

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

Fatores relevantes ao desenvolvimento do Monitoramento Terapêutico do Bussulfano em
pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

Liliane Strapazzon

Porto Alegre, junho de 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

Fatores relevantes ao desenvolvimento do Monitoramento Terapêutico do Bussulfano em
pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

Liliane Strapazzon

Profª Draª Marina Concli Leite

Orientadora

Porto Alegre, junho de 2016

Este artigo foi elaborado segundo as normas da revista Clinical and Biomedical Research, apresentadas em anexo.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC	área sob a curva
ATG	imunoglobulina antitimócitos (<i>anti-thymocyte globulin</i>)
Bu	bussulfano
C _{ss}	concentração plasmática no <i>steady-state</i>
Cy	ciclofosfamida
CYP	citocromo P450
DVOH	doença veno-oclusiva hepática
FC	farmacocinética
Flu	fludarabina
GST	glutathione S-transferase
IV	intravenoso
LMA	leucemia mielóide aguda
LMC	leucemia mielóide crônica
Mel	melfalano
MTM	monitoramento terapêutico de medicamentos
TBI	irradiação corporal total (<i>total body irradiation</i>)
TCTH	transplantes de células tronco hematopoiéticas

Fatores relevantes ao desenvolvimento do Monitoramento Terapêutico do Bussulfano em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

Liliane Strapazzon^{1,2}, Joice Zuckermann¹, Marina Concli Leite²

¹Serviço de Farmácia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

²Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor Correspondente:

Marina Concli Leite

E-mail: marina.leite@ufrgs.br

Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rua Ramiro Barcelos, 2066 – Anexo

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

Resumo:

A recente disponibilidade de formulações intravenosas de bussulfano permitiu seu uso amplamente em esquemas de condicionamento de transplantes de células tronco hematopoiéticas. Evitando a rota oral e atingindo 100% de biodisponibilidade, os níveis plasmáticos alcançados são mais previsíveis e a segurança do tratamento foi aperfeiçoada. Por ser um medicamento de grande variabilidade farmacocinética e muitos efeitos tóxicos, existe uma relação entre a sua exposição sistêmica e a frequência e gravidade destes efeitos. A variabilidade interindividual dos níveis de bussulfano é influenciada por muitos fatores, assim, esquemas de ajuste de dose começaram a ser testados, buscando alcançar e manter a concentração plasmática dentro da sua estreita janela terapêutica. O monitoramento terapêutico de medicamentos visa utilizar concentrações adequadas para diminuir a toxicidade e aumentar a eficácia e qualidade dos resultados de uma terapia. O monitoramento terapêutico combinado com o ajuste de dose apropriado pode beneficiar muitos pacientes submetidos ao transplante de células tronco, assim como otimizar os resultados clínicos obtidos. O objetivo deste trabalho é revisar a literatura existente para reunir informações importantes sobre o Bu que justifiquem o estudo do monitoramento terapêutico deste medicamento em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas.

Palavras-chave: Bussulfano, Ajuste de Dose, Monitoramento Terapêutico de Medicamentos

Abstract:

The recent availability of intravenous formulations of busulfan allowed its use widely in conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplants. Avoiding oral route and reaching 100% bioavailability, plasma levels achieved are more predictable and security of treatment has been improved. Being a drug of high pharmacokinetic variability and many toxic effects, there is a relationship between their systemic exposure and the frequency and severity of these effects. The interindividual variability of busulfan levels is influenced by many factors, thus, dose adjustment schemes began to be tested, seeking to achieve and maintain the plasma concentration within its narrow therapeutic window. The therapeutic monitoring of drugs aims to use appropriate concentrations to decrease toxicity and increase the efficacy and quality of the results of a therapy. Therapeutic monitoring combined with the appropriate dose adjustments can benefit many patients undergoing stem cell transplantation, as well as optimize the clinical results obtained. The aim of this paper is to review the existing literature to gather important information about Bu to justify the study of the therapeutic monitoring of this drug in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: Busulfan, Dose Adjustment, Therapeutic Drug Monitoring

INTRODUÇÃO

Bussulfano (Bu) é um medicamento amplamente utilizado em esquemas de condicionamento para o transplantes de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Seu mecanismo de ação envolve a ligação de grupos alquila ao DNA, bloqueando sua replicação e induzindo a morte celular. Quando foi estudado pela primeira vez, na década de 1950, seu uso oral era utilizado no tratamento paliativo da leucemia mielóide crônica (LMC) e outras doenças mieloproliferativas (1). Várias outras moléculas derivadas do mesmo estudo apresentaram atividade antitumoral e inibitória da hematopoiese normal. Os trabalhos iniciais de Haddow e Galton mostraram que o Bu apresentava menos efeitos adversos dentre estas moléculas, o que fez com que o seu uso fosse difundido no tratamento daquelas doenças, principalmente a LMC (1, 2).

A partir dos estudos de Santos e Tutschka (3), que associaram Bu e ciclofosfamida (Cy) no protocolo Bu/Cy e o testaram em pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA), o uso do Bu deixou de ser tratamento paliativo para fazer parte do condicionamento pré-transplante (4). Bu/Cy logo foi reconhecido como um esquema pré-transplante efetivo para uma grande variedade de doenças, malignas ou não, se tornando uma alternativa para o tratamento padrão com irradiação corporal total (TBI) e Cy (TBI/Cy) (5).

A primeira formulação intravenosa (IV) de Bu foi relatada em 1996 (6) e serviu de base para que outros estudos demonstrassem que a forma IV apresenta menor variabilidade entre as doses, levando a análises farmacocinéticas mais consistentes e confiáveis (7, 8). Novos estudos apontaram que o uso das formulações orais é comprometido pela absorção errática do trato gastrointestinal, principalmente em crianças, e que os benefícios da IV incluem, além da rápida e completa exposição, menor variabilidade da exposição sistêmica e melhor média de exposição durante a dosagem do Bu (9-11). Estes resultados são importantes quando se leva em conta a estreita janela terapêutica do Bu e a sua utilização em altas doses nos esquemas de condicionamento.

