



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**JÔSEFFER WIANEY TRINDADE MEDEIROS**

**MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA CICLOSPORINA ORAL EM PACIENTES**  
**PÓS TRANSPLANTADOS ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO**  
**HEMATOPOIÉTICAS**

**FORTALEZA/CE**

**2017**

**JÔSEFFER WIANEY TRINDADE MEDEIROS**

**MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA CICLOSPORINA ORAL EM PACIENTES  
PÓS TRANSPLANTADOS ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO  
HEMATOPOIÉTICAS**

Dissertação de mestrado apresentada a  
Pós-Graduação em Ciências  
Farmacêuticas da Universidade Federal do  
Ceará para obtenção de título de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Marta Maria de  
França Fonteles

Co-orientadora: Dra. Teresa Maria de  
Jesus Ponte Carvalho (*in memoriam*)

**FORTALEZA**

**2017**

Medeiros, Jôseffer Wianey Trindade.

MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA CICLOSPORINA ORAL EM PACIENTES PÓS TRANSPLANTADOS ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS / Jôseffer Wianey Trindade Medeiros. – 2017.

54 f.:il.:

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2017

Orientação: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles

Coorientação: Profa. Dra. Teresa Maria de Jesus Ponte Carvalho (*in memoriam*)

1. Ciclosporina. 2. Farmacocinética clínica. 3. Monitorização terapêutica de fármacos. 4. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas.

**JÓSEFFER WIANEY TRINDADE MEDEIROS**

**MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA CICLOSPORINA ORAL EM PACIENTES  
PÓS TRANSPLANTADOS ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO  
HEMATOPOIÉTICAS**

Dissertação de mestrado apresentada a  
Pós-Graduação em Ciências  
Farmacêuticas da Universidade Federal do  
Ceará para obtenção de título de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Marta Maria de  
França Fonteles

Co-orientadora: Dra. Teresa Maria de  
Jesus Ponte Carvalho (*in memoriam*)

Aprovada em: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dra. Marta Maria de França Fonteles (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará – UFC

---

Prof. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes  
Universidade Federal do Ceará – UFC

---

Dra. Marjorie Moreira Guedes  
Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC

Dedico este trabalho à minha família, em especial minha mãe Geonar Fernandes Trindade, que soube entender as minhas ausências, me apoiou nas horas das angústias e sempre me incentivou a buscar meu espaço profissional e a seguir os meus sonhos.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio.

À farmacêutica clínica, do ambulatório do pós-transplante de medula óssea do Hospital Universitário Walter Cantídio, Dr<sup>a</sup> Marjorie Moreira Guedes que abraçou a ideia da pesquisa, dividiu seu espaço de trabalho, e se tornou peça fundamental no desenvolvimento da pesquisa sempre estando solícita.

A farmacêutica residente Juliana Alves Guimarães Hospital Universitário Walter Cantídio e a aluna de iniciação científica do curso de Farmácia Antônia Karine Barros Nojosa por suas fundamentais contribuições para esta pesquisa.

À professora Dr<sup>a</sup> Marta Maria de França Fonteles pela excelente orientação, apoio acadêmico e disponibilidade.

À memória da professora Dr<sup>a</sup> Tereza Maria de Jesus Ponte Carvalho que contribuiu de forma brilhante desde o planejamento até a execução deste trabalho, estando sempre solícita. Sem dúvidas um exemplo profissional e pessoal que levarei como lembrança por toda a minha trajetória.

## RESUMO

No transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas as células são provenientes de um doador não geneticamente idêntico sendo necessário o uso de terapia imunossupressora a fim de prevenir a doença do enxerto contra hospedeiro, enquadrando-se o uso da Ciclosporina. Sua determinação sérica é utilizada como parâmetro de monitorização e serve de subsídio para ajustar a dose e garantir o grau de imunossupressão. Realizou-se um estudo em um ambulatório de pacientes submetidos ao transplante alogênico em uso de CsA para prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro, a fim de analisar as características clínicas e farmacocinéticas desta população. Realizou-se monitorização terapêutica com base nos doseamentos séricos de CsA obtidos por quimioluminescência, bem como, monitorização das dosagens bioquímicas referentes as funções renais e hepáticas e dos eventos adversos inerentes a CsA. Assim, estabeleceu-se uma relação entre os eventos adversos com o parâmetro farmacocinético estudado, bem como, com o quadro clínico do paciente. Foram acompanhados 13 pacientes, destes, 84,6 % (11/13) apresentaram doseamento sérico de CsA fora da faixa terapêutica, e 76,9% (10/13) alterações em pelo menos uma dosagem bioquímica referente as funções renais e hepática. Além do exposto, observou-se uma relação entre as alterações nas dosagens bioquímicas e as dosagens séricas de CsA, já que, 61,5% (8/13) dos pacientes estudados apresentaram concomitantemente alterações bioquímicas e na farmacocinética da CsA. A incidência dos eventos adversos relacionados a ciclosporina podem ser um reflexo das alterações nas dosagens séricas de CsA encontradas. Por outro lado, que o aparecimento de DECH pode denotar a não efetividade do tratamento e imunossupressão podendo ser associado ao nível sérico inferior ao terapêutico e, por sua vez, o surgimento da nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, entre outros, podem estar associados ao nível sérico acima do nível terapêutico.

**Palavras-chave:** ciclosporina, farmacocinética clínica, doença do enxerto contra o hospedeiro, transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, monitorização terapêutica de fármacos.

## ABSTRACT

In the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation the cells come from a non-identical donor, requiring the use of immunosuppressive therapy with the intention to prevent a graft versus host disease, using cyclosporine with this purpose. Its serum determination is used as monitoring and serves of parameter to adjust the dose and guarantee the degree of immunosuppression. A study was carried out in an outpatient clinic of patients undergoing allogenic transplantation in the use of CsA to prevent graft versus host disease, to analyze as clinical and pharmacokinetic characteristics of the population. Therapeutic monitoring was performed based on the sérum dosage of cyclosporin obtained by chemiluminescence method, also, monitoring of the biochemical dosages referring to renal and hepatic functions and the adverse events inherent to CsA. Thus, it was possible to establish a relationship between the occurrence of adverse events events with the study parameter and also with the clinical condition of the patient. Thirteen patients were accompanied, 84.6% (11/13) had CsA serum dosage outside the therapeutic range, and 76.9% (10/13) in the least the biochemical dosage for renal and hepatic. Furthermore, a relationship between serum biochemical levels and serum levels of CsA was observed, with 61.5% (8/13) of the patients studied presented concomitant biochemical and CsA pharmacokinetics. The incidence of cyclosporine related adverse events may be a reflection of changes in CsA serum levels found. It was concluded that, the appearance of GvHD may indicate the non-effectiveness of the treatment and immunosuppression may be associated with a serum level lower than the therapeutic level and, in turn, the appearance of nephrotoxicity and hepatotoxicity, among others, may be associated with therapeutic effect.

**Keywords:** cyclosporine, clinical pharmacokinetics, graft versus host disease, hematopoietic stem cell allogeneic transplantation, therapeutic drug monitoring.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Frequência de alterações bioquímicas em relação às dosagens séricas de ciclosporina no C12.....	38
Quadro 2 - Relação surgimento de evento adverso com dosagem sérica de CsA no C12.....	41
Quadro 3 - Conduas terapêuticas adotadas relacionadas as dosagens séricas de ciclosporina.....	42

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição da população do Pós-transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas quanto as características clínicas.....	30
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes submetidos ao Transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas de acordo com a faixa terapêutica no C12.....	31
Tabela 3 - Subdivisão dos pacientes do Pós-transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas fora da faixa terapêutica no C12.....	32
Tabela 4 - Alterações das dosagens bioquímicas relacionadas as funções renal e hepática na população do Pós-transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas.....	34
Tabela 5 - Incidência de possíveis eventos adversos relacionados a ciclosporina na população do Pós-transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas.....	35
Tabela 6 - Relação entre dosagem bioquímica alterada, faixa terapêutica de ciclosporina e evento adverso na população do Pós-transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas.....	37
Tabela 7: Subdivisão da frequência de alterações bioquímicas referentes as funções renais e hepática em relação às dosagens séricas de ciclosporina no C12.....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
APC	Antigen-presenting cell
BT	Bilirrubinas Totais
CD34	Cluster of Differentiation 34
CMIA	Imunoensaio de Micropartículas por Quimioluminescência
CsA	Ciclosporina
Cr	Creatinina
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
CYP3A5	Cytochrome P450 3A5
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IATDMCT	Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology
iFN- $\gamma$	Interferon - gama
IL-1	Interceulina - 1
IL-2	Interceulina - 2
IL-6	Interceulina - 6
MHC	Moléculas de Histocompatibilidade
MTF	Monitorização Terapêutica de Fármacos
NK	Natural Killer
TCHT- alo	Transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor - alpha
Redome	Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea
RLUs	Unidades relativas de Luz
UFC	Universidade Federal do Ceará

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>1.1 Transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas</b> .....	15
<b>1.2 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro</b> .....	17
<b>1.3 Ciclosporina</b> .....	19
<b>1.4 Monitorização terapêutica da ciclosporina</b> .....	20
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	24
2.1 Objetivo Geral.....	24
2.2 Objetivos Específicos .....	24
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	25
3.1 Desenho do estudo.....	25
3.2 Local do estudo.....	25
3.3 Período do estudo .....	25
3.4 População do estudo .....	25
3.4.1 Critérios de inclusão .....	25
3.4.2 Critérios de exclusão .....	26
3.5 Métodos .....	26
3.5.1 Instrumento de coleta de dados .....	26
3.5.2 Entrevista farmacêutica e caracterização clínica.....	26
3.5.3 Monitorização das dosagens bioquímicas .....	27
3.5.4 Doseamento sérico de Ciclosporina Oral.....	27
3.5.5 Eventos adversos relacionados a ciclosporina oral .....	27

3.6 Análise dos dados .....	28
3.7 Aspectos éticos.....	28
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>5 CONCLUSÕES.....</b>	<b>45</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>47</b>
<b>APÊNDICE A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>52</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas

No transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH-alo) as células são provenientes de um doador não geneticamente idêntico. O mesmo representa uma importante opção de tratamento, potencialmente curativo, para pacientes com doenças malignas hematológicas e inclusive não hematológicas. Também é indicado para o tratamento de diversas outras doenças que comprometem o funcionamento da medula óssea tais como imunodeficiências, algumas doenças hereditárias, alguns tumores sólidos e doenças autoimunes (ORTEGA, 2009). Consiste na associação de quimioterapia, utilizando ou não a irradiação corporal total, e a infusão de células-tronco hematopoiéticas. Estas novas células hematopoiéticas infundidas tem a intenção de repovoar e substituir totalmente ou parcialmente as do indivíduo doente (SUREDA et al., 2015).

