de TCTH vai ter um doador, e consegue-se atingir desfechos com maior sobrevida que necessitam monitoramento para efeitos tardios. Cada uma das etapas são oportunidades e desafios para a melhoria do cuidado.

2 JUSTIFICATIVA

O TCTH é um desafio para pacientes e para a equipe de saúde por ser um processo complexo e de alto risco. Assim, quanto mais informações a respeito do manejo farmacológico, melhor será conduzido o processo. Neste âmbito, apesar da evidência do benefício do uso de imunoglobulina antitimócito-ATG para prevenção de DECH, não está claramente definida a dose ideal a ser usada, com a melhor relação risco benefício. Justifica-se, assim, a realização de mais estudos, como revisão sistemática da literatura a fim de contribuir para reduzir a incerteza quanto às doses a serem administradas. Outra questão que pode ser otimizada no uso dos fármacos é o ajuste de dose. Na prática clínica, é fundamental que as doses dos medicamentos sejam mantidas nas faixas terapêuticas para o sucesso do transplante e para evitar complicações. Na prática clínica diária do TCTH no HCPA, os médicos assistentes fazem os ajustes de doses da ciclosporina e tacrolimus baseados em protocolos que levam em conta o nível sérico do fármaco, a função renal e a metabólica. Para melhora desse processo, o farmacêutico clínico da equipe realiza o MTF da ciclosporina quando solicitado, objetivando atingir e manter os níveis desejados com melhores resultados clínicos. Além do MTF para ciclosporina, está sendo implantado o MTF do tacrolimo e bussulfano, esperando-se impactar na redução da DECH e melhora na segurança do paciente.

Diante da escassez de dados sobre os desfechos clínicos do MTF como um componente do acompanhamento farmacoterapêutico, é oportuno avaliar os resultados obtidos quando aplicado a pacientes submetidos ao TCTH. Adicionalmente, é importante avaliar aspectos econômicos envolvidos sob a perspectiva do hospital. Estudos de microcusteio pelo método TDABC permitem estimar custos com maior precisão e identificar os pontos para melhoria.

3 OBJETIVOS

Os objetivos desta tese são clínicos e econômicos.

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Os objetivos gerais elencados são:

1. avaliar a efetividade do MTF na qualidade do cuidado do paciente submetido ao TCTH alogênico;
2. avaliar os custos do TCTH alogênico durante o período de internação para o TCTH em um hospital público de ensino.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos são:

1. avaliar a eficácia e segurança de doses altas versus doses baixas de ATG na prevenção de DECH;
2. comparar a incidência de DECH e eventos clínicos em pacientes sob MTF com controles históricos;
3. estimar o custo de pacientes submetidos ao TCTH alogênico em dois períodos: 12/2014-07/2016 versus 01/2019-12/2020;
4. descrever a composição dos custos do TCTH geral e por grupo do estudo. Períodos de internação: 12/2014-07/2016 versus 01/2019-12/2020.

4 DISCUSSÃO GERAL

A DECH é uma das complicações mais sérias e frequentes que contribui para a mortalidade e a morbidade após o TCTH alogênico. Entre os imunossuppressores empregados, a imunoglobulina de coelho antitimócito (ATG) tem sido usada em regimes de profilaxia de TCTH como uma estratégia para a depleção in vivo de linfócitos T para prevenir DECH. A maioria dos estudos são controversos com relação às informações sobre tipo, dose e duração do tratamento na profilaxia da DECH, pouco abordado em ensaios clínicos. Realizamos a revisão sistemática e a metanálise para melhor definir o benefício clínico do tratamento com ATG em diferentes esquemas de dosagem. Este trabalho acrescenta evidências para a escolha da dose de ATG na profilaxia da DECH, concordando que dose total mais alta de ATG-T é mais eficaz do que uma dose baixa na prevenção de desfechos relacionados à DECH, mas também leva a taxas mais elevadas de reativação de CMV e distúrbio linfoproliferativo pós-transplante. A análise de sensibilidade incluindo apenas os quatro ensaios clínicos randomizados sugere que o dano é igual ao benefício, quando ATG-T é usado em dose em torno de 7 mg/Kg. A dose de ATG-T de 7mg/kg versus a dose mais baixa mostrou um número necessário para tratar 8 pacientes e evitar um caso de DECH agudo grau II-IV, com um número de dano de 8 pacientes para recaída em um ano no grupo de dose mais alta. O estudo sugere que uma dose menor que 7 mg/kg tem melhor relação risco-benefício do que uma maior.

A incorporação da farmacocinética clínica nas atividades do farmacêutico trouxe melhoria dos processos, como a racionalização das solicitações de exames de nível sérico dos imunossuppressores CSA e TAC. No período do grupo-controle não havia uma rotina de doseamento, o ajuste de dose era realizado pelo peso do paciente e, com a implementação do MTF, houve redução nas solicitações de exames, pois atualmente são realizadas coletas 2 vezes por semana, considerando o tempo de meia vida e o tempo para atingir o *steady state*. Um avanço importante foi o doseamento do BU que permite, por meio da avaliação da área sob a curva, o ajuste da dose de forma mais precisa e segura, uma vez que a rejeição do enxerto ou toxicidade estão relacionadas à exposição. O doseamento do BU foi incorporado como rotina em protocolos de condicionamento na pediatria. Para que o MTF seja usado de forma mais eficaz, foram elaborados protocolos de monitoramento para

BU, CSA e TAC, considerando questões como dose, intervalo de dosagem, patologia, medicação concomitante, tipo de amostra e tempo de coleta que são fatores essenciais e que podem afetar a interpretação. O estudo também mostrou uma mudança no perfil da coorte com mais crianças, transplantes haploidêntico e sangue periférico como fonte de células a partir de 2019. Apesar das limitações dos controles históricos por falta de informações por vezes, foi possível observar tendência a maior sobrevida no grupo com MTF, que também pode ter a influência da implementação de novas rotinas da enfermagem e da equipe multidisciplinar.