A formulação IV. do Bu também facilitou a composição de diferentes esquemas de doses e alvos de exposição (6). Atualmente, os protocolos com Bu são os mais utilizados nos pré-TCTHs que demandam condicionamento mieloablativo, sendo os principais acompanhados de Cy, fludarabina (Flu), melfalano (Mel) e imunoglobulina antitimócitos (ATG) (12). O objetivo deste trabalho é revisar a literatura existente e reunir informações importantes sobre o Bu que justifiquem o estudo do monitoramento terapêutico deste medicamento em pacientes submetidos ao TCTH.

PAPEL DO BUSSULFANO NO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O condicionamento pré-transplante tem como objetivo garantir a mieloablação efetiva com o menor risco de toxicidade possível. Para isso, a intensidade deste deve ser ajustada, garantindo o tratamento adequado da doença e diminuindo a incidência de efeitos tóxicos e da mortalidade relacionada ao tratamento (7, 11, 13). Tanto em adultos como em crianças, os regimes de condicionamento mieloablativos costumam ser formados por um agente imunossupressor (como, por exemplo, a Cy) combinado a doses de radiação ou de quimioterapia.

A utilização de TBI como condicionamento pré-transplante foi bem estabelecida em 1977, em um estudo com 100 pacientes. Este também demonstrou a necessidade de aperfeiçoamento do protocolo TBI/Cy, que era acompanhado de uma elevada taxa de mortalidade relacionada ao tratamento (14). Na mesma época, outro estudo relatou um transplante bem-sucedido, com o condicionamento realizado apenas com uma combinação de quimioterápicos, demonstrando que a TBI não era indispensável para o sucesso de um TCTH (15). Com o tempo, os protocolos de condicionamento com TBI foram aperfeiçoados e o seu uso passou a ser muito comum. Em contraste, a TBI é associada a muitas complicações no pós-transplante, como tumores secundários, cataratas, danos cognitivos e retardo no crescimento de crianças (16-18), o que reforçou a necessidade do desenvolvimento de outros esquemas de condicionamento.

O condicionamento Bu/Cy foi estudado (4) como uma alternativa à TBI e os resultados mostraram que este protocolo oferecia resultados efetivos. Apesar de não existirem grandes diferenças quanto aos resultados pós-transplante comparando os protocolos de condicionamentos, a utilização de Bu/Cy foi crescendo e tomando o lugar da TBI nos pré-transplantes pela facilidade de administração e por não exigir a estrutura e instalações necessárias à TBI (5).

FARMACOCINÉTICA DO BUSSULFANO

O perfil farmacocinético de um fármaco é avaliado e utilizado na determinação da sua janela terapêutica. A concentração plasmática pode ser representada na forma de área sob a curva (ASC), em um gráfico de tempo *versus* concentração, expressa em $\mu\text{M}/\text{min}$ ou na forma de concentração plasmática no *steady-state* (C_{ss}), que é expressa em ng/mL (19). As concentrações plasmáticas (mínima, máxima e média) e a ASC caracterizam a exposição sistêmica deste fármaco. A partir da experiência obtida com o condicionamento Bu/Cy em adultos, uma janela terapêutica para o Bu foi proposta na faixa de 900 – 1500 $\mu\text{M}/\text{min}$ (13, 19-23). Outros autores consideram faixas de intervalo terapêutico que pouco diferem destes valores, como 800 – 1500 $\mu\text{M}/\text{min}$ (11) e 950 – 1520 $\mu\text{M}/\text{min}$ (7).

A variabilidade na farmacocinética (FC) influencia a eficácia, segurança e resultado do transplante. A formulação oral de Bu leva à uma absorção gastrointestinal considerada errática e imprevisível e à uma concentração plasmática variável entre doses, causando variabilidade intra e interindividual (21, 22, 24-28). Outros fatores que podem afetar a FC são a idade, peso, função hepática, comorbidades, metabolismo do fármaco e a coadministração de outros medicamentos (29, 30). Estudos para estimar a biodisponibilidades oral compararam a exposição sistêmica (representada pela ASC) de uma dose oral pré-determinada com a de uma dose IV referência com 100% de biodisponibilidade nos mesmos pacientes (6, 31-33), chegando a conclusões semelhantes. Assim estabeleceu-se a biodisponibilidade média do Bu oral em adultos entre 70% e 80%. A partir destes resultados, concluíram que a dose de 1 mg/kg de Bu oral equivale a 0,7 – 0,8 mg/kg de Bu IV (33-35).

A forma IV apresenta menor variação farmacocinética que a relatada para a forma oral pois o Bu entra na circulação imediatamente após a administração (22, 34, 36). Em um ensaio clínico de fase II (7) utilizando Bu IV em adultos, 86% dos pacientes, que receberam 16 doses de 0,8 mg/kg de seis em seis horas, atingiram níveis séricos dentro da janela terapêutica utilizada (800 – 1500 $\mu\text{M}/\text{min}$) e não necessitaram ajuste de dose. Outros estudos confirmaram a significante menor variabilidade farmacocinética do Bu IV quando comparado com os resultados da formulação oral (8, 37-39). Por outro lado, a variabilidade interindividual ainda é bastante relevante em pacientes pediátricos, nos quais o perfil farmacocinético do Bu IV sofre influência do desenvolvimento dos órgãos em andamento e da diferente maturação das enzimas envolvidas no metabolismo do Bu (11). Portanto, existe uma menor variabilidade entre doses quando utilizado o Bu IV, apesar de o grau de variabilidade de exposição desta forma ainda ser elevado em alguns grupos de pacientes (8, 40).

O fato da biodisponibilidade e FC do Bu serem muito variáveis levou a estudos que buscassem correlação entre a FC e os resultados pós-transplante (13, 19-25, 41, 42). A dose ideal é a que reduz as chances de sob e sobredose, levando ao sucesso do enxerto e reduzindo a toxicidade nos órgãos e efeitos adversos causados pelo efeito de primeira passagem no fígado (7). Pacientes nos quais a concentração plasmática não atinge o valor de concentração mínima estão relacionados à rejeição do enxerto, progressão ou recidiva da doença (20, 23), enquanto valores acima da concentração máxima estão associados a um aumento da toxicidade hepática e neurológica (20-25, 34, 41, 43-45).