A enxertia da medula óssea é realizada a partir de células progenitoras hematopoiéticas tendo finalidade de corrigir qualitativa e quantitativa algum defeito da medula óssea doente. A infusão durante o TCHT consiste em uma suspensão de células hematopoiéticas progenitoras caracterizadas pela presença do antígeno de superfície CD34, assim como seus descendentes já diferenciados, elementos do estroma e outros componentes reguladores e/ou auxiliares como os linfócitos T (SOARES et. al., 2007).

Neste procedimento, o doador pode ter algum grau de parentesco com o paciente, geralmente um irmão, sendo denominado transplante aparentado. Para tal, é imprescindível a avaliação do Antígeno Leucocitário Humano (HLA), uma glicoproteína presente na membrana celular, para identificação do grau de compatibilidade entre o doador e receptor a fim de se obter maiores possibilidades de resultados compatíveis (LI et al., 2012). O HLA está localizado no braço curto do cromossomo 6 e é em sua maioria relacionado ao sistema imune, além de ser o grupo de genes principal de histocompatibilidade humana (HAMAKI et al., 2004; BONTADINI, 2012).

Relata-se que 70% dos pacientes podem não encontrar um doador entre os seus familiares. Este fato levou à criação dos cadastros de doadores voluntários ao redor do mundo. Apesar do grande número de cadastros, muitos pacientes encontram dificuldades para identificar um doador HLA compatível, o que significa que algumas especificidades HLA, típicas da população brasileira, podem não estar representadas no Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME) e, por este motivo, torna-se necessário o registro de novos doadores para ter um banco que possa atender à variabilidade genética da população brasileira (OLIVEIRA, 2014).

Alguns fatores interferem diretamente no prognóstico e por isso torna-se necessário identificar possíveis fatores de riscos para o TCHT-alo, tais como idade do paciente, gênero, comorbidades, tipo sanguíneo e tipo do doador, fonte de células do transplante, regime de condicionamento, que consiste na quimioterapia realizada anteriormente ao transplante, e profilaxia para a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (ARAI et al., 2016). Quanto ao tipo do doador as células-tronco hematopoiéticas podem ser provenientes de um doador aparentado, geralmente irmãos, e não-aparentado onde o doador não tem grau de parentesco com o paciente. Quanto a fonte de células o transplante pode ser decorrente de células de cordão umbilical, diretamente extraído da medula óssea de um doador ou de sangue periférico. Quando o transplante for aparentado, as células são extraídas de um doador familiar, quando não aparentado de um doador não familiar que apresente compatibilidade pelo HLA, e ainda podem ser extraídas do próprio paciente quando o transplante for autólogo (FAULHABER et al., 2010).

O TCHT-alo é um processo longo e pode ser dividido nas fases de pré-transplante, intra-transplante e pós-transplante (ORTEGA, 2009). De forma didática e para facilitar a fase na qual se encontra o paciente, padronizou-se a contagem de dias relacionados ao transplante, sendo o D0 o dia da infusão das células-tronco hematopoiéticas. Os dias que antecedem o transplante e é realizado o regime de condicionamento tem contagem regressiva e normalmente inicia no D-7 indo até o D-1 (um dia antes da infusão de células). A partir do transplante a contagem torna-se progressiva sendo o D+1 o primeiro dia após o transplante (SILVEIRA, 2008).

No pré-transplante, faz-se o regime de condicionamento o qual consiste na utilização de quimioterapia com o intuito de aplasiar o sistema hematopoiético do doente de forma total ou parcial. A quimioterapia utilizada pode ser mieloablativa e

não-mieloablative, ou de intensidade reduzida, e tem por objetivo preparar para a enxertia das células-tronco hematopoiéticas provenientes do doador (KARADURMUS et al., 2016; ZHANG et al., 2017).

O regime de condicionamento de intensidade reduzida é uma alternativa para pacientes mais vulneráveis às ações tóxicas dos medicamentos e surgimento da DECH, tais como os idosos, pacientes com doença ativa e os que apresentaram falha de resposta a tratamentos anteriores. Por ser de intensidade reduzida, não ocorre ablação total do sistema hematopoiético do receptor e a recuperação hematológica pode acontecer sem enxertia das células infundidas. Porém, pode haver uma redução da morbidade e mortalidade relacionada ao regime de condicionamento e os resultados podem ser semelhantes aos encontrados com a utilização de quimioterapia mieloablative (RASHIDI et al., 2016; RINGDEN et al., 2009).

## **1.2 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro**

Existem riscos substanciais associados ao TCHT-alo que podem contribuir para um aumento da morbidade e mortalidade relacionada ao transplante. Os principais desses riscos são a recaída da doença, surgimento de infecção e também a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH). Esta última, pode se manifestar de forma aguda ou crônica e ocorre devido a uma reação inflamatória entre os linfócitos do doador e o tecido receptor. A DECH é uma complicação frequente e grave e relata-se que pode acometer de 30% a 50 % dos pacientes submetidos ao transplante. Sua incidência pode ser ainda mais elevada de acordo com alguns estudos, onde a manifestação aguda pode alcançar até 80% (LI et al., 2012; SAIRAFI et al., 2016; TORLEN et al., 2016).

A DECH aguda ocorre nos 100 primeiros dias após o transplante. A DECH crônica, quando a doença se manifesta com seus sintomas típicos, sendo a principal forma responsável por uma maior morbidade e mortalidade associada ao transplante influenciando na qualidade de vida do paciente (BARON et al., 2017). Essa última, é a complicação tardia após ao TCHT-alo mais frequente podendo ocorrer em até 70% dos pacientes, sendo a principal responsável pela mortalidade não relacionada à recaída da doença (SOLOMON et al., 2017).

Uma possível fisiopatologia da DECH aguda se dá, em princípio, pelo desenvolvimento de uma resposta inflamatória habitual, porém de forma exacerbada, a qual leva a ativação das células apresentadoras de antígeno (APC, sigla do inglês *Antigen-presenting cell*). Também ocorre devido a ação do regime de condicionamento, mieloablativo ou não-mieloablativo, que acarreta dano tecidual, e por sua vez, ocasiona liberação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF $\alpha$ , IL6 e IL1. Essas citocinas regulam a expressão de moléculas de histocompatibilidade (antígenos MHC) e moléculas de adesão de superfície celular, gerando dano nas células do epitélio intestinal, ocasionando mudanças na microbiota intestinal, favorecendo a ação de bactérias e conseqüentemente desencadeando uma resposta imunológica (NASSEREDDINE et al., 2017).

As células APC apresentam os antígenos reconhecidos pelas células T do doador. As células T infundidas do doador, interagem com as células APC do receptor promovendo a ativação das células T. Essas células APC podem influenciar na DECH, desencadeando a proliferação e diferenciação das células T do doador, resultando na produção das citocinas IL-2 e iFN- $\gamma$ . A IL-2 amplifica a resposta imune e ativa mais células T e as células Natural Killer (NK) iniciando o desenvolvimento da DECH (NASSEREDDINE et al., 2017; YUAN et al., 2015).

Com o objetivo de prevenir o aparecimento da DECH, torna-se necessário o uso de terapia imunossupressora com a finalidade de realizar o bloqueio das funções das células T, principal responsável pelo desenvolvimento das reações imunológicas (PARK et al., 2016; RATANATHARATHORN et al., 1998; RUUTU et al., 1997)

A DECH pode ser uma condição inflamatória sistêmica, pode acometer diferentes órgão e tecidos tais como pele, fígado e intestino. No fígado a DECH pode ser caracterizada por aumento das transaminases e bilirrubina, além de sinais clínicos como a icterícia. No intestino, pode cursar com diarreia significativa associada a náuseas, vômito e dores abdominais (OMER et al., 2016).

Relata-se que a DECH hepática tem frequência inferior aos de intestino e de pele, porém está relacionado à mortalidade decorrente do transplante em especial nos pacientes com histórico de doenças hepáticas anteriores ao transplante. A nefrotoxicidade é outro evento adverso que pode acometer os pacientes submetidos

ao TCHT-alo, por a CsA ser potencialmente nefrotóxica, agravando a condição clínica do paciente (ARAI et al., 2016).

### 1.3 Ciclosporina

Para prevenir ou tratar a DECH, o paciente necessita utilizar terapia imunossupressora sendo a ciclosporina (CsA) o medicamento comumente mais utilizado para profilaxia e tratamento do DECH no TCHT-alo. Neste contexto, utiliza-se a CsA na dose de 3mg/kg/dia inicialmente após o transplante com o objetivo de realizar o bloqueio das funções das células T, principal responsável pelo desenvolvimento das reações imunológicas (PARK et al., 2016).

O imunossupressor em questão tem sua ação mediada pela inibição da calcineurina e consequentemente bloqueio da ação da célula T de modo específico e reversível, em especial os linfócitos T-helper, dessa forma, produz-se uma imunossupressão seletiva. A CsA irá se ligar a ciclofilina, uma imunofilina intracelular presente nas células T, havendo formação de um complexo. Esse complexo uma vez formado, irá se ligar de maneira seletiva à calcineurina, bloqueando-a. Com o bloqueio da calcineurina, é inibida a sua ativação e desfosforilação e consequentemente não ocorre a liberação de interleucinas pró-inflamatórias (AUGUSTO; RIBAS, 2015).