O TCTH é uma linha de cuidado de alta complexidade. Por meio do estudo de microcusteio, foi possível detalhar, a partir de dados individuais, os custos do TCTH com mais precisão no cuidado ao paciente. Por intermédio do método de custeio TDABC, foi calculado o custo do serviço prestado a partir da referência de consumo de atividades e dos recursos utilizados, mapeando as atividades do transplante. Desta forma, permite implementar melhorias das quais o paciente mais precisa. O hospital, conhecendo detalhadamente os custos do processo, pode reivindicar ressarcimentos mais justos e contribuir para implementar políticas públicas específicas.

5 CONCLUSÕES

Considerando os objetivos desta tese concluímos que:

1. o MTF conduzido pelo farmacêutico clínico é efetivo como uma estratégia para agregar valor aos resultados de saúde na linha de cuidado do TCTH;
2. as doses de ATG tem melhor razão custo-benefício quando administrada com doses menor que 7mg e maior que 4mg;
3. o MTF não reduziu a incidência de DECH, mas associou-se a menor mortalidade e maior sobrevida em 2 anos;
4. o custo total do TCTH na coorte mostrou-se elevado e não é totalmente coberto pelo reembolso do SUS;
5. o custo médio total estimado do paciente de TCTH foi menor no grupo com MTF, apesar do custo incremental da atividade do farmacêutico clínico. Os insumos foram os responsáveis pela maior parcela do custo devido, particularmente os medicamentos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram coletados dados que fornecem muitas outras informações que podem auxiliar a resolver problemas relacionados à linha de cuidado do TCTH. Contém informações da fase pré TCTH até 2 anos de acompanhamento pós TCTH que podem ser explorados. Os resultados favoráveis sobre os desfechos clínicos e custos serão úteis para o Serviço de Farmácia avaliar a pertinência de expandir o MTF para a os transplantes sólidos como parte de seu planejamento estratégico. O MTF também é aplicável na otimização de tratamentos farmacológicos em outras áreas como a psiquiatria e a infectologia.

REFERÊNCIAS

- AHLMANN M.; HEMPEL G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Oct;78(4):661-71. doi: 10.1007/s00280-016-3152-1.
- ARMAND P. *et al.* The addition of sirolimus to the graft-versus-host disease prophylaxis regimen in reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma: a multicentre randomized trial. *Br J Hematol*. 2016;173(1):96–104. https://sbtmo.org.br/wp-content/uploads/2021/07/02_DECH.pdf. Acesso em 01/12/2022.
- AVERBUCH D. Bacterial Infections. *In*: CARRERAS E. *et al.*, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition. *Cham (CH)*: Springer; 2019. Chapter 36. DOI 10.1007/978-3-030-02278-5_12.
- BAUER, L.A. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. New York: MacGraw Hill, 2008. ISBN 0071476288.
- BEYRON C. *et al.* Impact of a Bayesian Individualization of Cyclosporine Dosage Regimen for Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ther Drug Monit*. 2021 Aug 1;43(4):481-489. doi: 10.1097/FTD.0000000000000886. PMID: 33814541.
- BONE MARROW DONORS WORLDWIDE (BMDW). *Base de dados*. Disponível em: <https://www.bmdw.org>. Acesso em: 15 out. 2022.
- BONIFAZI F. *et al.* Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2020 Apr 3; 11:489. doi: 10.3389/fimmu.2020.00489. PMID: 32318059; PMCID: PMC7147118.
- BOOTH G.S. *et al.* Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Aug;19(8):1152-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.03.018. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23571461.
- BYFORD S. *Because It's Worth It: A Practical Guide to Conducting Economic Evaluations in the Social Welfare Field*. *Joseph Rowntree Foundation*. London, 2003.
- CARLONE G. *et al.* Area-under-the-Curve-Based Mycophenolate Mofetil Dosage May Contribute to Decrease the Incidence of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Pediatric Patients. *J Clin Med*. 2021 Jan 21;10(3):406. doi: 10.3390/jcm10030406. PMID: 33494356; PMCID: PMC7865591.
- CARRERAS E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2015 Feb;168(4):481-91. doi: 10.1111/bjh.13215. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25401997.
- CHAO N.J.; ZEISER R. Pathogenesis of graft-versus-host disease (GVHD). in UptoDate Literature review current through: Jul 2022. | This topic was last updated: Apr 8, 2021. Acesso em 10.10.2022.

CHOLA L.; MCBAIN R.; CHI Y-LING. Costing Healthcare Services Using Time-Driven Activity-Based Costing A Simple Step-By-Step Guide for Data Collection and Analysis. *Center for Global Development*. 2022 out. Disponível em: <https://www.cgdev.org/sites/default/files/costing-healthcare-services-using-time-driven-activity-based-costing-simple-step-step.pdf>. Acesso em: 02 jan. 2023.