METABOLISMO ENZIMÁTICO E FARMACOGENÉTICA

Existe uma hipótese de que parte da variabilidade farmacocinética do Bu pode ser prevista por variantes genéticas de enzimas envolvidas no seu metabolismo. Se a relação entre as variantes genéticas e a disposição do Bu for conhecida, pode ser possível ajustar a dose adequadamente antes do início do tratamento (46). Polimorfismos genéticos em genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo do Bu podem alterar sua atividade metabólica e interferir nas concentrações plasmáticas (47).

A completa rota metabólica do Bu ainda é investigada, mas sabe-se que uma das etapas da eliminação do Bu IV é a conjugação da glutationa (GSH) no fígado, catalisada pela enzima glutationa S-transferase (GST), que tem como isoformas: GSTA1-1 (alfa), GSTM1-1 (mu), GSTP1-1 (pi) e GSTT1-1 (teta) (48). Entre elas, a GSTA1 é a isoforma predominante, é principalmente expressa no fígado e representa 65% - 80% da quantidade total de GST hepática (49). Já foi observado que sua atividade é maior em crianças que em adultos (50, 51). GSTM1 e GSTP1 têm 46% e 18% da atividade de GSTA1, respectivamente (48). A GSTT1 teve seu papel no metabolismo do Bu sugerido em um estudo que observou taxas de depuração plasmática de Bu menores em pacientes com genótipo nulo do gene GSTT1 (52). As isoformas também são expressas nos linfócitos, eritrócitos, intestino e cérebro, o que poderia explicar diferentes níveis nos tecidos e a sensibilidade de diferentes células ao Bu, dependendo da atividade das enzimas (53, 54).

As enzimas do citocromo P450 (CYP) contribuem na oxidação dos metabólitos do Bu, principalmente a CYP2C9, 19 e 2B6, que também possuem variantes genéticas que podem levar à perda da função ou aumento da atividade enzimática. A alteração de atividade destas enzimas pode aumentar a eliminação dos produtos intermediários em indivíduos com função normal do CYP, facilitando as reações de conjugação iniciais; como diminuir a eliminação dos produtos intermediários em pacientes com perda da função do CYP, retardando as reações de conjugação iniciais (55-58).

Um dos primeiros estudos a comparar atividade enzimática da GST com a FC do Bu sugeriu que as diferentes atividades da GSTA podem explicar a variabilidade farmacocinética interpacientes. Baseando-se nisso, surgiu a hipótese de que as variantes genéticas do gene GSTA1 podem alterar a atividade enzimática, assim como servir de marcador para prever a variabilidade na FC do Bu. Os autores também relataram uma atividade de GSTA dez vezes maior em crianças com talassemia comparadas a controles saudáveis e crianças com leucemia, indicando que a doença tem um papel importante na determinação dos níveis de GSTA no plasma, afetando também a FC do Bu (59). Nesta mesma linha, outro estudo comparou a expressão e atividades de GSTA1 em 48 amostras de fígado humano normal. Os resultados mostraram uma variação de sete a oito vezes na expressão de GSTA1 (60). O gene que codifica a GSTA1 é polimórfico com inúmeras variantes reportadas principalmente na região promotora, que controla a expressão gênica (61-63). Pessoas que apresentem um ou vários destes polimorfismos têm a função da GST alterada, podendo também ter a capacidade de conjugação da GSH diminuída, o que influencia nas diferenças de FC, resultados do tratamento e efeitos adversos (46).

EFEITOS TÓXICOS

O desenvolvimento da doença veno-oclusiva hepática (DVOH) é um dos efeitos tóxicos mais associados ao TCTH (64) e envolve muitos fatores (5, 65). Sabe-se que a hepatotoxicidade do Bu é dose-dependente (2, 19, 20) e que níveis acima da faixa terapêutica estão associados ao desenvolvimento da DVOH (19, 27, 43). Quando administrado oralmente, o Bu sofre efeito de primeira passagem, o que pode resultar em concentrações locais maiores de metabólitos do Bu no fígado, contribuindo para o desenvolvimento da doença (43). A associação de Cy ao regime de condicionamento também aumenta o risco do desenvolvimento de DVOH, uma vez que a GST e as enzimas do CYP estão envolvidas tanto no metabolismo do Bu, como no da Cy (65).

Entre as demais complicações associadas, a mucosite é um efeito comum a todos os pacientes de transplantes (37, 66, 67). Sua intensidade aumenta com o incremento da C_{ss} do Bu após a primeira dose (68). Menos frequentemente, alguns pacientes apresentam convulsões durante os condicionamentos com Bu, provavelmente por ele ser distribuído livremente no líquido (25). Como profilaxia, clonazepam ou fenitoína são prescritos no protocolo para evitar este efeito (9). Também comum a muitos pacientes de transplantes é a toxicidade pulmonar, no caso do Bu representada por uma síndrome rara que se desenvolve após tratamentos com altas doses ou de longos períodos e que cursa com o desenvolvimento de fibrose pulmonar e pneumonia (69).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Algumas interações importantes entre Bu e outros medicamentos foram observadas durante os tratamentos. A fenitoína, prescrita como profilaxia juntamente com alguns protocolos de condicionamento, interfere na FC do Bu. A interação entre os dois pode diminuir a concentração do Bu no *steady-state* por aumentar sua taxa de metabolismo (70). Porém, o real impacto desta interação no metabolismo do Bu ainda é controverso (7, 66).

Derivados azólicos, comumente associados aos TCTHs, já foram associados a um impacto no metabolismo do Bu (7, 71). Destes, o fluconazol parece não afetar os protocolos com Bu (72), enquanto o itraconazol (71) e o metronidazol (73) podem causar um aumento da ASC do Bu. No entanto, o voriconazol, que é extensamente metabolizado pelas isoenzimas do CYP – principalmente a 2C19 – pode reduzir a depuração plasmática do Bu por diminuir o metabolismo dos conjugados GSH-Bu (74, 75).