A farmacocinética da CsA é bastante complexa e apresenta absorção variável do trato gastrointestinal sendo metabolizada pela CYP3A4 e CYP3A5, além de ser substrato da glicoproteína P. É metabolizada principalmente pela via hepática e por volta de 6% pode ser excretado na bile pelas fezes. Seu perfil de eliminação é bifásico e segue a cinética de primeira ordem, com tempo de meia vida inicial mais lento de 3 a 7 horas e posteriormente entre 18 e 25 horas. Devido a sua característica lipofílica, distribui-se bem por todo o organismo podendo se concentrar no fígado, pâncreas, tecido adiposo e tecidos linfóides. Cerca de 90% no plasma ligado às proteínas plasmáticas a qual atinge seu nível máximo entre uma e seis horas após a administração por via oral e tem meia vida de distribuição de 1,2 horas (COLOMBO et al., 2013; WOLFFENBÜTTEL, 2010).

O medicamento pode ser encontrado nas apresentações de solução oral, cápsula gelatinosa, solução injetável e suspensão oftálmica. Quando por via oral,

recomenda-se que a CsA seja administrada uma hora antes ou duas horas depois das refeições com o objetivo de evitar interação com alimentos. Também que seja ingerido preferencialmente no mesmo horário e isolado de outros medicamentos para se evitar interações entre os medicamentos co-administrados que podem alterar a sua absorção e biodisponibilidade, interferindo assim em sua ação farmacológica e grau de imunossupressão. (SANTOS; TORRIANI; BARROS, 2013).

#### **1.4 Monitorização terapêutica da ciclosporina**

A determinação de sua concentração sérica deve ser realizada a partir de uma amostra de sangue total coletada em um tubo contendo o anticoagulante EDTA. Habitualmente é feita a determinação de sua concentração no vale sendo o momento da coleta 12 horas após a administração. O pico da concentração ocorre 2 horas após a administração. Sua quantificação sérica pode variar de acordo com o tipo do transplante e até entre instituições a faixa para acompanhamento utilizada é de 100 a 400 ng/ml como faixa terapêutica (DUNCAN et al., 2010; INOUE et al., 2011).

A farmacocinética clínica integra a farmácia clínica e tem por objetivo determinar a disposição dos medicamentos nos humanos, através da monitorização terapêutica e da utilização de modelos farmacocinéticos. Além disso, tem por prioridade garantir que o paciente está tomando o medicamento adequado, na dose certa e pelo tempo necessário respeitando as suas características individuais (LEATHER et al., 2006).

A monitorização terapêutica de fármacos (MTF) é proveniente do inglês, *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM), como é mais amplamente conhecido. Visa otimizar o uso dos medicamentos e a terapia farmacológica dos pacientes e de acordo com a Internacional Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) é uma especialidade clínica multidisciplinar destinada a melhorar a atenção ao paciente mediante ajuste de dose de forma individualizada para medicamentos que há evidência de melhorar os resultados clínicos em populações gerais ou especiais (SCHUMACHER, 2001).

Essa monitorização terapêutica consiste na quantificação de medicamentos e seus metabólitos ativos em alguma matriz biológica, sendo uma prática clínica e

laboratorial, e serve para relacionar o medicamento administrado com o efeito terapêutico desejado. Além de contribuir para a otimização da terapia medicamentosa, pode permitir a individualização do tratamento (NEGRIN, 2015).

A prática clínica abordada é de grande utilidade para a equipe de saúde e contribui para o sucesso terapêutico, um maior controle da doença e maiores possibilidades de cura dos pacientes. Permite também, que os profissionais acompanhem e conduzam a evolução do tratamento de forma segura e efetiva identificando se as dosagens séricas encontram-se em doses terapêuticas, subterapêuticas ou tóxicas (SRINIVAS, 2015).

Alguns medicamentos são mais elegíveis à prática da MTF, e existem alguns critérios para definir se o fármaco deve ou não ser monitorizado. Dentre eles, escolhe-se para realizar a monitorização terapêutica, os medicamentos com estreita janela terapêutica, ou quando os níveis tóxicos ou subterapêuticos são bem próximos das concentrações terapêuticas; quando existe uma boa correlação entre o efeito farmacológico ou tóxico com as concentrações medidas; alta inter-variabilidade e intra-individualidade farmacocinética; dificuldade de medição do efeito farmacológico; disponibilidade de uma metodologia analítica de obtenção rápida dos resultados (ESCOBAR, 2016).

Uma das aplicabilidades da farmacocinética clínica e da MTF, é a monitorização terapêutica dos medicamentos imunossupressores tal como a Ciclosporina A (CsA). Esse imunossupressor é amplamente utilizado na prática clínica e sua monitorização é fundamental, uma vez que, a CsA apresenta uma janela terapêutica estreita e pode ser responsável pelo surgimento de efeitos adversos. Dessa forma, baixas concentrações séricas de CsA podem resultar em alterações imunológicas graves, como a DECH, e em contrapartida, elevados níveis séricos podem estar associados a aparecimento de toxicidade como hepatotoxicidade e nefrotoxicidade (MEHDIZADEH; HAJIFATHALI; TAFAZOLI, 2015).

A falta de adesão ao tratamento é um problema grave que pode direcionar ao agravamento da doença, aumento dos custos inerentes ao tratamento e até mesmo pode levar ao óbito. Portanto para se atingir o efeito terapêutico desejado, e um grau de imunossupressão que assegure uma menor incidência de DECH o monitoramento da CsA é fundamental (SEGER et al., 2016). Relata-se que as concentrações séricas

de ciclosporina em níveis subterapêuticos estão associadas à incidência da DECH (IZUMI et al., 2007).

Para a determinação das dosagens séricas da CsA podem ser utilizados diversos métodos analíticos os quais se diferenciam na sensibilidade, cada instituição pode padronizar sua metodologia. Um modelo farmacocinético bastante utilizado para doseamento sérico da ciclosporina é imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA). Nesta técnica, a CsA se liga à micropartículas revestidas com anti-CsA, assim, ocorre uma reação quimioluminescente que pode ser quantificada em unidades relativas de luz (RLUs) e essa unidade é convertida para a unidade padrão, ng/ml (SCHMID; BILLICH, 1997; OLEJNIK; KRASZEWSKA, 2005; LEE, 2013).

O medicamento em questão, também apresenta elevada variabilidade interindividual e intraindividual requerendo uma monitorização terapêutica contínua, a qual permite que os profissionais de saúde possam tomar medidas complementares de forma a minimizar o surgimento de comorbidades. Um aspecto importante, é que a monitorização da CsA é fundamental para a realização do ajuste de dose de forma a manter os níveis séricos dentro da faixa terapêutica. Assim, pode haver uma redução da morbidade e mortalidade decorrente do transplante bem como a otimização do efeito farmacológico se aumentando a eficácia do tratamento, estando a manutenção das concentrações séricas na faixa terapêutica ideal intrinsecamente relacionada a prevenção da rejeição ao órgão transplantado (PETER et al., 2011).

Atrelado à identificação dos níveis séricos da ciclosporina é importante relacionar os achados quantitativos aos aspectos clínicos como os eventos adversos decorrentes do uso da ciclosporina tais como incidência da DECH, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade. O aparecimento da DECH pode denotar a não efetividade do tratamento e imunossupressão podendo ser associado ao nível sérico inferior ao terapêutico. Por sua vez, o surgimento da nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, entre outros, podem ser associados ao nível sérico acima do nível terapêutico (KIM et al., 2015).

A individualização, bem como, a monitorização terapêutica da CsA é indispensável e pode repercutir em uma menor incidência de toxicidade e um menor risco de rejeição. Também pode fornecer uma medida mais precisa da

imunossupressão pós-transplante através da avaliação de parâmetros farmacocinéticos. Os resultados obtidos por essas monitorizações em pacientes transplantados podem permitir um ajuste de dose mais fidedigno e para tal podem ser utilizados diversos métodos analíticos (ELJEBARI et al., 2012).

A fase pós-transplante é uma das mais complexas e requer dedicação por todo a equipe de saúde. Nela, um dos focos é evitar que o paciente apresente complicações, e para isso, garantir a imunossupressão é fundamental. Neste contexto, se sobressai as atuações clínicas do farmacêutico o qual pode ajudar nos aspectos relacionados a farmacoterapia. Dessa maneira, a monitorização da CsA pode ser conveniente para evitar o surgimento de toxicidade, obter uma melhor resposta e avaliar a adesão ao tratamento pelos pacientes, objetivando atingir o nível de imunossupressão desejado e assegurar uma menor frequência de rejeição (SEGER et al., 2016).

Os estudos farmacocinéticos são de suma importância e contribuem para a personalização do tratamento. A inserção de um tratamento individualizado por meio da prática da MTF se torna cada vez mais necessário, principalmente, em pacientes críticos tais como os submetidos ao TCTH -alo. Logo, este estudo pode fornecer subsídios, nesse aspecto, e contribuir para um tratamento mais seguro e efetivo. Pode, então, influenciar na redução da morbidade e da mortalidade decorrente do transplante e, conseqüentemente, oferecer melhores resultados terapêuticos para o paciente.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

- Analisar as características clínicas e farmacocinéticas dos pacientes submetidos ao transplante de alogênico de células-tronco hematopoiéticas que fizeram profilaxia para a doença do enxerto contra o hospedeiro com ciclosporina oral.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Realizar monitorização terapêutica, com base em aspectos farmacocinéticos, dos pacientes pós transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em uso de ciclosporina oral;
- Delinear o perfil clínico da população estudada;
- Monitorizar as dosagens bioquímicas inerentes as funções renal e hepática;
- Identificar e quantificar os eventos adversos relacionados ao uso da ciclosporina;
- Relatar a incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) no período estudado e categorizá-la.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo descritivo, de base documental, no contexto da monitorização terapêutica da ciclosporina oral.

#### **3.2 Local do estudo**

A pesquisa foi realizada no Ambulatório Farmacêutico do Serviço de Transplantes de Medula Óssea do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), um hospital público, quaternário e referência em transplantes.

#### **3.3 Período do estudo**

O acompanhamento dos pacientes foi realizado no período de outubro a dezembro de 2016. Os pacientes foram acompanhados por no mínimo um mês, e a conclusão dos acompanhamentos foi feita em dezembro de 2016.

#### **3.4 População do estudo**

Foram elegíveis ao estudo todos os pacientes atendidos no serviço de transplantes os quais foram submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCHT-alo), e faziam profilaxia para DECH com ciclosporina oral.