CLEMMONS *et al.* The Hematopoietic Cell Transplant Pharmacist: Roles, Responsibilities, and Recommendations from the ASBMT Pharmacy Special Interest Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 May;24(5):914-922. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.803. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29292057.

COOPER, R. *et al.* Profit priorities from activity-based costing. *Harvard Business Review*, v. 69, n. 3, p. 130-135, 1991.

CORRÊA P.M. *et al.* Immunosuppressive serum levels in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: pharmaceutical care contribution. *Pharm Pract (Granada)*. 2016 Apr-Jun;14(2):683. doi: 10.18549/PharmPract.2016.02.683. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27382420; PMCID: PMC4930854.

CYCLOSPORINE (ciclosporin) (systemic): Drug information in UptoDate Literature review current through date. 2023. Acesso em: 05 maio 2023.

DE SOUZA, A. A. *Gestão financeira e de custos em hospitais*. São Paulo: Atlas, 2013.

DEHN J. *et al.* 8/8 and 10/10 high-resolution match rate treating Acute and Chronic Graft Versus Host Disease.

DRUMMOND M.F. *et al.* *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2005.

ETGES, A.P.B.S. *Diretriz Metodológica: estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Acesso em 20.05. 2023.*

ETGES, A.P.B.S. *et al.* An 8-step framework for implementing time-driven activity-based costing in healthcare studies. *The European Journal of Health Economics*, 20(8), 2019. pp.1133-1145.

ETGES, A.P.B.S.; POLANCZYK C.A.; URMAN R.D. A standardized framework to evaluate the quality of studies using TDABC in healthcare: the TDABC in Healthcare Consortium Consensus Statement. *BMC Health Services Research* (2020) 20:1107.

ETGES, A.P.B.S.; RUSCHE, K.; POLANCZYK C.; URMAN, R.D. Advances in Value-Based Healthcare by the Application of Time-Driven Activity-Based Costing for Inpatient Management: A Systematic Review. *Value in Health*, (2020), 812-823, 23(6).

FATHIMA A. *et al.* *Recent Metabolic Advances for Preventing ans 14*. PMID: 25398933; PMCID: PMC4304105.

FLOWERS M.E.; MARTIN P.J. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015 Jan 22;125(4):606-15. doi: 10.1182/blood-2014-08-551994. Epub 2014 Nov for the be the match unrelated donor registry. *Biol Blood Marrow Transplant*.

2015 Jan;21(1):137-41. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.10.002. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25307419.

FREEMAN D.J. Pharmacology and pharmacokinetics of cyclosporine. *Clin Biochem.* 1991 Feb;24(1):9-14. doi: 10.1016/0009-9120(91)90084-r. PMID: 2060139

FUNKE V.A.M. *et al.* VI Consensus of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation (SBTMO) - Consensus on Graft-versus-Host Disease (GVHD).2023. *Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy*, 4(1), 188. <https://doi.org/10.46765/2675-374X.2023v4n1p188>

FÜRST D. *et al.* HLA Matching in Unrelated Stem Cell Transplantation up to date. *Transfus Med Hemother.* 2019 Oct;46(5):326-336. doi: 10.1159/000502263. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31832058; PMCID: PMC6876603.

GAO Y. *et al.* Prognostic factors and clinical outcomes in patients with relapsed acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 58, 863–873 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41409-023-01989-3>

GARCÍA CADENAS I. *et al.* Impact of cyclosporine levels on the development of acute graft versus host disease after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:620682. doi: 10.1155/2014/620682. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24623962; PMCID: PMC3929065.

GAWEDZKI P.; COLLINS J. Impact of the implementation of a pharmacist-driven immunosuppression drug monitoring protocol for hematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2021;27(8):1907-1913. doi:10.1177/1078155220975088.

GHICULESCU R. *Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it.* *Aust Prescr* 2008; 31:42-4.

GLOTZBECKER B. *et al.* Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Jul;18(7):989-1006. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.11.029. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22155504.

GOTA V. *et al.* A Limited Sampling Strategy for Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil for Prophylaxis of Acute Graft-Versus-Host Disease in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Cell Transplant.* 2020 Jan-Dec; 29:963689720912925. doi: 10.1177/0963689720912925. PMID: 32495641; PMCID: PMC7444217.

GRAGERT L. *et al.* HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):339-48. doi: 10.1056/NEJMsa1311707. PMID: 25054717; PMCID: PMC5965695.

GROSS A.S. Best practice in therapeutic drug monitoring. *BR J CLIN PHARMACOL.* 2001;52 Suppl 1(Suppl 1):5S-10S. doi: 10.1046/j.1365-2125.2001.0520s1005. x. PMID: 11564048; PMCID: PMC2014621.

HAMILTON B.K. Current approaches to prevent and treat GVHD after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov 30;2018(1):228-235. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.228. PMID: 30504315; PMCID: PMC6246030.

HARDINGER K.; MAGEE C.C. *In UptoDate Literature review*: Dec 21,2021. Acesso em: 05 dez. 2022.

HÉRITIER J. *et al.* Optimized cyclosporine starting dose may reduce risk of acute GvHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center cohort study. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Apr;57(4):613-619. doi: 10.1038/s41409-022-01598-6. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35132203; PMCID: PMC8993684.

HOLTAN S.G. *et al.* Disease progression, treatments, hospitalization, and clinical outcomes in acute GVHD: a multicenter chart review. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Oct;57(10):1581-1585. doi: 10.1038/s41409-022-01764-w. Epub 2022 Jul 30. Erratum in: *Bone Marrow Transplant*. 2023 Feb;58(2):237. PMID: 35908108; PMCID: PMC9576589.