O uso de paracetamol também foi associado à diminuição da depuração plasmática de Bu, quando administrado até 72 horas antes ou concomitantemente a ele, o que pode ser causado pela diminuição de GSH no fígado induzida pela metabolização do paracetamol (76).

AJUSTE DE DOSE

Alcançar e manter a janela terapêutica é essencial para a obtenção do equilíbrio entre dose e resultado (21-23). Os ajustes de dose em ensaios clínicos com Bu IV são, geralmente, feitos entre as doses 5 e 7 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 (11).

O entendimento da FC e da janela terapêutica fornece parâmetros para a administração de doses corretas. É importante observar que alguns laboratórios expressam os níveis plasmáticos na forma de C_{ss} (ng/mL) e outros, em ASC ($\mu\text{M}/\text{min}$). A ASC é, aproximadamente 1,5 vezes maior que a C_{ss}. A fórmula para conversão da dose de Bu (a cada seis horas) é $\text{ASC} (\mu\text{M}/\text{min}) = \text{C}_{\text{ss}} (\text{ng}/\text{mL}) \times 360 (\text{minutos}) \div 246,3$ (peso molecular do Bu) (11).

Um estudo recente relatou a individualização de dose de Bu oral utilizando uma dose teste, um dia antes do início do condicionamento, para calcular os parâmetros farmacocinéticos de cada paciente. Oitenta e um por cento dos pacientes apresentaram níveis séricos dentro da faixa desejada (600 – 900 ng/mL). Considerando que existem estudos disponíveis (nos quais a dose de Bu sofre ajustes) em que 70% dos pacientes não atingem a faixa de concentração desejada, o uso de uma dose teste pode ser um avanço e uma contribuição valiosa para o tratamento de muitos pacientes (77, 78).

A garantia de que a concentração esperada foi alcançada desde a primeira dose e mantida nas doses subsequentes é um importante fator determinante no resultado do TCTH (79). Isso indica que o monitoramento terapêutico com ajuste de doses baseado na FC da primeira dose pode otimizar a exposição sistêmica do Bu, e que os parâmetros farmacocinéticos são úteis na predição do resultado do TCTH.

MONITORAMENTO TERAPÊUTICO

O objetivo do monitoramento terapêutico de medicamentos (MTM) é usar concentrações adequadas do medicamento para otimizar os resultados clínicos no paciente. São critérios para o seu desenvolvimento:

1. a existência de uma relação entre a exposição sistêmica ao fármaco e o seu efeito, em fármacos com estreita janela terapêutica;
2. uma faixa terapêutica ótima relacionada às respostas esperadas;
3. uma considerável variabilidade de exposição sistêmica interindividual, que poderia ser reduzida pelo MTM;
4. a existência de métodos de análise que possam estimar concentração sanguínea e exposição de uma maneira precisa e reproduzível. (65)

O Bu é um medicamento com elevado potencial tóxico relacionado aos seus níveis séricos, estreita faixa terapêutica e com uma considerável variação farmacocinética entre os pacientes. Se a exposição é muito elevada, a incidência de toxicidade e mortalidade relacionadas ao tratamento aumenta, assim como a incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e da falha do enxerto (5, 79).

A medida individual dos níveis séricos a partir da formulação oral e IV para obter a ASC pode fornecer a base para o monitoramento, garantindo a eficácia e prevenindo a toxicidade dos pacientes submetidos ao TCTH (9). Porém, existem alguns desafios quanto ao seu monitoramento. Devido à maior variabilidade entre doses do Bu oral, mesmo após ajustes de dose, os níveis esperados não são alcançados em grande parte dos pacientes (40, 80-82). Assim, o MTM do Bu IV - com menor variabilidade de ASC entre as doses (35) - pode oferecer melhores resultados.

Outro obstáculo são os equipamentos necessários (cromatografia gasosa com detector de captura de elétrons, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, cromatografia líquida de alta eficiência) para a avaliação das concentrações plasmáticas de Bu (83, 84), que não está disponível em todas as instituições. O período de quatro dias de administração do Bu nos regimes de condicionamento faz com que a rapidez das análises seja outro fator a ser observado. A concentração precisa ser medida no mesmo dia em que for coletada, após as primeiras doses, para aumentar o benefício do monitoramento (65). Então, se os métodos de análise não forem disponíveis, as amostras precisam ser enviadas a outros laboratórios, o que também dificulta a execução do MTM.

Os níveis de exposição desejados para o Bu não são estimados para cada doença ou para uma população específica de pacientes. Estudos com ambas as formas, oral e IV, demonstraram que, quando o MTM e ajustes de doses são realizados em populações sem uma faixa alvo específica, os resultados são muito variáveis entre si e em comparação

a estudos onde não houve ajuste de dose (22, 23, 39, 40, 81, 85-87). Estes relatos também demonstram que o monitoramento do Bu é possível em diversas ocasiões, mesmo que ainda seja difícil prever a faixa terapêutica alvo de algumas doenças.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O MTM do Bu é principalmente recomendado devido a sua variabilidade farmacocinética e pela sua relação entre exposição sistêmica com a toxicidade ou sucesso do tratamento. Além disso, outros fatores contribuem para a variabilidade interindividual das concentrações plasmáticas, como as variantes farmacogenéticas. O objetivo principal em monitorar farmacoterapeuticamente um medicamento é garantir as concentrações desejadas relacionadas a bons resultados da terapia. No caso do Bu, também é importante devido aos efeitos adversos comuns a muitos pacientes, como trombocitopenia prolongada, náuseas, vômitos, diarreia. Assim o monitoramento terapêutico com o correto ajuste de doses é recomendado para todos os pacientes tratados com esquemas de condicionamento com altas doses de Bu (79, 88) .