##### **3.4.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo os pacientes atendidos no Ambulatório do Serviço de Transplantes de Medula Óssea do HUWC, com idade maior ou igual a 18 anos,

que realizaram o TCTH-alo em um período de até seis meses da data do transplante e estavam em uso da ciclosporina oral para profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro.

#### 3.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que não compareceram a duas consultas consecutivas e os que já haviam realizado outro transplante alogênico prévio.

### 3.5 Métodos

#### 3.5.1 Instrumento de coleta de dados

Para obtenção dos dados, foi utilizado um instrumento de coleta de dados (Apêndice 1), onde estão contidas as informações inerentes aos aspectos clínicos e farmacocinéticos.

#### 3.5.2 Entrevista farmacêutica e caracterização clínica

Foi realizada uma primeira consulta farmacêutica com objetivo e realizar uma triagem dos pacientes respeitando os critérios de inclusão. Essa primeira consulta consistiu em uma entrevista a qual teve o objetivo de investigar o histórico farmacoterapêutico incluindo as alergias, histórico prévio de suspeitas de reações adversas relacionadas à ciclosporina e fármacos em uso concomitante. Em complementação foram coletadas do prontuário informações tais como idade, gênero, diagnóstico, regime de tratamento (protocolo de condicionamento), data da realização do TCHT alogênico, tipo de doador, ou seja, se aparentado ou não aparentado, bem como, algumas outras características clínicas como comorbidades, data do início do uso da ciclosporina oral, data do primeiro atendimento ambulatorial após o transplante.

### 3.5.3 Monitorização das dosagens bioquímicas

Foram coletadas do prontuário, semanalmente, as dosagens bioquímicas relacionadas à função renal e hepática. Quanto a função renal observou-se o doseamento sérico da creatinina (Cr) e hepática das enzimas Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT) e Bilirrubinas Totais (Bt). Levou-se em consideração os valores de referência estabelecidos na instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Para a creatinina: < 1 mg/dL, AST para homem: <38 U/L e mulher: <32 U/L, ALT homem: 41 U/L e mulher: <31 U/L, Bt: < 1mg/dL.

### 3.5.4 Doseamento sérico de Ciclosporina Oral

Obteve-se as dosagens séricas da ciclosporina oral quantificadas pelo método da Quimioluminescência com micropartículas (CMIA) para a determinação do perfil farmacocinético, após 12 horas de administração do medicamento (C12), ou melhor, no vale, quando a concentração sérica atinge seu menor doseamento. Esses resultados das dosagens séricas estavam disponíveis no prontuário do paciente e seguem o protocolo estabelecido na instituição na qual o estudo foi desenvolvido, levando em consideração que a faixa terapêutica ideal no C12 seja de 200 a 400 ng/mL.

### 3.5.5 Eventos adversos relacionados a ciclosporina oral

Com o intuito de estabelecer uma relação entre os níveis séricos de CsA e o quadro clínico do paciente, foram coletados os dados referentes aos eventos adversos inerentes ao uso da ciclosporina, complementarmente aos parâmetros identificados no estudo farmacocinético. Atrelado a esses fatores citados anteriormente, quando houve algum relato de incidência de algum evento adverso, foi registrada a necessidade de alguma conduta tal como o ajuste de dose para mais ou para menos ou se o medicamento foi suspenso. Dentre esses eventos adversos descritos, foi identificado se o paciente desenvolveu doença do enxerto (DECH).

### 3.6 Análise dos dados

A partir dos dados obtidos foram analisados separadamente os pacientes que se enquadraram dentro da faixa terapêutica preconizada pelo protocolo, os que estavam abaixo da faixa e os que estiveram acima; em seguida fez-se uma associação entre o nível sérico de ciclosporina encontrado e o quadro clínico do paciente, bem como entre as dosagens séricas de ciclosporina e os achados bioquímicos.

A análise dos dados referentes à caracterização clínica e suas interfaces foi feita pelo *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 19.0 para Windows® e apresentada através de gráficos e tabelas. As variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais e as variáveis contínuas por médias e desvio padrão. Por sua vez, para a análise da correlação entre a concentração sérica da ciclosporina por CMIA e as dosagens bioquímicas das funções renais e hepática, e também com o quadro clínico do paciente, foi utilizado o Teste Qui-quadrado, e as demais variáveis foi utilizado o Teste t de Student, levando em consideração um  $p < 0,05$ .

### 3.7 Aspectos éticos

Este estudo foi conduzido de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos. Dessa forma pesquisa foi guiada pela Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde sendo submetida ao Comitê de Ética (CEP) para apreciação por meio da Plataforma Brasil e recebendo aprovação com CAAE Nº 56819116.2.0000.5045. Os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo consentindo a sua participação por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) no ano de 2016 realizou 64 transplantes dos quais 38 foram autólogos, 25 alogênicos e 1 haploidêntico. No período da pesquisa, foram acompanhados no ambulatório farmacêutico do pós-transplante 13 pacientes. Cada um passou por pelo menos quatro consultas farmacêuticas sendo avaliados por no mínimo um mês. Dessa forma, apesar de o número de pacientes ter sido relativamente pequeno, conseguiu incluir 50% dos pacientes que foram submetidos ao transplante alogênico no ano de 2016, uma vez que, o hospital universitário iniciou a realização desse tipo de transplante no ano de 2015 e tem aumentado progressivamente o seu número de pacientes para esse procedimento.

Realizou-se a caracterização da população quanto aos aspectos clínicos, incluindo idade dos pacientes (fragmentado por faixas etárias), também aspectos envolvendo o gênero, o diagnóstico, o tipo do regime de condicionamento (mieloablativo ou não-mieloablativo), o tipo do doador e grau de parentesco com o doador (Tabela 1). Assim, observou-se que a média de idade dos pacientes estudados foi de 44,4 anos ( $\pm 17,4$ ) dos quais 38,4% (5/13) foram do gênero masculino e 61,6% (8/13) do feminino. Estes pacientes quanto ao diagnóstico tiveram a Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e seus subtipos como a doença mais prevalente a qual foi o motivo principal do encaminhamento do paciente ao transplante com 46,15% (6/13) dos pacientes, seguido de Síndrome Mielodisplásica (SMD) com 23% (3/13) dos pacientes, Leucemia Linfóide Aguda também com 23% (3/13) e Leucemia Indiferenciada apenas com 7,7% (1/13) dos pacientes.

Foram catalogados os regimes de condicionamento, ou quimioterapia prévia ao TCHT-alo, visualizando que 69,2% (9/13) foram submetidos a um condicionamento mieloablativo e 30,8% (3/13) a um condicionamento não-mieloablativo ou de intensidade reduzida. Quanto ao tipo do doador, 84,6% (11/13) foram aparentados e 15,4% (2/13) não-aparentados. Quanto ao grau de parentesco, dos 11 pacientes que realizaram o transplante aparentado, 10 tiveram os irmãos como o grau de parentesco do doador representando 90,9% (10/11) e somente 1 teve a mãe como doadora 9,1% (1/11).

Tabela 1: Distribuição da população do Pós-transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas quanto as características clínicas. Fortaleza, 2017.

<b>Características Clínicas</b>	<b>Número de pacientes n (%)</b>
<b>Gênero</b>	
Masculino	5 (38,4)
Feminino	8 (61,6)
<b>Faixa etária (anos)</b>	
18 – 40	6 (46,15)
41 – 50	4 (30,77)
Acima de 60	3 (23,08)
<b>Diagnóstico</b>	
Leucemia Mielóide Aguda (LMA)	6 (46,15)
Síndrome Mielodisplásica (SMD)	3 (23)
Leucemia Linfóide Aguda (LLA)	3 (23)
Leucemia Indiferenciada	1 (7,7)
<b>Regime de condicionamento</b>	
Mieloablativo	9 (69,2)
Não – Mieloablativo	3 (30,76)
<b>Tipo do doador</b>	
Aparentado	11 (84,6)
Não aparentado	2 (15,4)
<b>Grau de parentesco do doador</b>	
Irmão/irmã	10 (90,9)
Mãe	1 (9,1)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Foi descrito em um estudo, que analisou 183 pacientes submetidos ao TCHT-alo, características semelhantes. No mesmo, foi encontrado que sua população apresentou uma média de idade de 45 anos, sendo o resultado bem próximo ao obtido

neste estudo, média de 44,4 anos. Também que a doença mais prevalente como motivo do TCHT-alo foi a LMA e seus subtipos com 66,8% (n=124) dos pacientes, porém, o gênero masculino foi o mais incidente com 55,7% (n=102) diferentemente deste estudo que o gênero feminino teve frequência de 61,6% (8/13). O mesmo estudo comparativo, abordou frequências em sua população de estudo quanto ao regime de condicionamento, tipo do doador e grau de parentesco, mostrando que, 96,2% (n=176) dos pacientes foram submetidos a um regime de condicionamento mieloablativo, 97,8% (n=179) dos transplantes foram aparentados tendo os irmãos como doador. Apesar de menos expressivo, este estudo também demonstrou que o regime de condicionamento mais frequente foi o mieloablativo com 69,2% (9/13) e que o transplante aparentado com doadores irmãos foi mais prevalente, 90,9% (10/11) (PARK et al., 2016).

Os pacientes do presente estudo acompanhados foram divididos de acordo com as avaliações das concentrações séricas da CsA por quimioluminescência no C12, ou doze horas após a administração oral, que foram registradas semanalmente e obtidas dos prontuários dos pacientes. Dos resultados analisados, 11 não se encontravam na faixa terapêutica entre 200 e 400 ng/mL em pelo menos uma dosagem sérica, representando 84,6 % (11/13) dos pacientes (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição dos pacientes submetidos ao Transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas de acordo com a faixa terapêutica no C12. Fortaleza, 2017.

<b>Faixa Terapêutica Ideal</b>	<b>Número de pacientes n (%)</b>
Dentro da faixa terapêutica	2 (15,4)
Fora da faixa terapêutica	11 (84,6)
Total: 13 pacientes	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Ao realizar ainda uma subdivisão desses pacientes que tiveram alguma alteração na dosagem sérica de CsA e não se encontravam dentro da faixa terapêutica preconizada, observou-se que somente três pacientes ficaram acima da faixa terapêutica, 27,3% (3/11), três somente abaixo, 27,3% (3/11), e cinco tiveram ambas

as alterações, tanto abaixo quanto acima da margem terapêutica 45,4% (5/11), tal como descrito na tabela 3.