HOOKER D.S. Improved Therapeutic Approaches are Needed to Manage Graft-versus-Host Disease. *Clin Drug Investig*. 2021 Nov;41(11):929-939. doi: 10.1007/s40261-021-01087-6. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34657244; PMCID: PMC8556206.

HUANG B. *et al.* Comparison of Tacrolimus and Cyclosporine Combined with Methotrexate for Graft Versus Host Disease Prophylaxis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation*. 2020 Feb;104(2):428-436. doi: 10.1097/TP.0000000000002836. PMID: 31283681.

INTERNATIONAL Association of Therapeutic drug Monitoring: Definitions of TDM &CT. 2013. Disponível em: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct>. Acesso em: 15 out. 2022.

IZUMI N. *et al.* Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis of 73 patients who received cyclosporin A. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Nov;40(9):875-80. doi: 10.1038/sj.bmt.1705834. Epub 2007 Aug 27. PMID: 17724440.

JAGASIA M.H. *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21:389. e1–401.e1.

JAGASIA M.H. *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21:389. e1–401.e1.

KANDA Y. *et al.* Kanto Study Group for Cell Therapy. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jan;51(1):103-9. doi: 10.1038/bmt.2015.222. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26437063.

KAPLAN, R.S. *et al.* *Time-driven activity-based costing: a simpler and more powerful path to higher profits*. v. 82. Boston: Harvard Business School Press Books, 2007.

KEEL G. *et al.* Time-driven activity-based costing in health care: A systematic review of the literature. *Health Policy* (Amsterdam, Netherlands). 2017 Jul;121(7):755-763. DOI: 10.1016/j.healthpol.2017.04.013. PMID: 28535996.

KHADDOUR K.; HANA C.K.; MEWAWALLA P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2022 Jun 27. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30725636.

KIM H.Y. *et al.* Precision dosing of target anticancer drugs -challenges in the real world. *Transl Cancer Res.* 2017;6(Suppl 10):S1500-S15.

KIM M.G. *et al.* Effect of glutathione S-transferase genetic polymorphisms on busulfan pharmacokinetics and veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation: A meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019 Jun;124(6):691-703. doi: 10.1111/bcpt.13185. Epub 2018 Dec 25. PMID: 30511436.

KLEIN O. *et al.* Transplant for non-malignant disorders: an International Society for Cell & Gene Therapy Stem Cell Engineering Committee report on the role of alternative donors, stem cell sources and graft engineering. *Cytotherapy* 25 (2023) Volume 25, Issue 5, May 2023, Pages 463-471

LAWITSCHKA A. *et al.* European Society for Blood, Marrow Transplantation (EBMT) Pediatric Diseases Working Party. Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int.* 2020 Jul;33(7):762-772. doi: 10.1111/tri.13601. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32133691; PMCID: PMC7384018.

LEE S.J. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2017 Jan 5;129(1):30-37. doi: 10.1182/blood-2016-07-686642. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27821503; PMCID: PMC5216262.

MALARD F. *et al.* Impact of cyclosporine-A concentration on the incidence of severe acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Jan;16(1):28-34. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.08.010. Epub 2009 Oct 1. PMID: 20053329.

MARTINEZ-CIBRIAN N.; ZEISER R.; PEREZ-SIMON J.A. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions. *Blood Rev.* 2021 Jul; 48:100792. doi: 10.1016/j.blre.2020.100792. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33386151.

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.

MICHONNE D.; SOCIÉ G. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition. CHAM (CH): Springer; 2019. Chapter 25. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5_12.

MOGYOROSY Z.; SMITH P. The main methodological issues in costing health care services. *A literature review.*
https://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/rp7_Methodological_issues_in_costing_health_care_services.pdf. Acesso em: 22 jan. 2023.

MOREIRA M.C.R. *et al.* Consenso Brasileiro de Transplante de Célula Tronco Hematopoiética (TCTH): Diretrizes para o diagnóstico, profilaxia e tratamento de doença do enxerto contra hospedeiro aguda. Disponível em: <https://sbtmo.org.br/consensos-sbtmo/2017>. Acesso em 24.11.2022.

MOREIRA M.C.R. *et al.* *Diretrizes para o diagnóstico, profilaxia e tratamento de doença do enxerto contra hospedeiro aguda*. Rio de Janeiro: SBTMO, 2021.

NAGLER A.; SHIMONI A. Conditioning. *In*:CARRERAS E. *et al.* (editors). The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 13. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5_12.

NAKAGAKI, M. *et al.* The incidence of severe oral mucositis in patients undergoing different conditioning regimens in haematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 30, 9141–9149 (2022). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07328-4>. Acesso em 24.11.2022.

NASH R.A. *et al.* Ratanatharathorn V. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*. 2000 Sep 15;96(6):2062-8. PMID: 10979948.

NAVA T. *et al.* GSTA 1 Genetic Variants and Conditioning Regimen: Missing Key Factors in Dosing Guidelines of Busulfan in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Nov;23(11):1918-1924.

PARK J.H. *et al.* Incidence, Management, and Prognosis of Graft Failure and Autologous Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Korean Med Sci*. 2021 Jun 14;36(23):e151. doi: 10.3346/jkms.2021.36. e151. PMID: 34128593; PMCID: PMC8203852.

PAZ A. *et al.* Donor characteristics and hematopoietic stem cell transplantation outcome: experience of a single center in Southern Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018 Apr-Jun;40(2):136-142.