O conhecimento prévio de todas as variantes interferentes no monitoramento do Bu é essencial para o desenvolvimento do MTM. Estudos de população farmacocinética, faixa terapêutica alvo e método de doseamento (baseado em peso ou em superfície corporal) ainda são necessários, mas essenciais para a busca de um melhor uso do medicamento na prática, aliado a melhores resultados durante e nos pós- transplante.

Mais que manter as concentrações plasmáticas dentro de uma faixa alvo, monitorar um medicamento como o Bu permite a individualização do tratamento, que está aliada a uma terapia mais eficaz e segura para o paciente. Os fatores abordados neste trabalho são relevantes no desenvolvimento do MTM, para que ele possa gerar resultados positivos significativos tanto ao transplante, como ao paciente.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. HADDOW A, TIMMIS GM. Myleran in chronic myeloid leukaemia; chemical constitution and biological action. *Lancet*. 1953;264(6753):207-8.
2. GALTON DA. Myleran in chronic myeloid leukaemia; results of treatment. *Lancet*. 1953;264(6753):208-13.
3. Santos GW, Tutschka PJ. Marrow transplantation in the busulfan-treated rat: preclinical model of aplastic anemia. *J Natl Cancer Inst*. 1974;53(6):1781-5.
4. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschoner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1983;309(22):1347-53.
5. Ciurea SO, Andersson BS. Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(5):523-36.
6. Bhagwatwar HP, Phadungpojna S, Chow DS, Andersson BS. Formulation and stability of busulfan for intravenous administration in high-dose chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1996;37(5):401-8.
7. Andersson BS, Thall PF, Madden T, Couriel D, Wang X, Tran HT, et al. Busulfan systemic exposure relative to regimen-related toxicity and acute graft-versus-host disease: defining a therapeutic window for i.v. BuCy2 in chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(9):477-85.
8. Russell JA, Tran HT, Quinlan D, Chaudhry A, Duggan P, Brown C, et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(9):468-76.
9. Krivoy N, Hoffer E, Lurie Y, Bentur Y, Rowe JM. Busulfan use in hematopoietic stem cell transplantation: pharmacology, dose adjustment, safety and efficacy in adults and children. *Curr Drug Saf*. 2008;3(1):60-6.
10. Takama H, Tanaka H, Nakashima D, Ueda R, Takaue Y. Population pharmacokinetics of intravenous busulfan in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(4):345-51.
11. Fisher VL, Barnes YJ, Nuss SL. Pretransplant conditioning in adults and children: dose assurance with intravenous busulfan. *Oncol Nurs Forum*. 2006;33(2):E36-43.
12. Pasquini MC, Le-Rademacher J, Zhu X, Artz A, DiPersio J, Fernandez H, et al. Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning Regimens Prior to Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016.
13. Ljungman P, Hassan M, Békássy AN, Ringdén O, Oberg G. High busulfan concentrations are associated with increased transplant-related mortality in allogeneic bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(11):909-13.
14. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977;49(4):511-33.
15. Bleyer WA, Blaese RM, Bujak JS, Herzig GP, Graw RG. Long-term remission from acute myelogenous leukemia after bone marrow transplantation and recovery from acute graft-versus-host reaction and prolonged immunoincompetence. *Blood*. 1975;45(2):171-81.
16. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socié G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997;336(13):897-904.
17. Socié G, Curtis RE, Deeg HJ, Sobocinski KA, Filipovich AH, Travis LB, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):348-57.
18. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1352-8.
19. Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD, Schaffer RL, Lambert KW, Langer FP, et al. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant*. 1995;16(1):31-42.
20. Slattery JT, Clift RA, Buckner CD, Radich J, Storer B, Bensinger WI, et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood*. 1997;89(8):3055-60.

21. Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, Braine HG, Chen TL, Saral R, et al. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;25(1):55-61.
22. Grochow LB. Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. *Semin Oncol.* 1993;20(4 Suppl 4):18-25; quiz 6.
23. Dix SP, Wingard JR, Mullins RE, Jerkunica I, Davidson TG, Gilmore CE, et al. Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17(2):225-30.
24. Hassan M, Oberg G, Ehrsson H, Ehrnebo M, Wallin I, Smedmyr B, et al. Pharmacokinetic and metabolic studies of high-dose busulphan in adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36(5):525-30.
25. Vassal G, Gouyette A, Hartmann O, Pico JL, Lemerle J. Pharmacokinetics of high-dose busulfan in children. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;24(6):386-90.
26. Vassal G, Challine D, Koscielny S, Hartmann O, Deroussent A, Boland I, et al. Chronopharmacology of high-dose busulfan in children. *Cancer Res.* 1993;53(7):1534-7.
27. Schuler U, Schroer S, Kühnle A, Blanz J, Mewes K, Kumbier I, et al. Busulfan pharmacokinetics in bone marrow transplant patients: is drug monitoring warranted? *Bone Marrow Transplant.* 1994;14(5):759-65.
28. Bearman SI. Avoiding hepatic veno-occlusive disease: what do we know and where are we going? *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(11):1113-20.
29. Vassal G. Pharmacologically-guided dose adjustment of busulfan in high-dose chemotherapy regimens: rationale and pitfalls (review). *Anticancer Res.* 1994;14(6A):2363-70.
30. Hassan M, Oberg G, Bekassy AN, Aschan J, Ehrsson H, Ljungman P, et al. Pharmacokinetics of high-dose busulphan in relation to age and chronopharmacology. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991;28(2):130-4.
31. Hassan Z, Ljungman P, Ringdén O, Winiarski J, Nilsson C, Aschan J, et al. Pharmacokinetics of liposomal busulphan in man. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(5):479-85.
32. Hassan M, Nilsson C, Hassan Z, Gungor T, Aschan J, Winiarski J, et al. A phase II trial of liposomal busulphan as an intravenous myeloablative agent prior to stem cell transplantation: 500 mg/m² as an optimal total dose for conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(12):833-41.
33. Schuler US, Ehram M, Schneider A, Schmidt H, Deeg J, Ehninger G. Pharmacokinetics of intravenous busulfan and evaluation of the bioavailability of the oral formulation in conditioning for haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(3):241-4.
34. Hassan M, Ljungman P, Bolme P, Ringdén O, Syrůcková Z, Békassy A, et al. Busulfan bioavailability. *Blood.* 1994;84(7):2144-50.
35. Andersson BS, Madden T, Tran HT, Hu WW, Blume KG, Chow DS, et al. Acute safety and pharmacokinetics of intravenous busulfan when used with oral busulfan and cyclophosphamide as pretransplantation conditioning therapy: a phase I study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(5A):548-54.
36. Grochow LB. Parenteral busulfan: is therapeutic monitoring still warranted? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(9):465-7.
37. Andersson BS, Kashyap A, Gian V, Wingard JR, Fernandez H, Cagnoni PJ, et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(3):145-54.
38. de Lima M, Couriel D, Thall PF, Wang X, Madden T, Jones R, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood.* 2004;104(3):857-64.
39. Madden T, de Lima M, Thapar N, Nguyen J, Roberson S, Couriel D, et al. Pharmacokinetics of once-daily IV busulfan as part of pretransplantation preparative regimens: a comparison with an every 6-hour dosing schedule. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(1):56-64.
40. Tran H, Petropoulos D, Worth L, Mullen CA, Madden T, Andersson B, et al. Pharmacokinetics and individualized dose adjustment of intravenous busulfan in children with advanced hematologic malignancies undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10(11):805-12.
41. Vassal G, Deroussent A, Hartmann O, Challine D, Benhamou E, Valteau-Couanet D, et al. Dose-dependent neurotoxicity of high-dose busulfan in children: a clinical and pharmacological study. *Cancer Res.* 1990;50(19):6203-7.