Através desta monitorização, pode ser demonstrado um percentual extremamente alto de alterações dosagens séricas de CsA ou de dosagens fora da faixa terapêutica ideal. De todos os pacientes acompanhados no estudo, 84,6 % (11/13) deles estavam em algum ponto do tratamento com o doseamento sérico de ciclosporina fora da faixa terapêutica recomendada, com apenas 2 pacientes (15,4%) estando durante o período do estudo dentro da faixa terapêutica ideal em todas as dosagens coletadas.

Tabela 3: Subdivisão dos pacientes do Pós-transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas fora da faixa terapêutica no C12. Fortaleza, 2017.

<b>Faixa Terapêutica</b>	<b>Número de pacientes n (%)</b>
Abaixo (<200 ng/mL)	3 (27,3)
Acima (>400 ng/mL)	3 (27,3)
Ambos	5 (45,4)
Total: 11 pacientes	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Ao consultar a literatura, achou-se um estudo que analisou os resultados das concentrações séricas de CsA no C12 de 22 pacientes utilizando a faixa terapêutica entre 100 e 300 ng/ml. Foi mostrado que 18,1% (4/22) tiveram o doseamento sérico de CsA abaixo da recomendada em pelo menos uma dosagem, que em 45,4% (9/22) os níveis terapêuticos estavam em concentrações supraterapêuticas ou tóxicas em pelo menos uma dosagem, e que cerca de 45% (10/22) estavam dentro da faixa terapêutica e um percentual de pacientes fora da margem terapêutica de 63,5% (13/22) (MEHDIZADEH et al., 2015).

Os resultados deste trabalho, mostraram um percentual de pacientes fora da margem terapêutica superior ao encontrado no estudo supracitado, 84,6% (11/13), o que pode ser preocupante requerendo uma atenção especial por parte da equipe e da instituição. Quando se observa apenas as dosagens abaixo e acima da margem

terapêutica, vê-se que este estudo encontrou frequência superior de pacientes com doses subterapêuticas, 27,3% (3/13) quando analisado os pacientes que tiveram dosagem abaixo da recomendada isoladamente. Quanto a frequência de pacientes em doses acima da recomendada ou tóxicas, este estudo encontrou um percentual inferior de pacientes com também 27,3% (3/13). Mas, considerando também os pacientes que tiveram tanto dosagens acima quanto abaixo da faixa ideal em pelo menos uma concentração sérica de CsA, a frequência de pacientes nas dosagens subterapêuticas e tóxicas chegam igualmente a 72,7% (8/13) demonstrando em ambas as situações uma frequência superior de alterações nas concentrações séricas de CsA em comparado a literatura.

Essa oscilação da concentração sérica de CsA pode ser atribuída a alguns fatores, dentre eles uma possível falta de adesão ao tratamento, administração errônea na data da coleta para a realização do doseamento sérico ou no dia anterior, podendo ser decorrente da baixa cognição dos pacientes. No dia da coleta de sangue, orienta-se o paciente a não ingerir o medicamento até a realização do exame bioquímico. Logo, caso haja essa administração a concentração sérica de CsA não representa a concentração sérica no vale, ou no C12, não servindo como parâmetro de monitorização.

Realizou-se registro semanal das dosagens bioquímicas inerentes as funções renais utilizando como parâmetro a dosagem sérica de creatinina e hepática com as dosagens de AST, ALT e bilirrubina. Para avaliação destas dosagens levou-se em consideração os valores de referência preconizados pela instituição na qual o estudo se desenrolou dispostos na Tabela 4. Encontrou-se que 76,9% (10/13) dos pacientes apresentaram alterações em seus resultados em pelo menos uma dosagem bioquímica. Destes, 70% (7/10) tiveram alterações na creatinina, 60% (6/10) tanto no AST quanto no ALT dos quais dois eram homens e quatro eram mulheres e 80% (8/10) na bilirrubina (Tabela 6).

Na consulta farmacêutica, e também na análise dos prontuários, foram investigados o surgimento de possíveis eventos adversos associados ao uso da ciclosporina, identificando-se que 69,2% dos pacientes (9/13) apresentaram algum possível evento adverso. Destes, dois ou 22,2% (2/9) relataram náusea ou vômito após a administração da ciclosporina oral, dois ou 22,2% (2/9) tiveram hipomagnesemia mesmo com reposição de magnético por via oral, 33,3% dos

pacientes (3/9) apresentaram alterações nos exames relacionados a função hepática, denotando hepatotoxicidade, 33,3% (3/9) desenvolveram algum tipo de DECH sendo um com acometimento do fígado, um gástrico e pulmonar, um intestinal, 44,4% deles (4/9) desenvolveram Citomegalovírus (CMV) e 22,2% (2/9) relataram hipertensão (Tabela 5). Pode-se aferir que a DECH pode estar associada a dosagens séricas de CsA subterapêuticas denotando não efetividade do tratamento e um grau de imunossupressão insatisfatório. Os eventos adversos tais como hepatotoxicidade, hipertensão, CMV e hipomagnesemia podem estar associados às concentrações supratrapêuticas de CsA denotando toxicidade. Vale salientar que a hipomagnesemia é um efeito adverso comumente esperado e que os pacientes já iniciam profilaxia com reposição de magnésio previamente.

Tabela 4: Alterações das dosagens bioquímicas relacionadas as funções renal e hepática na população do Pós-transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas. Fortaleza, 2017.

	<b>Dosagem Bioquímica/ Valores de referência</b>	<b>Número de pacientes com alterações na dosagem (n)</b>
<b>Função Renal</b>	<b>Creatinina</b> < 1mg/dL	7
	<b>AST</b> Homem: <38 U/L	2
	Mulher: <32 U/L	4
<b>Função Hepática</b>	<b>ALT</b> Homem: <41 U/L	2
	Mulher: <31 U/L	4
	<b>Bilirrubina Total</b> < 1mg/dL	8
		Total: 13 pacientes

Fonte: Elaborado pelo autor.

Relatou-se em um estudo que a hepatotoxicidade foi a reação adversa relacionada a ciclosporina mais prevalente, acometendo 58% dos pacientes incluídos no estudo, desenvolvendo toxicidade hepática nos primeiros 28 dias após o

transplante. Também que 36% desenvolveram CMV necessitando fazer tratamento com ganciclovir. (HAMAKI et al., 2004). A hepatotoxicidade também foi um dos eventos adversos mais incidentes neste estudo acometendo 33,3% (3/13) dos pacientes e demonstrando um percentual inferior quando comparado com a literatura. Já o CMV teve uma frequência superior sendo desenvolvido em 44% (4/13) dos pacientes.

Uma revisão sistemática encontrou em 89,5% dos estudos avaliados, que a incidência de nefrotoxicidade pode ser de mais que 30% em pacientes em uso de CsA como monoterapia, ou seja, quase um terço dos pacientes podem vir a desenvolver algum comprometimento renal (DA SILVA; DE MELO LIMA; SECOLI, 2014). Neste estudo apenas 2 pacientes, 22,2% (2/13), desenvolveram hipertensão, não sendo descrito no período do estudo algum tipo de toxicidade renal em algum paciente acompanhado.

O aumento das transaminases e da bilirrubina, bem como a presença de comorbidades hepáticas, representam fatores de risco para o desenvolvimento de DECH hepático nos pacientes submetidos ao TCHT-alo (ARAI et al., 2016). Dessa forma as alterações da função hepática observadas nos pacientes merecem destaque e atenção.

Tabela 5: Incidência de possíveis eventos adversos relacionados a ciclosporina na população do Pós-transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas. Fortaleza, 2017.

<b>Evento adverso</b>	<b>Número de pacientes n (%)</b>
Náusea e vômito	2 (22,2%)
Hipomagnesemia	2 (22,2%)
Hepatotoxicidade	3 (33,3%)
Hipertensão	2 (22,2%)
DECH	3 (33,3%)
CMV	4 (44,4%)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Quanto a frequência da doença do enxerto (DECH), encontrou-se dois estudos com resultados semelhantes. Um deles, avaliou 35 pacientes submetidos ao TCHT-alo, e destes pacientes acompanhados, 48% (17/35) desenvolveram DECH aguda em algum grau (HAMAKI et al., 2004). Outro trabalho, mostrou uma incidência de DECH aguda de 24,7%, 18 pacientes de um total de 73 pacientes submetidos ao TCHT-alo (IZUMI et al., 2007). Em ambos os estudos se encontrou uma frequência próxima ao que foi observado por este estudo com 33% (3/13) dos pacientes diagnosticados com DECH aguda.

Após a obtenção dos resultados expostos anteriormente das dosagens bioquímicas, concentração sérica da ciclosporina e evento adverso, ou melhor o quadro clínico do paciente, fez-se uma relação com as dosagens séricas da ciclosporina e com o quadro clínico do paciente (Tabela 6). Aferiu-se que 61,5% (8/13) dos pacientes tiveram tanto alterações nas dosagens bioquímicas quanto nas concentrações séricas de ciclosporina e que 46,1% (6/13) apresentaram alterações bioquímicas das funções renais e hepática, dosagem sérica de CsA fora da faixa terapêutica e evento adverso concomitantemente.

Dos 11 pacientes que estavam com alterações nas dosagens séricas de ciclosporina, oito, 72,72% (8/11) apresentaram dosagens subterapêuticas em algum momento do tratamento, e destes 37,5% (3/8) desenvolveram DECH como evento adverso, que possivelmente está relacionado com a não efetividade do tratamento. Também, oito pacientes, 72,72% (8/11), apresentaram doses acima da faixa terapêutica recomendada e destes 37,5 % (3/8) desenvolveram eventos adversos que podem estar relacionados com doses tóxicas da CsA, tais como, hepatotoxicidade, hipomagnesemia e CMV. Três pacientes mesmo apresentando dosagem acima da ideal, não desenvolveram nenhum evento adverso. Um paciente, apesar de estar em todas as dosagens séricas de CsA coletadas dentro da faixa terapêutica preconizada pelo protocolo institucional, apresentou alteração nas dosagens bioquímicas de Cr, AST, ALT e desenvolveu três eventos adversos, DECH intestinal, CMV e hipomagnesemia.