PENACK O. *et al.* Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020 Feb;7(2): e157-e167. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X. PMID: 32004485.

PEREIRA M.R.; POUCH S.M.; SCULLY B. Infections in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases*. 2018 Dec 8:209–26. doi: 10.1007/978-1-4939-9034-4_11. PMCID: PMC7121717.

QUAN D.J.; WINTER M. Imunossupressores: cilosporina, tacrolimo, sirolimo. *In*: Winter M E. *Farmacocinética clínica básica*. 4 ed. São Paulo. 2012. P237-259. ISBN-13978-85-8973136-2.

REDOME. Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea. *Base de out*. 2022.

SBTMO. Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. *Dados Brasil 2008-2019*. Disponível em: https://sbtmo.org.br/wp-content/uploads/2021/09/Dados-TCTH-Brasil_publicado_01_04_2021.pdf. Acesso em: 10 maio 2023.

SCOTT B.L. *et al.* Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 10;35(11):1154-1161. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7091. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28380315; PMCID: PMC5455603.

SHOKRGOZAR N.; TAMADDON G. ABO Blood Grouping Mismatch in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Clinical Guides. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2018 Oct 1;12(4):322-328. PMID: 30774834; PMCID: PMC6375375.

SNOWDEN J.A. *et al.* European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Aug;57(8):1217-1239. doi: 10.1038/s41409-022-01691-w. Epub 2022 May 19. PMID: 35589997; PMCID: PMC9119216.

SPYRIDONIDIS, A. *et al.* Correction: Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. *Bone Marrow Transplant* 55, 1213 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0835-3>.

TACROLIMUS (systemic): Drug information in UpToDate Literature review current through date. 2023. Acesso em: 05 maio 2023.

TADDEO A. *et al.* Point-of-Care Therapeutic Drug Monitoring for Precision Dosing of Immunosuppressive Drugs. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, Volume 5, Issue 4, July 2020, Pages 738–761, <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa067>.

TAFAZOLI A. *et al.* Evaluation of Cyclosporine Pharmacokinetic, Monitoring, and Dosing Parameters for GVHD Prophylaxis in Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients. *Iran J Pharm Res*. 2019 Fall;18(Suppl1):302-314. doi: 10.22037/ijpr.2020.112111.13539. PMID: 32802109; PMCID: PMC7393056.

TAN S.S. *Microcosting in economic evaluations: Issues of accuracy, feasibility, consistency and generalisability*. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 2009.

TEKGÜNDÜZ S.A.; ÖZBEK N. ABO blood group mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2016 Feb;54(1):24-9. doi: 10.1016/j.transci.2016.01.008. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26810142.

TIAN J.X. *et al.* Tacrolimus Levels in the Prophylaxis of Acute Graft-Versus-Host Disease in the Chinese Early After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ther Drug Monit*. 2019 Oct;41(5):620-627. doi: 10.1097/FTD.0000000000000645. PMID: 31268965.

VAN DER STOEP, M.Y.E.C. *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Conditioning Agents in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplantation; Where do We Stand? *Front Pharmacol*. 2022 Mar 7; 13:826004. doi: 10.3389/fphar.2022.826004. PMID: 35330826; PMCID: PMC8940165.

VIGORITO A.C. *et al.* Diretrizes para profilaxia da Doença do enxerto contra hospedeiro Guidelines for prophylaxis of graft-versus-host Disease. *SBTMO*, 2021.

Disponível em: https://sbtmo.org.br/wp-content/uploads/2021/07/01_. Acesso em: 05 maio 2023.

VIGORITO A.C. *et al.* Diretrizes para o diagnóstico e classificação da doença do enxerto contra hospedeiro crônica. Guidelines for diagnosis, and classification of chronic graft-versus-host Disease. *SBTMO*. 2017. Disponível em: <https://sbtmo.org.br/consensos-sbtmo/>. Acesso em: 01 dez. 2022.

WILLIAMS L. *et al.* Post-transplantation Cyclophosphamide: From HLA-Haploidentical to Matched-Related and Matched-Unrelated Donor Blood and Marrow Transplantation. *Front. Immunol.* 11:636. doi: 10.3389/fimmu.2020.00636.

WOLFF D. *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2020 Highly morbid forms report. *Transplant Cell Ther.* 2021 Oct;27(10):817-835. doi: 10.1016/j.jtct.2021.06.001. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34217703; PMCID: PMC8478861.

ZAO J.H. *et al.* Performance of Busulfan Dosing Guidelines for Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Aug;21(8):1471-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.05.006. Epub 2015 May 11. PMID: 25977229.

ZEISER R. Prevention of graft-versus-host disease. *UptoDate Literature review current through.* Jul 2022. This topic was last updated: Jun 16, 2022.

ZHOU, L.; GAO, Z.Y.; LU, D.P. Comparison of ATG-thymoglobulin with ATG-Fresenius for Epstein-Barr virus infections and graft-versus-host-disease in patients with hematological malignances after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Ann Hematol* 99, 1389–1400 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04014-5>.