42. Méresse V, Hartmann O, Vassal G, Benhamou E, Valteau-Couanet D, Brugieres L, et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow transplantation: a study in 136 children. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10(2):135-41.
43. Peters WP, Henner WD, Grochow LB, Olsen G, Edwards S, Stanbuck H, et al. Clinical and pharmacologic effects of high dose single agent busulfan with autologous bone marrow support in the treatment of solid tumors. *Cancer Res*. 1987;47(23):6402-6.
44. Marcus RE, Goldman JM. Convulsions due to high-dose busulphan. *Lancet*. 1984;2(8417-8418):1463.
45. Sureda A, Pérez de Oteyza J, García Laraña J, Odriozola J. High-dose busulfan and seizures. *Ann Intern Med*. 1989;111(6):543-4.
46. Huezo-Diaz P, Uppugunduri CR, Tyagi AK, Krajinovic M, Ansari M. Pharmacogenetic aspects of drug metabolizing enzymes in busulfan based conditioning prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Curr Drug Metab*. 2014;15(3):251-64.
47. Ansari M, Krajinovic M. Can the pharmacogenetics of GST gene polymorphisms predict the dose of busulfan in pediatric hematopoietic stem cell transplantation? *Pharmacogenomics*. 2009;10(11):1729-32.
48. Czerwinski M, Gibbs JP, Slattery JT. Busulfan conjugation by glutathione S-transferases alpha, mu, and pi. *Drug Metab Dispos*. 1996;24(9):1015-9.
49. Rowe JD, Nieves E, Listowsky I. Subunit diversity and tissue distribution of human glutathione S-transferases: interpretations based on electrospray ionization-MS and peptide sequence-specific antisera. *Biochem J*. 1997;325 (Pt 2):481-6.
50. Gibbs JP, Liacouras CA, Baldassano RN, Slattery JT. Up-regulation of glutathione S-transferase activity in enterocytes of young children. *Drug Metab Dispos*. 1999;27(12):1466-9.
51. McCune JS, Gibbs JP, Slattery JT. Plasma concentration monitoring of busulfan: does it improve clinical outcome? *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(2):155-65.
52. Kim SD, Lee JH, Hur EH, Kim DY, Lim SN, Choi Y, et al. Influence of GST gene polymorphisms on the clearance of intravenous busulfan in adult patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(8):1222-30.
53. Wang L, Groves MJ, Hepburn MD, Bowen DT. Glutathione S-transferase enzyme expression in hematopoietic cell lines implies a differential protective role for T1 and A1 isoenzymes in erythroid and for M1 in lymphoid lineages. *Haematologica*. 2000;85(6):573-9.
54. Jones SM, Brooks BA, Langley SC, Idle JR, Hirom PC. Glutathione transferase activities of cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis*. 1988;9(3):395-8.
55. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM, et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*. 1996;6(4):341-9.
56. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(1):103-13.
57. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem*. 1994;269(22):15419-22.
58. Rettie AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korzekwa KR. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics*. 1994;4(1):39-42.
59. Poonkuzhali B, Chandy M, Srivastava A, Dennison D, Krishnamoorthy R. Glutathione S-transferase activity influences busulfan pharmacokinetics in patients with beta thalassemia major undergoing bone marrow transplantation. *Drug Metab Dispos*. 2001;29(3):264-7.
60. Bredschneider M, Klein K, Mürdter TE, Marx C, Eichelbaum M, Nüssler AK, et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase A1, the major glutathione S-transferase in human liver: consequences for enzyme expression and busulfan conjugation. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(6):479-87.
61. Coles BF, Morel F, Rauch C, Huber WW, Yang M, Teitel CH, et al. Effect of polymorphism in the human glutathione S-transferase A1 promoter on hepatic GSTA1 and GSTA2 expression. *Pharmacogenetics*. 2001;11(8):663-9.
62. Morel F, Rauch C, Coles B, Le Ferrec E, Guillouzo A. The human glutathione transferase alpha locus: genomic organization of the gene cluster and functional characterization of the genetic polymorphism in the hGSTA1 promoter. *Pharmacogenetics*. 2002;12(4):277-86.