Tabela 6: Relação entre dosagem bioquímica alterada, faixa terapêutica de ciclosporina e evento adverso na população do Pós-transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoiéticas. Fortaleza, 2017.

<b>Paciente</b>	<b>Dosagem Bioquímica Alterada</b>	<b>Faixa terapêutica de CsA</b>	<b>Quadro Clínico (Evento adverso)</b>
1	-	Acima e Abaixo	Náusea e vômito
2	Cr; BT	Acima e Abaixo	CMV; hipomagnesemia
3	AST; ALT; BT	Acima e Abaixo	Hepatotoxicidade; DECH hepático
4	Cr; BT	Abaixo	CMV
5	AST; ALT	Ideal	-
6	-	Acima	-
7	-	Acima e Abaixo	Hipertensão
8	Cr; BT	Acima	CMV; DECH pulmonar e gástrico
9	AST; ALT; BT	Acima e Abaixo	Náusea
10	Cr; AST; ALT; BT	Abaixo	Hepatotoxicidade; Hipertensão
11	Cr; AST; ALT;	Ideal	DECH intestinal; CMV; Hipomagnesemia
12	AST; ALT; BT.	Acima	-
13	Cr	Acima	-

Legenda: Creatinina (Cr); BT (Bilirrubina total); Aspartatoaminotransferase (AST); Alaninaaminotransferase (ALT); Citomegalovírus (CMV); Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Avaliou-se isoladamente cada dosagem sérica de CsA obtida pelo método da quimioluminescência no C12 dos 13 pacientes incluídos no estudo com a intenção de

identificar as alterações bioquímicas e associá-las com o doseamento sérico de CsA. Considerou-se os resultados das dosagens bioquímicas quantificadas na mesma data do doseamento sérico de CsA. Foram analisados 66 resultados de dosagens séricas de CsA, dos quais, 22,7% (15/66) estavam abaixo da faixa terapêutica, 15,2% (10/66) acima e 62,1% (41/66) estavam dentro da faixa ideal (Quadro 1). Em consonância comparou-se cada dosagem de CsA às dosagens bioquímicas na mesma data da coleta. Encontrou-se que 83,3 % (55/66) das dosagens bioquímicas quantificadas estavam com alterações. Das 15 dosagens abaixo de acordo com o protocolo institucional, 93,3% (14/15) apresentaram alterações em pelo menos uma dosagem bioquímica; das dez dosagens acima da faixa terapêutica 90% (9/10), e mesmo 41 dosagens de CsA estando dentro da faixa terapêutica, houveram alterações em 78% (32/41) das dosagens bioquímicas (Tabela 7).

Quadro 1: Frequência de alterações bioquímicas em relação às dosagens séricas de ciclosporina no C12. Fortaleza, 2017.

Faixa terapêutica de CsA	Dosagem Bioquímica n (%)		Número de dosagens de CsA n (%)
	Alterada	Normal	
Acima (>400 ng/mL)	9 (90)	1 (10)	10 (15,2)
Faixa terapêutica ideal (<200 e > 400 ng/mL)	32 (78)	9 (22)	41 (62,1)
Abaixo (<200 ng/mL)	14 (93,3)	1 (6,7)	15 (22,7)
<b>Total:</b>	55 (83,3)	11 (16,7)	66 (100)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Delimitando ainda mais pode-se observar que quanto à função renal 42,4% das dosagens de CsA estudadas (28/66) tiveram em associado alteração na dosagem sérica de creatinina. Das 15 dosagens de CsA abaixo da faixa terapêutica 46,7% (7/15) cursaram com alterações na creatinina, e das 10 dosagens acima da faixa, 40% (4/10) e as dosagens que estavam na faixa ideal tiveram alteração na Cr, e 41,5% (17/41) tinham creatinina acima do valor de referência. Uma pesquisa observou aumento nas dosagens séricas de creatinina em 27,4 % (20/73) dos pacientes submetidos ao TCHT-alo em uso de CsA para profilaxia da DECH, sendo necessário

realizar ajuste da dose de CsA reduzindo-a. Dos 20 pacientes 4 estavam com dosagens séricas de CsA acima da faixa terapêutica (IZUMI et al., 2007).

Em relação à função hepática, em particular ao doseamento sérico de bilirrubina total, 30,8% (20/66) das dosagens tiveram elevação nesse parâmetro bioquímico. Dentre elas, 26,7% (4/15) apresentaram dosagem sérica de ciclosporina abaixo da faixa terapêutica recomendada pelo protocolo institucional tendo as bilirrubinas totais elevadas; 40% (4/10) dos pacientes com dosagem de CsA elevada e bilirrubinas elevadas e a frequência de alteração de bilirrubinas totais nas dosagens séricas de CsA na faixa terapêutica foi de 30% (12/41).

Em relação as dosagens séricas das transaminases AST e ALT, encontrou-se que a frequência de alteração de AST foi de 33% (5/15) nas dosagens abaixo da faixa terapêutica, 50% (5/10) nas dosagens de ciclosporina acima da faixa e também alteração de 40% (16/41) nas dosagens dentro da faixa ideal. Já quando se avaliou a transaminase ALT, observou-se que 53,3% (8/15) das dosagens que estavam abaixo da faixa terapêutica ideal, ou em doses subterapêuticas, estavam concomitantemente com essa dosagem bioquímica elevada; 50% (5/10) das dosagens de CsA que estavam elevadas; 42,5% (17/41) das dosagens que estavam na faixa terapêutica ideal (Tabela 7).

Na tentativa de estabelecer uma relação estatística entre as dosagens séricas de ciclosporina que estavam fora da faixa terapêutica e o surgimento de eventos adversos relacionados à sua utilização, foi aplicado o teste do qui-quadrado. Ao realizar a análise, não foi observado um resultado estatisticamente significativo, encontrando-se um  $p=0,228$  e conseqüentemente maior que 0,05. Também não foi estatisticamente significativa a relação entre as dosagens séricas de ciclosporina que estavam fora da faixa terapêutica e a frequência de alterações bioquímicas, encontrando-se um  $p=0,219$  e também sendo maior que 0,05.

Apesar desse resultado observado, deve-se levar em consideração o tamanho amostral o qual foi pequeno, e dessa forma, a análise pode ser relevante, uma vez que, quando analisado isoladamente as incidências dos eventos adversos e das alterações nas concentrações séricas de CsA foram condizentes ou até superiores aos dados demonstrados em publicações prévias. Um aspecto importante, é que o número de pacientes submetidos ao transplante alogênico na instituição estudada

está em ascensão e este trabalho representa um espelho inicial da população estudada no período do estudo e serve de parâmetro para comparar com os estudos que ainda serão desenvolvidos.

Tabela 7: Subdivisão da frequência de alterações bioquímicas referentes as funções renais e hepática em relação às dosagens séricas de ciclosporina no C12. Fortaleza, 2017.

	<b>Dosagem Bioquímica/ Valores de referência</b>	<b>Faixa terapêutica de CsA</b>	<b>Frequência de alteração: dosagem de CsA x dosagem bioquímica n (%)</b>
<b>Função Renal</b>	<b>Cr</b>  ( < 1mg/dL)	Acima (>400 ng/mL)	4/10 (40)
		Faixa terapêutica ideal (<200 e > 400 ng/mL)	17/41 (41,5)
		Abaixo (<200 ng/mL)	7/15 (46,7)
<b>Função Hepática</b>	<b>AST</b>  (Homem: <38 U/L; Mulher: <32 U/L)	Acima (>400 ng/mL)	5/10 (50)
		Faixa terapêutica ideal (<200 e > 400 ng/mL)	16/41 (40)
		Abaixo (<200 ng/mL)	5/15 (33)
	<b>ALT</b>  (Homem: <41 U/L; Mulher: <31 U/L)	Acima (>400 ng/mL)	5/10 (50)
		Faixa terapêutica ideal (<200 e > 400 ng/mL)	17/41 (42,5)
		Abaixo (<200 ng/mL)	8/15 (53,3)
<b>BT</b>  ( < 1mg/dL)	Acima (>400 ng/mL)	4/10 (40)	
	Faixa terapêutica ideal (<200 e > 400 ng/mL)	12/41 (30)	
	Abaixo (<200 ng/mL)	4/15 (26,7)	
			<b>Total: 66 dosagens</b>

Legenda: Creatinina (Cr); BT (Bilirrubina total); Aspartatoaminotransferase (AST); Alaninaaminotransferase (ALT).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Após analisar a frequência de alteração da dosagem bioquímica referente a função renal e hepática em relação ao doseamento sérico de CsA, viu-se que existe alteração nas dosagens bioquímicas independente da faixa terapêutica, sendo observado uma frequência semelhante de alteração quando o doseamento se encontrava na faixa terapêutica ideal.

O evento adverso foi descrito ou encontrado no prontuário na mesma data da coleta para o doseamento sérico da CsA. Encontrou-se que 56,1% (37/66) das dosagens de CsA estavam provavelmente relacionadas a algum evento adverso desenvolvido pelo paciente. Das 15 dosagens séricas de CsA abaixo da margem terapêutica, 73% (11/15) cursou com algum evento adverso. Já das 10 dosagens acima, a frequência de eventos adversos foi de 40% (4/10). Em contrapartida, ao comparar a frequência de eventos adversos nas dosagens de CsA que estavam dentro da faixa terapêutica, viu-se que das 41 dosagens 53,7% (22/41) houve relato ou registro de algum evento adverso (Quadro 2).

Dessa forma, conclui-se que os pacientes que estavam com dosagens séricas de ciclosporina em faixa subterapêutica desenvolveram mais eventos adversos, 73% (11/15) quando comparado aos pacientes que estavam em concentrações acima da faixa ideal 40% (4/10) e os que estavam na faixa ideal 53,7% (22/41). Outro achado é que a frequência de eventos adversos foi superior na população que estava na faixa ideal quando comparado com os que estavam acima da faixa terapêutica.

Quadro 2: Relação surgimento de evento adverso com dosagem sérica de CsA no C12. Fortaleza, 2017.