ANEXO 1 - PROTOCOLO DE MTF CICLOSPORINA

1 Critérios de Inclusão: Quando é necessário o monitoramento de nível sérico

- a. Pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoéticas alogênico
- b. Na transição da dose EV para a VO
- c. Pós –TCTH imediato até D+180

2 Frequência do Monitoramento

- a. Dose inicial de CSA IV calculado conforme protocolo: 2mg/Kg
- b. D-2: CSA EV contínuo, a cada 48h até pega da medula
- c. Manter o nível sérico entre 200 e 400 ng/mL até a pega da medula
- d. Transição EV para VO: após 24h da alteração da dose
- e. Cálculo de dose para a passagem para VO:

Com base nos valores de Cpss médios determinados após 4 meias-vidas do paciente, estima-se o valor de CL do paciente, seu Vd (corrigido pelo peso) e determina-se o valor da dose de manutenção (MD) para uma Cpss alvo de 200-300 ng/mL.

$$MD = \frac{C_{pss} \cdot CL \cdot \tau}{F}$$

Onde τ é o intervalo de dose desejado e F é a biodisponibilidade oral (0,38 – baseada na literatura)

Os níveis séricos devem ser obtidos, após atingir o *steady – state*, geralmente após 4 meias-vidas do paciente, estimada com base no seu valor de ke

$$ke = \frac{\ln\left(\frac{C_{max}}{C_{min}}\right)}{\tau} \quad e \quad t_{1/2} = \frac{0.693}{ke}$$

As amostras para determinação da concentração sérica no vale devem ser coletadas 30min antes da próxima dose quando VO.

Manter o nível sérico entre 100 e 200ng/mL administração VO

3 Nível sérico:

- a. manter entre 200 e 400ng/mL até pega da medula
- b. manter entre 100 e 200ng/mL administração VO
- c. A concentração média em vale deve ser mantida em 200ng/mL

Pós –TCTH:

- a. Monitorar 1x por semana
- b. As amostras para determinação da concentração sérica no vale devem ser coletadas 30min antes da próxima dose quando for administração VO
- c. Manter o nível sérico entre 100 e 200ng/mL administração VO

Hospital Dia:

- a. Monitorar 1x por semana se não forem introduzidos na terapia medicamentos que modificam a farmacocinética (item 5).
- b. Monitorar após 48 h da introdução de terapia com medicamentos que modificam a farmacocinética da CSA (item 5).
- c. As amostras para determinação da concentração sérica no vale devem ser coletadas 30min antes da próxima dose quando for administração VO
- d. Manter o nível sérico entre 100 e 200ng/mL administração VO
- e. Avaliar parâmetros bioquímicos: magnésio (Mg), potássio (K), creatinina (Cr)
- f. Avaliar as interações medicamentosas que alteram os níveis séricos da ciclosporina:

Interações que podem aumentar os níveis séricos de ciclosporina

| Medicamento | Mecanismo da interação | Manejo |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Itraconazol | inibição do CYP3A4 | Monitorar NS de ciclosporina e ajustar conforme necessário. Uma vez que a variabilidade no grau de interação entre itraconazol e ciclosporina é grande, os ajustes devem ser feitos individualmente para cada paciente |
| Voriconazol | inibição do CYP3A4 pelo voriconazol | Se o paciente já usa ciclosporina, ao iniciar voriconazol reduzir dose de ciclosporina para metade do normal e monitorar NS da ciclosporina frequentemente. Ao descontinuar o voriconazol, monitorar NS da ciclosporina e aumentar dose conforme necessário |
| Amiodarona | inibição do CYP3A | monitorar NS da ciclosporina e ajustar dose conforme necessário. Observar sinais de toxicidade (disfunção renal, colestase e parestesias). Devido à longa meia-vida da amiodarona, o monitoramento deve ser mantido por alguns dias após sua descontinuação. |
| Anlodipino | inibição do metabolismo da ciclosporina | Monitorar NS da ciclosporina frequentemente e ajustar dose conforme necessário. Observar sinais de toxicidade (disfunção renal, colestase e parestesias) |
| Azitromicina | Mecanismo desconhecido | monitorar NS da ciclosporina e ajustar dose conforme necessário |
| Cetoconazol | alteração no metabolismo da ciclosporina, inibição da hidroxilase no fígado | monitorar NS da ciclosporina e ajustar dose conforme necessário |
| Fluconazol | inibição do CYP3A4 | A dose de ciclosporina deve ser reduzida e monitorar NS da ciclosporina e função renal do paciente. O fluconazol tem inibição máxima do metabolismo da ciclosporina a partir do 4º dia de administração conjunta |
| Metoclopramida | aumento da absorção | monitorar NS da ciclosporina e ajustar dose conforme necessário. Observar sinais de toxicidade (disfunção renal, colestase e |

| | | |
|----------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | parestesias) |
| Metronidazol | inibição do CYP450 | Monitorar NS da ciclosporina e ajustar dose conforme necessário. Observar sinais de toxicidade (disfunção renal, colestase e parestesias) |
| Anfotericina B complexo lipídico | nefrotoxicidade aditiva ou sinérgica | monitorar função renal e NS da ciclosporina |
| Posaconazol | inibição do CYP3A4 | Se o paciente já usa ciclosporina, ao iniciar posaconazol reduzir a dose da ciclosporina para $\frac{3}{4}$ do normal e monitorar NS da ciclosporina frequentemente e também quando posaconazol for descontinuado |
| Prednisona | diminuição do metabolismo da ciclosporina | Monitorar NS da ciclosporina e ajustar dose conforme necessário. Observar sinais de toxicidade (disfunção renal, colestase e parestesias); observar sinais de hipercortisolemia (hipertensão, edema, distúrbios eletrolíticos, hiperglicemia) e ajustar dose da prednisona se necessário |
| Sulfametoxazol + trimetoprima | mecanismo desconhecido | monitorar NS da ciclosporina e ajustar dose conforme necessário; observar sinais de resposta inadequada à ciclosporina e disfunção renal |