Faixa terapêutica de CsA	Evento adverso n (%)		Número de dosagens de CsA n (%)
	Não	Sim	
Acima (>400 ng/mL)	6 (60%)	4 (40%)	10 (15,2)
Faixa terapêutica ideal (<200 e > 400 ng/mL)	19 (46,3)	22 (53,7%)	41 (62,1)
Abaixo (<200 ng/mL)	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15 (22,7)
<b>Total:</b>	29 (43,9%)	37 (56,1%)	66 (100)

Fonte: Elaborado pelo autor.

No ambulatório farmacêutico, eram catalogadas as doses prescritas de ciclosporina oral, bem como as condutas tomadas baseadas na concentração sérica de CsA no C12. Dos 13 pacientes acompanhados, encontrou-se que a dose diária máxima prescrita de CsA foi de 400 mg/dia e a mínima de 150mg/dia. Também que, a média diária da dose foi de 276 mg/dia  $\pm$  6,74 e a mediana 300 mg/dia.

Quanto a conduta, comparou-se as condutas adotadas com as concentrações séricas de CsA no C12, vendo-se que após a obtenção das dosagens de CsA a conduta tomada de aumentar a dose foi na frequência de 13,6% (9/66) das dosagens, de diminuir a dose em 15,2% (10/66) e de manter a dose de 71,2 % (47/66) sendo a mais prevalente das condutas. Ao realizar uma estratificação, das 10 dosagens séricas acima da faixa terapêutica, a conduta mais frequente foi a diminuição da dose com 70% (7/10), porém, mesmo estando acima da dosagem sérica de CsA recomendada se optou por manter a dose em 30% (3/10) dos casos. Essa conduta de manutenção da dose mesmo estando acima da faixa ideal pode ter sido adotada devido a necessidade de repetir o doseamento para verificar a fidedignidade do resultado ou até se a coleta foi realizada da forma correta.

Das 41 dosagens séricas encontradas dentro da margem terapêutica entre 200 e 400 ng/ml, a conduta mais prevalente foi a manutenção da dose com 87,8% (36/41) dos casos, seguido de 7,3% (3/41) onde decidiu-se aumentar a dose e 4,9% (2/41) que a conduta tomada foi de diminuir a dose. Das 15 dosagens séricas de CsA abaixo da ideal, a conduta mais frequente foi a manutenção da dose, 53,3% (8/15), seguido do aumento da dose com 40% (6/15) e apenas em um houve diminuição da dose, 6,7% (1/15). Neste paciente que a conduta adotada foi a redução da dose, possivelmente o paciente estava em processo de descontinuidade do tratamento. Os dados relacionados as condutas estão dispostos no quadro 3.

Esses dados relacionados a dose de ciclosporina e as condutas adotadas de acordo com o doseamento sérico de CsA, podem servir de subsídio para a instituição do estudo, bem como outras instituições, desenvolverem um protocolo de acompanhamento e ajuste de dose que permita minorar as alterações nas concentrações séricas do medicamento estudado. Quando as dosagens séricas de CsA estavam abaixo da faixa terapêutica, mesmo a conduta de aumento de dose ser a esperada, houve casos de manutenção da dose e inclusive diminuição de dose. Pode-se explicar a manutenção da dose, pelo fato da dose já ter sido aumentada

anteriormente, a concentração sérica do paciente está em ascensão após a mudança da dose, porém, ainda não atingiu o estado de equilíbrio da concentração plasmática e a equipe escolheu por observar a fim de ver se a concentração sérica atingiu nível terapêutico na próxima coleta.

Quadro 3: Condutas terapêuticas adotadas relacionadas as dosagens séricas de ciclosporina. Fortaleza, 2017.

Faixa terapêutica de CsA	Conduta n (%)			Número de dosagens de CsA n (%)
	Aumento da dose	Diminuição da dose	Manutenção da dose	
Acima (>400 ng/mL)	-	7 (70)	3 (30)	10 (15,2)
Faixa terapêutica ideal (<200 e > 400 ng/mL)	3 (7,3)	2 (4,9)	36 (87,8)	41 (62,1)
Abaixo (<200 ng/mL)	6 (40)	1 (6,7)	8 (53,3)	15 (22,7)
<b>Total:</b>	9 (13,6)	10 (15,2)	47 (71,2)	66 (100)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Em situações em que a concentração sérica está limítrofe, próximo da saída da faixa terapêutica ou entorno de 200 ng/ml ou 400 ng/ml a equipe muitas vezes opta por alterar a dose, como demonstrado nos dados encontrados em que mesmo estando dentro da margem terapêutica a conduta adotada foi de aumentar ou diminuir a dose. Além disto, pode justificar os dados de a conduta mais prevalente nas dosagens encontradas abaixo da faixa terapêutica ter sido a manutenção da dose com 53,3% (8/15), quando o esperado seria a aumento da dose.

As análises referentes as dosagens séricas de CsA no C12 e sua interrelação entre as dosagens bioquímicas referentes as funções renais e hepática, bem como com o surgimento de eventos adversos relacionados à ciclosporina não foram encontrados de forma satisfatória na literatura. Dessa maneira, não foi possível realizar comparação com os dados encontrados neste trabalho.

Diante da exposição dos dados, tornou-se possível observar a importância do farmacêutico clínico na realização da monitorização terapêutica de fármacos, em especial, de imunossupressores como a CsA. Através desta monitorização, foi demonstrado um percentual elevado de pacientes que apresentaram dosagens séricas de CsA fora da faixa terapêutica ideal. Estes dados podem incentivar a instituição estudada e também outras instituições a desenvolverem um protocolo de monitorização de CsA que vise minorar essas alterações nas concentrações séricas do medicamento.

Além do exposto, conhecer a incidência dos eventos adversos relacionados a CsA na população dos pós-transplantados de células-tronco hematopoiéticas é fundamental, e suas identificações contribuem para a redução da morbidade e mortalidade decorrente do TCHT-alo e para a melhoria da qualidade de vida do paciente pós-transplantado.

Pode-se aferir, baseado nesta pesquisa, que pode existir uma relação entre as alterações nas dosagens bioquímicas e as dosagens séricas de CsA havendo influência direta das concentrações séricas de CsA nas funções renais e hepáticas, já que, 46,1% (6/13) dos pacientes estavam ao mesmo tempo com alterações nas dosagens bioquímicas e dosagens séricas de CsA fora da faixa terapêutica concomitantemente.

Outra hipótese comprovada foi a de as concentrações séricas de CsA apresentarem interrelação com a incidência de eventos adversos. Dessa forma, associar a dosagem de CsA com o quadro clínico do paciente pode contribuir para uma maior atenção por parte da equipe de saúde e incentiva-la a desenvolver estratégias a fim de minorar o surgimento de eventos adversos, melhorar o quadro clínico geral do paciente. Além do mais, estudos como esse podem ajudar na redução da morbidade e mortalidade decorrentes do transplante e seus tratamentos.

Assim, o ambulatório farmacêutico, com foco no atendimento de pacientes pós-transplantados e em uso de medicamentos que requerem intensa monitorização, devem ser multiplicados nos centros transplantadores. Através do acompanhamento farmacoterapêutico aquele profissional pode identificar os eventos adversos e expor à equipe de saúde, contribuindo para um tratamento mais seguro e efetivo.

## 5 CONCLUSÕES

Ao realizar a caracterização da população do estudo, encontrou-se que ela foi composta em sua maioria por mulheres, representando 61,6% (8/13) e por adultos jovens, uma vez que, 76,95% (10/13) tinham idade entre 18 e 50 anos. A LMA foi o principal diagnóstico como causa do TCHT-alo; o regime de condicionamento mais utilizado foi o mieloablativo com 69,2% (9/13); tipo do doador foi o aparentado com 84,6% (11/13) e o principal doador foram os irmãos 90,9% (10/11).

Após monitorização terapêutica da ciclosporina, baseando-se no aspecto farmacocinético de seu doseamento sérico, observou-se que as alterações em sua concentração sérica é frequente com 84,6% dos pacientes fora da faixa terapêutica em algum momento do estudo.

Quanto a associação entre doseamento sérico e a incidência de alterações nas dosagens bioquímicas, aferiu-se que essa relação não é estatisticamente significativa ( $p=0,219$ ), bem como também não foi estatisticamente significativa a associação da dosagem sérica de CsA com o surgimento de eventos adversos ( $p=0,228$ ).

Demonstrou-se que as alterações nas dosagens bioquímicas podem acontecer independente da faixa terapêutica de CsA e que os pacientes que apresentaram mais eventos adversos foram aqueles que estavam em concentrações subterapêuticas, 73,3% (11/15) dos pacientes.

A incidência da DECH aguda foi semelhante ao encontrada na literatura, representando 33,3% (3/13) da população estudada sendo diagnosticadas nas formas hepática, gástrica, intestinal e pulmonar.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa realizada, apesar de os resultados encontrados serem capazes de fornecer subsídios para uma melhor assistência ao paciente pós-transplantado alogênico de células-tronco hematopoiéticas, apresentou algumas dificuldades e limitações em seu desenvolvimento.

Uma delas foi o tamanho da amostra, que poderia ser maior caso o período de coleta fosse estendido, também pode se justificar por a realização do transplante alogênico da instituição do estudo de forma autônoma ter sido iniciada recente, uma vez que seu primeiro transplante alogênico foi realizado no ano de 2015.

Na fase de coleta de dados uma dificuldade recorrente e que de certa forma limitou, foi a obtenção dos prontuários para análise, já que, a instituição trabalha apenas com o prontuário manual. O mesmo, muitas vezes, não apresentava informações completas ou satisfatórias e em caso de alguns pacientes alguns volumes não eram encontrados.