Interações que podem diminuir os níveis séricos de ciclosporina

| Medicamento | Mecanismo da interação | Manejo |
|----------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ciclofosfamida | mecanismo desconhecido | monitorar NS da ciclosporina e ajustar dose conforme necessário; observar sinais de DECH aguda |
| Infliximabe | aumento no metabolismo da ciclosporina | monitorar NS da ciclosporina e ajustar dose conforme necessário; ao descontinuar o ifliximabe e o NS da ciclosporina pode subir levando à toxicidade |
| Oxcarbazepina | indução do CYP3A4 | monitorar NS da ciclosporina e ajustar dose conforme necessário; observar sinais de resposta diminuída à ciclosporina |
| Fenobarbital | aumento do metabolismo da ciclosporina | monitorar NS da ciclosporina e ajustar dose conforme necessário, especialmente após o 5º dia da administração conjunta ou a partir do 3º dia da descontinuação do fenobarbital |

ANEXO 2 - PROTOCOLO DE MTF TACROLIMO

1. **Crêterios de Inclusão:** Quando   necessário o monitoramento de nível sérico
 - a. Pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoéticas alogênico
 - b. Pós –TCTH imediato e na transi o da dose EV para a VO até D+180

2. Frequência do Monitoramento

- a. Dose inicial de TAC IV calculado conforme protocolo: 0,03mg/Kg
- b. D-2: TAC EV contínuo, a cada 48h até pega da medula
- c. D+5: TAC EV contínuo, a cada 48h até pega da medula- TCTH Haploidentico
- d. Manter o nível sérico entre 10 e 20 ng/mL até a pega da medula
- e. Transi o EV para VO: após 24h da altera o da dose
- f. Cálculo de dose para a passagem para VO:

Com base nos valores de Cpss médios determinados após 4 meias-vidas do paciente, estima-se o valor de CL do paciente, seu Vd (corrigido pelo peso) e determina-se o valor da dose de manuten o (MD) para uma Cpss alvo de 5-10 ng/mL.

$$MD = \frac{C_{pss} \cdot CL \cdot \tau}{F}$$

Onde τ   o intervalo de dose desejado e F   a biodisponibilidade oral (0,38 – baseada na literatura).

Os níveis séricos devem ser obtidos, após atingir o *steady – state*, geralmente após 4 meias-vidas do paciente, estimada com base no seu valor de ke

$$ke = \frac{\ln\left(\frac{C_{max}}{C_{min}}\right)}{\tau} \quad \text{e} \quad t_{1/2} = \frac{0.693}{ke}$$

As amostras para determina o da concentra o sérica no vale devem ser coletadas 30min antes da próxima dose quando VO.

Manter o nível sérico entre 5 e 10ng/mL administra o VO.

4 Nível sérico:

- a. manter entre 10 e 20ng/mL até pega da medula
 - b. manter entre 5 e 10ng/mL administração VO
- A concentração média em vale deve ser mantida em 10ng/mL

5 Pós –TCTH

- a) Monitorar 1x por semana
- b) As amostras para determinação da concentração sérica no vale devem ser coletadas 30min antes da próxima dose quando for administração VO
- c) Manter o nível sérico entre 5 e 10ng/mL administração VO

6 Hospital Dia

- a. Monitorar 1x por semana se não forem introduzidos na terapia medicamentos que modificam a farmacocinética (item 5).
- b. Monitorar após 48 h da introdução de terapia com medicamentos que modificam a farmacocinética da TAC (item 5).
- c. As amostras para determinação da concentração sérica no vale devem ser coletadas 30min antes da próxima dose quando for administração VO
- d. Manter o nível sérico entre 5 e 10ng/mL administração VO
- e. Avaliar parâmetros bioquímicos: magnésio (Mg), potássio (K), creatinina (Cr)
- f. Avaliar as interações medicamentosas que alteram os níveis séricos do tacrolimo:

Interações medicamentosas que alteram os níveis séricos do tacrolimo

| Medicamento | Mecanismo da interação | Manejo |
|-------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Itraconazol | inibição do CYP3A4 | Monitorar NS de Tacrolimus e ajustar conforme necessário. Uma vez que a variabilidade no grau de interação entre itraconazol e Tacrolimus é grande, os ajustes devem ser feitos individualmente para cada paciente |
| Voriconazol | inibição do CYP3A4 | Se o paciente já usa Tacrolimus, ao iniciar voriconazol reduzir dose de Tacrolimus para um terço da dose original e monitorar NS de Tacrolimus frequentemente. Ao |