Este trabalho pode contribuir de forma positiva e somar às atividades já realizadas de rotina no ambulatório farmacêutico voltado ao atendimento dos pacientes submetidos ao TCHT-alo. Além do mais, pode contar com o apoio da equipe médica e multiprofissional na captação dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

- AUGUSTO, D. F. L.; RIBAS, J. L. C. Uso de Inibidores da Calcineurina no Tratamento da Dermatite Atópica. **Caderno Saúde e Desenvolvimento**, v. 7, n. 4, p.19-36, dez. 2015. Disponível em: <<https://www.uninter.com/cadernosuninter/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/426/364>>. Acesso em: 30 maio 2017.
- ARAI, Y. et al. Risk factors and prognosis of hepatic acute GvHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 51, n. 1, p. 96-102, Jan 2016.
- BARON, F. et al. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. **Haematologica**, v. 102, n. 2, p. 224-234, Feb 2017.
- BONTADINI, A. HLA techniques: typing and antibody detection in the laboratory of immunogenetics. **Methods**, v. 56, n. 4, p. 471-6, Apr 2012.
- COLOMBO, M. D. et al. Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: an overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches. **ScientificWorldJournal**, v. 2013, p. 805705, 2013.
- DA SILVA, J. B.; DE MELO LIMA, M. H.; SECOLI, S. R. Influence of cyclosporine on the occurrence of nephrotoxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 36, n. 5, p. 363-8, Sep-Oct 2014.
- DUNCAN, N. et al. Prediction of intravenous cyclosporine area under the concentration-time curve after allogeneic stem cell transplantation. **Ther Drug Monit**, v. 32, n. 3, p. 353-8, Jun 2010.
- ELJEBARI, H. et al. Estimation of Abbreviated Cyclosporine A Area under the Concentration-Time Curve in Allogeneic Stem Cell Transplantation after Oral Administration. **J Transplant**, v. 2012, p. 342701, 2012.
- ESCOBAR, QF Leslie. Monitorización Terapéutica de Fármacos y Aspectos Prácticos de Farmacocinética. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 27, n. 5, p. 605-614, 2016

FAULHABER, G. A. et al. Association of busulfan and cyclophosphamide conditioning with sleep disorders after hematopoietic stem cell transplantation. **Acta Haematol**, v. 124, n. 2, p. 125-8, 2010.

HAMAKI, T. et al. Reduced-intensity stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor in patients with myeloid malignancies. **Bone Marrow Transplant**, v. 33, n. 9, p. 891-900, May 2004.

INOUE, Y. et al. Pharmacokinetics of cyclosporine A at a high-peak concentration of twice-daily infusion and oral administration in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. **J Clin Pharm Ther**, v. 36, n. 4, p. 518-24, Aug 2011.

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**, v. 40, n. 9, p. 875-80, Nov 2007.

KARADURMUS, N. et al. Review of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in solid tumors excluding breast cancer. **World J Transplant**, v. 6, n. 4, p. 675-681, Dec 24 2016.

KIM, M. G. et al. Population pharmacokinetics of cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant patients: consideration of genetic polymorphisms. **Ann Pharmacother**, v. 49, n. 6, p. 622-30, Jun 2015.

LEATHER, H. et al. Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 12, n. 3, p. 325-34, Mar 2006.

LEE, Y. W. Comparison between ultra-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry and a chemiluminescence immunoassay in the determination of cyclosporin A and tacrolimus levels in whole blood. **Exp Ther Med**, v. 6, n. 6, p. 1535-1539, Dec 2013.

LI, H. W. et al. Nonalloreactive T cells prevent donor lymphocyte infusion-induced graft-versus-host disease by controlling microbial stimuli. **J Immunol**, v. 189, n. 12, p. 5572-81, Dec 15 2012.

MEHDIZADEH, M.; HAJIFATHALI, A.; TAFAZOLI, A. Drug Utilization Evaluation of Cyclosporine in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Exp Clin Transplant**, v. 13, n. 5, p. 461-6, Oct 2015.

NASSEREDDINE, S. et al. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. **Anticancer Res**, v. 37, n. 4, p. 1547-1555, Apr 2017.

NEGRIN, R. S. Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2015, p. 225-30, 2015.

OLIVEIRA, R.A.F. Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) na avaliação imunológica para a seleção de receptor - doador para transplantes. UFMG, tese, 2014.

OLEJNIK, K.; KRASZEWSKA, E. Cloning and characterization of an Arabidopsis thaliana Nudix hydrolase homologous to the mammalian GFG protein. **Biochim Biophys Acta**, v. 1752, n. 2, p. 133-41, Sep 25 2005.

OMER, A. K. et al. Late Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 22, n. 5, p. 879-83, May 2016.

ORTEGA, E. T. T.; STELMATCHUK, A. M; CRISTOFF, C. Assistência de enfermagem no transplante de células-tronco hematopoiéticas. In: VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. São Paulo: Atheneu, 2009. cap. 37, p. 1031-98.

PARK, S. et al. Blood concentration of cyclosporine during early post-transplant period may have influence on the occurrence of chronic graft versus host disease in patients who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Oncotarget**, v. 7, n. 37, p. 59892-59901, Sep 13 2016.

PETER, A. et al. Increased cyclosporine concentrations in the absence of cyclosporine administration. **Clin Chem**, v. 57, n. 5, p. 670-3, May 2011.

RASHIDI, A. et al. Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 22, n. 4, p. 651-7, Apr 2016.

RATANATHARATHORN, V. et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. **Blood**, v. 92, n. 7, p. 2303-14, Oct 01 1998.

RINGDEN, O. et al. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. **J Clin Oncol**, v. 27, n. 27, p. 4570-7, Sep 20 2009.

RUUTU, T. et al. A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow, Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. **Bone Marrow Transplant**, v. 19, n. 8, p. 759-64, Apr 1997.

SAIRAFI, D. et al. Donor Cell Composition and Reactivity Predict Risk of Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **J Immunol Res**, v. 2016, p. 5601204, 2016.

SANTOS, L. dos; TORRIANI, M. S.; BARROS, E. (Org.). **Medicamentos na prática da farmácia clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

SCHUMACHER, Gerald E.; BARR, Judith T. Therapeutic drug monitoring. **Clinical pharmacokinetics**, v. 40, n. 6, p. 405-409, 2001.

SCHMID, J. A.; BILLICH, A. Simple method for high sensitivity chemiluminescence ELISA using conventional laboratory equipment. **Biotechniques**, v. 22, n. 2, p. 278-80, Feb 1997.

SEGER, C. et al. Assuring the Proper Analytical Performance of Measurement Procedures for Immunosuppressive Drug Concentrations in Clinical Practice: Recommendations of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Immunosuppressive Drug Scientific Committee. **Ther Drug Monit**, v. 38, n. 2, p. 170-89, Apr 2016.

SILVEIRA, R. C. C. P. **Filme transparente de poliuretano: evidências para a sua utilização no curativo de cateter venoso central de longa permanência**. 2008. 170 f. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

SOARES, D. S.; FREITAS, K.; BARBOSA, G.M.; ARAUJO, M.C.S. Doença do enxerto contra hospedeiro: Relato de caso. *Disc Scientia*. Santa Maria, vol. 8, n.1, p. 91-113, 2007

SOLOMON, S. R. et al. Current Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival: A Dynamic Endpoint to Better Define Efficacy after Allogeneic Transplant. ***Biol Blood Marrow Transplant***, v. 23, n. 7, p. 1208-1214, Jul 2017.

SRINIVAS, N. R. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and area under the curve prediction using a single time point strategy: appraisal using peak concentration data. ***Biopharm Drug Dispos***, v. 36, n. 9, p. 575-86, Dec 2015.

SUREDA, A. et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. ***Bone Marrow Transplant***, v. 50, n. 8, p. 1037-56, Aug 2015.

TORLEN, J. et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. ***Haematologica***, v. 101, n. 11, p. 1417-1425, Nov 2016.

WOLFFENBÜTTEL, L. **Farmacocinética da ciclosporina em pacientes anti-HCV positivos pré e pós - transplante renal**. 116 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

YUAN, J. et al. Prophylaxis of acute graft-versus-host disease by CCR5 blockade combined with cyclosporine A in a murine model. ***Inflamm Res***, v. 64, n. 2, p. 137-44, Feb 2015.

ZHANG, Z. H. et al. Reduced intensity conditioning of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients older than 50 years of age: a systematic review and meta-analysis. ***J Cancer Res Clin Oncol***, May 03 2017.

## APÊNDICE A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS



**Universidade Federal do Ceará**  
**Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

### Instrumento de coleta de dados

<b>Dados Sócios demográficos e clínicos</b>	
Iniciais:	Prontuário:
Idade:	Gênero:
Peso corporal total:	
Diagnóstico:	
Regime de condicionamento:	
Data do transplante:	
Doador: Aparentado <input type="checkbox"/> Não aparentado <input type="checkbox"/>	
Comorbidades:	
Alergias:	
Data do início do uso da ciclosporina oral:	
Data do primeiro atendimento ambulatorial:	
Medicamentos de uso concomitante à ciclosporina:	
Histórico prévio de suspeita de reações adversas relacionadas à ciclosporina:	

<b>Dados Bioquímicos, Clínicos e Farmacocinéticos</b>			Data:
Peso:	Dose/posologia da ciclosporina:		
Função renal:	Creatinina:		
Função hepática:	AST:	ALT:	Bilirrubina total:
<b>Dosagem sérica de ciclosporina</b>			
Resultado obtido por CMIA (C12):			
<b>Eventos adversos associadas à ciclosporina</b>			
GVHD <input type="checkbox"/> Hepatotoxicidade <input type="checkbox"/> Nefrotoxicidade <input type="checkbox"/>			
Outros: _____			
Descrição do GVHD: _____			
Condução:			
Manutenção da dose <input type="checkbox"/> Aumentou a dose <input type="checkbox"/> Diminuiu a dose <input type="checkbox"/> Medicamento suspenso <input type="checkbox"/> Outra: _____			
Medicamentos de uso concomitante à ciclosporina:			

<b>Dados Bioquímicos, Clínicos e Farmacocinéticos</b>			Data:
Peso:	Dose/posologia da ciclosporina:		
Função renal:	Creatinina:		
Função hepática:	AST:	ALT:	Bilirrubina total:
<b>Dosagem sérica de ciclosporina</b>			
Resultado obtido por CMIA (C12):			
Resultado obtido por UPLC (C12):			
<b>Eventos adversos associadas à ciclosporina</b>			
GVHD <input type="checkbox"/> Hepatotoxicidade <input type="checkbox"/> Nefrotoxicidade <input type="checkbox"/>			
Outros: _____			
Descrição do GVHD: _____			
Condução:			
Manutenção da dose <input type="checkbox"/> Aumentou a dose <input type="checkbox"/> Diminuiu a dose <input type="checkbox"/> Medicamento suspenso <input type="checkbox"/> Outra: _____			
Medicamentos de uso concomitante à ciclosporina:			