| | | |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | descontinuar o voriconazol, monitorar NS de Tacrolimus e aumentar dose conforme necessário. |
| Captopril | Aumenta risco de hipercalemia | Monitorar níveis de Potássio sérico, pois o uso concomitante de captopril e Tacrolimus aumenta os riscos de hipercalemia |
| Verapamil | inibição do CYP3A4 | Se o paciente já usa Tacrolimus, ao iniciar voriconazol reduzir dose de Tacrolimus para um terço da dose original e monitorar NS de Tacrolimus frequentemente. Ao descontinuar o voriconazol, monitorar NS de Tacrolimus e aumentar dose conforme necessário. |
| Azitromicina | Mecanismo desconhecido | monitorar NS de Tacrolimus e ajustar dose conforme necessário |
| Cetoconazol | alteração no metabolismo do Tacrolimus, inibição da hidroxilase no fígado | monitorar NS de Tacrolimus e ajustar dose conforme necessário |
| Fluconazol | inibição do CYP3A4 | A dose de Tacrolimus deve ser reduzida e monitorar NS de Tacrolimus e função renal do paciente. Os efeitos podem persistir até 5 dias após a retirada do Fluconazol. |
| Metoclopramid a | aumento da absorção | monitorar NS de Tacrolimus e ajustar dose conforme necessário. Observar sinais de toxicidade (disfunção renal, colestase e parestesias) |
| Omeprazol | inibição do CYP3A4 | Monitorar NS de Tacrolimus e ajustar dose conforme necessário. Inibidores H2 como Ranitidina ou Famotidina apresentam interações menos significativas. |
| Anfotericina B complexo lipídico | nefrotoxicidade aditiva ou sinérgica | monitorar função renal e NS de Tacrolimus |
| Anlodipino | inibição do CYP3A4 | Monitorar aumento de NS de Tacrolimus quando iniciado o tratamento com Anlodipino, e monitorar a diminuição de NS de Tacrolimus, quando da retirada de Anlodipino. |
| Prednisona | diminuição do metabolismo de Tacrolimus | Monitorar NS de Tacrolimus e ajustar dose conforme necessário. Observar sinais de |

| | | |
|-------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | toxicidade (disfunção renal, colestase e parestesias); observar sinais de hipercortisolemia (hipertensão, edema, distúrbios eletrolíticos, hiperglicemia) e ajustar dose da prednisona se necessário |
| Sulfametoxazol + trimetoprima | mecanismo desconhecido | monitorar NS de Tacrolimus e ajustar dose conforme necessário; observar sinais de resposta inadequada ao Tacrolimus e disfunção renal |

Interações que podem diminuir os níveis séricos de ciclosporina

| Medicamento | Mecanismo da interação | Manejo |
|----------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ciclofosfamida | mecanismo desconhecido | monitorar NS do Tacrolimus e ajustar dose conforme necessário; observar sinais de DECH aguda |
| Infliximabe | aumento no metabolismo de Tacrolimus | monitorar NS de Tacrolimus e ajustar dose conforme necessário; ao descontinuar o infliximabe o NS do Tacrolimus pode subir levando à toxicidade |
| Oxcarbazepina | indução do CYP3A4 | monitorar NS de Tacrolimus e ajustar dose conforme necessário; observar sinais de resposta diminuída ao Tacrolimus |
| Fenobarbital | aumento do metabolismo do Tacrolimus | monitorar NS do tacrolimus e ajustar dose conforme necessário, especialmente após o 5º dia da administração conjunta ou a partir do 3º dia da descontinuação do fenobarbital |

ANEXO 3 - PROTOCOLO MTF BUSSULFANO IV

1. Critérios de Inclusão:

Pacientes pediátricos submetidos a transplante de células tronco hematopoéticas alogênicas com protocolos de condicionamento com BU.

2. Frequência do Monitoramento:

A dose inicial é definida por peso e idade conforme protocolo mieloablativo ou de intensidade reduzida.

D-4 ao D-1 no condicionamento pré TCTH.

Recomenda-se ajuste de dose conforme cálculo de ASC considerando alvo.

Tempo de infusão: 3h

3. Gerenciamento das amostras de sangue:

O paciente deve ter um cateter venoso central de duplo lúmen (geralmente um cateter de Hickman), porque a administração e coleta de amostras de sangue requer 2 linhas intravenosas separadas.

As amostras de sangue são coletadas em frasco de heparina lítica nos seguintes tempos: T0: 30 min antes de iniciar a infusão do bussulfano às 16:30h

T4: 21:00h

T5: 22:00h

T6: 23:00h

T7: 24:00h

Os frascos coletados devem ser identificados com dia, hora da coleta e paciente para serem enviadas ao laboratório. As amostras devem ser conservadas sob refrigeração até o processamento.

Após a dose inicial de BU, a exposição estimada é a área sob a curva de concentração plasmática-tempo até o infinito (ASC_{∞})

4 Nível sérico

Manter alvo da $ASC_{total,4d} = 3600-6000 \mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$) conforme protocolo de condicionamento.

A exposição alvo de BU varia conforme protocolo de condicionamento. Para cada protocolo, a dose de BU foi baseada na dose máxima tolerada (exposição sistêmica) tipo de doença, risco de rejeição do enxerto.

1. Ajuste de dose:

Os ajustes de dose do Bu IV são feitos através da seguinte fórmula:

Dose ajustada (mg) = [dose atual (mg) x ASC desejada ($\mu\text{M}/\text{min}$)] \div ASC atual ($\mu\text{M}/\text{min}$) e sempre que a dose é ajustada, as análises devem ser repetidas.

5 Fórmulas bussulfano:

$\text{ASC } 0\text{-inf} = \text{ASC } 0\text{-t} + \text{ASC ext}$

Onde ASC 0-t é o somatório das ASC do tempo zero ao tempo 420min.

A ASC final da curva é calculada por: $\text{ASCext} = [\text{T420}] / \text{Ke}$, na qual [T420] é a concentração em $\mu\text{M}/\text{min}$ no tempo 420min e Ke é a constante de eliminação calculada do paciente.

ANEXO 4 - MAPA DE FLUXO DE CUIDADO DO PACIENTE DE TCTH ALOGÊNICO