63. Guy CA, Hoogendoorn B, Smith SK, Coleman S, O'Donovan MC, Buckland PR. Promoter polymorphisms in glutathione-S-transferase genes affect transcription. *Pharmacogenetics*. 2004;14(1):45-51.
64. Villalón L, Avello AG, César J, Odriozola J, López J, Oteyza JP, et al. Is veno-occlusive disease a specific syndrome or the exacerbation of physiopathologic hemostatic changes in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)? *Thromb Res*. 2000;99(5):439-46.
65. Nath CE, Shaw PJ. Busulphan in blood and marrow transplantation: dose, route, frequency and role of therapeutic drug monitoring. *Curr Clin Pharmacol*. 2007;2(1):75-91.
66. Shimoni A, Bielorai B, Toren A, Hardan I, Avigdor A, Yeshurun M, et al. Intravenous busulfan-based conditioning prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: myeloablation with reduced toxicity. *Exp Hematol*. 2003;31(5):428-34.
67. Clopés A, Sureda A, Sierra J, Queraltó JM, Broto A, Farré R, et al. Absence of veno-occlusive disease in a cohort of multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation with targeted busulfan dosage. *Eur J Haematol*. 2006;77(1):1-6.
68. Arruda VR, Grignolli CE, Gonçalves MS, Soares MC, Menezes R, Saad ST, et al. Prevalence of homozygosity for the deleted alleles of glutathione S-transferase mu (GSTM1) and theta (GSTT1) among distinct ethnic groups from Brazil: relevance to environmental carcinogenesis? *Clin Genet*. 1998;54(3):210-4.
69. Buggia I, Locatelli F, Regazzi MB, Zecca M. Busulfan. *Ann Pharmacother*. 1994;28(9):1055-62.
70. Hassan M, Oberg G, Björkholm M, Wallin I, Lindgren M. Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulphan kinetics. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1993;33(3):181-6.
71. Buggia I, Zecca M, Alessandrino EP, Locatelli F, Rosti G, Bosi A, et al. Itraconazole can increase systemic exposure to busulfan in patients given bone marrow transplantation. *GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo)*. *Anticancer Res*. 1996;16(4A):2083-8.
72. Nguyen L, Leger F, Lennon S, Puozzo C. Intravenous busulfan in adults prior to haematopoietic stem cell transplantation: a population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;57(2):191-8.
73. Nilsson C, Aschan J, Hentschke P, Ringdén O, Ljungman P, Hassan M. The effect of metronidazole on busulfan pharmacokinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(6):429-35.
74. Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, Djezzar S, Hansel S, Blayac JP, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother*. 2007;41(5):755-63.
75. Cascorbi I. Genetic basis of toxic reactions to drugs and chemicals. *Toxicol Lett*. 2006;162(1):16-28.
76. Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease--liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10(3):197-214.
77. de Castro FA, Simões BP, Pardo Campos Godoy AL, Bertagnoli Trigo FM, Coelho EB, Lanchote VL. Use of an Oral Busulfan Test Dose in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Treated with or without Fludarabine. *J Clin Pharmacol*. 2016.
78. de Castro FA, Lanchote VL, Voltarelli JC, Colturato VA, Simões BP. Influence of fludarabine on the pharmacokinetics of oral busulfan during pretransplant conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(11):1205-11.
79. Tesfaye H, Branova R, Klappkova E, Prusa R, Janeckova D, Riha P, et al. The importance of therapeutic drug monitoring (TDM) for parenteral busulfan dosing in conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. *Ann Transplant*. 2014;19:214-24.
80. Tran HT, Madden T, Petropoulos D, Worth LL, Felix EA, Sprigg-Saenz HA, et al. Individualizing high-dose oral busulfan: prospective dose adjustment in a pediatric population undergoing allogeneic stem cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(5):463-70.
81. Krivoy N, Hoffer E, Tabak A, Elhasid R, Arush MW, Stein J, et al. Therapeutic monitoring of busulfan in pediatric bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002;19(1):31-7.
82. Lindley C, Shea T, McCune J, Shord S, Decker J, Harvey D, et al. Intraindividual variability in busulfan pharmacokinetics in patients undergoing a bone marrow transplant: assessment of a test dose and first dose strategy. *Anticancer Drugs*. 2004;15(5):453-9.
83. Heggie JR, Wu M, Burns RB, Ng CS, Fung HC, Knight G, et al. Validation of a high-performance liquid chromatographic assay method for pharmacokinetic evaluation of busulfan. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1997;692(2):437-44.
84. Vassal G, Re M, Gouyette A. Gas chromatographic-mass spectrometric assay for busulfan in biological fluids using a deuterated internal standard. *J Chromatogr*. 1988;428(2):357-61.

85. Bleyzac N, Souillet G, Magron P, Janoly A, Martin P, Bertrand Y, et al. Improved clinical outcome of paediatric bone marrow recipients using a test dose and Bayesian pharmacokinetic individualization of busulfan dosage regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(8):743-51.
86. Bolinger AM, Zangwill AB, Slattery JT, Risler LJ, Sultan DH, Glidden DV, et al. Target dose adjustment of busulfan in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(11):1013-8.
87. Kletzel M, Jacobsohn D, Duerst R. Pharmacokinetics of a test dose of intravenous busulfan guide dose modifications to achieve an optimal area under the curve of a single daily dose of intravenous busulfan in children undergoing a reduced-intensity conditioning regimen with hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(4):472-9.
88. Russell JA, Kangaroo SB. Therapeutic drug monitoring of busulfan in transplantation. *Curr Pharm Des.* 2008;14(20):1936-49.

Instruções aos Autores - Clin Biomed Res 2016

Escopo e política

A Clinical and Biomedical Research (CBR), antiga Revista HCPA, é uma publicação científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). É um periódico científico de acesso livre que tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes das Ciências da Saúde, incluindo pesquisa clínica e básica. Os critérios de seleção para publicação incluem: originalidade, relevância do tema, qualidade metodológica e adequação às normas editoriais da revista.

A CBR apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) [<http://www.who.int/ictrp/en/>] e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [http://www.icmje.org/clin_trial.pdf]. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido número de identificação do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) <http://www.ensaiosclinicos.gov.br> ou de outro banco de dados oficial dedicados ao registro de ensaios clínicos.

Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. Uma vez que o artigo seja aceito para publicação, os seus direitos autorais são automaticamente transferidos para a revista. O conteúdo do material enviado para publicação na CBR implica que o mesmo não tenha sido publicado e não esteja submetido a outra revista. Artigos publicados na CBR, para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Os artigos podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol. As submissões em inglês são fortemente encorajadas pelos editores.

O manuscrito deve enquadrar-se em uma das diferentes categorias de artigos publicados pela revista, conforme a seguir:

Forma e preparação de artigos

SERÃO CONSIDERADOS PARA PUBLICAÇÃO

Editorial

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos editores e submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 1000 palavras. Esta seção pode incluir o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

Artigos de Revisão

Artigos que objetivam sintetizar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema. Devem conter até 6.000 palavras. Esses artigos devem apresentar resumo, não estruturado com número não superior a 200 palavras (exceto revisões sistemáticas – ver estrutura de resumo em 'Artigos Originais') e uma lista abrangente, mas preferencialmente não superior a 80 referências. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Artigos Especiais

Manuscritos exclusivamente solicitados pelos editores, sobre tema de relevância científica, a autores com reconhecida expertise na área e que não se enquadrem nos critérios de Editorial.

Artigos Originais

Artigos com resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes que o leitor possa avaliar seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A sua estrutura formal deve apresentar os tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. A(s) conclusão(ões) deve(m) estar no último parágrafo da Discussão, não sendo necessária uma seção específica. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Para os artigos originais, deve-se apresentar um resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões) em português e em inglês (Abstract), nos casos em que o artigo não for escrito na sua totalidade na língua inglesa. O Resumo e o Abstract não devem exceder 250 palavras.

Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Relatos de Casos

São artigos baseados em casos peculiares e comentários sucintos sobre a importância do caso em relação ao conhecimento atual na área. Devem conter até 1.000 palavras, com um total de, no máximo, duas tabelas ou figuras e 15 referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

A sua estrutura deve apresentar os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação do caso (Relato do Caso) e Discussão. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve limitar-se a fatos pertinentes aos casos. O sigilo em relação à identificação dos pacientes é fundamental, não devendo ser relatadas datas precisas, iniciais ou qualquer outra informação não relevante ao caso, mas que eventualmente possa identificar o paciente. Os Relatos de Caso devem ter Resumo não estruturado com no máximo 150 palavras.

Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Relatos de Casos: Imagens em Medicina

Seção destinada à publicação de Imagens elucidativas, não usuais e/ou de amplo interesse de situações médicas. Deve conter até 500 palavras e um total de 5 referências. Duas a três imagens (resolução mínima de 300 dpi).

Cartas

Opiniões e comentários sobre artigo publicado na Revista, sobre temas de relevância científica e/ou observações clínicas preliminares. O texto deve ser breve com, no máximo, 500 palavras. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências. Não devem ter resumo.

Comunicações Breves

Comunicações breves são resultados preliminares de pesquisas originais ou estudos mais pontuais que contêm todas as informações relevantes para que o leitor possa avaliar os seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A estrutura é semelhante a artigos originais; no entanto, o resumo (Português, Espanhol, ou Inglês) não deve exceder 150 palavras e o texto não deve exceder 1.200 palavras. Ter no máximo duas Tabelas ou Figuras.

Suplementos

Além dos números regulares, a CBR publica o suplemento da Semana Científica do HCPA.

CONFLITOS DE INTERESSE

Conflitos de interesse surgem quando o autor tem relações pessoais ou financeiras que influenciam seu julgamento. Estas relações podem criar tendências favoráveis ou desfavoráveis a um trabalho e prejudicar a objetividade da análise. Os autores devem informar sobre possíveis conflitos de interesse. Isso se estende para editoriais e artigos de revisão, e deve ser feito na ocasião do envio do manuscrito. Cabe ao editor decidir se esta informação deve ou não ser publicada e usá-la para tomar decisões editoriais. Uma forma comum de conflito de interesse é o financiamento de trabalhos de pesquisa por terceiros, que podem ser empresas, órgãos públicos ou outros. Esta obrigação para com a entidade financiadora pode levar o pesquisador a obter resultados que a satisfaçam, tornando o estudo tendencioso. Autores devem descrever a interferência do financiador em qualquer etapa do estudo, bem como a forma de financiamento e o tipo de relacionamento estabelecido entre patrocinador e autor. Os autores podem optar por informar nomes de pareceristas para os quais seu artigo não deva ser enviado, justificando-se.

PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE

Informações e imagens de pacientes que permitam sua identificação só devem ser publicadas com autorização formal e por escrito do paciente, e apenas quando necessárias ao objetivo do estudo. Para a autorização formal, o paciente deve conhecer o conteúdo do artigo e ter ciência de que este artigo poderá ser disponibilizado na internet. Em caso de dúvida sobre a possibilidade de identificação de um paciente, como fotos com tarjas sobre os

olhos, deve ser obtida a autorização formal. No caso de distorção de dados para evitar identificação, autores e editores devem assegurar-se de que tais distorções não comprometam os resultados do estudo.

EXPERIÊNCIAS COM SERES HUMANOS E ANIMAIS

Toda matéria relacionada com pesquisa em seres humanos e pesquisa em animais deve ter aprovação prévia de Comitê de Ética em Pesquisa ou Comissão de Ética no uso de animais, respectivamente. Os trabalhos deverão estar de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (vigente ou atualizada), das Resoluções CNS 196/96 e complementares e da Lei 11.794/2008 para estudos em animais. É importante indicar o número do registro do projeto no respectivo Comitê ou Comissão de Ética, bem como da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, se aplicável.

PREPARO DO ARTIGO

O cadastro no sistema e posterior acesso ou login são obrigatórios para submissão e verificação do estágio das submissões. Identificação: devem constar: a) Título do artigo, que deve ser claro e conciso. Não usar abreviaturas. Deve-se apresentar a versão do título reduzido para constar no cabeçalho e título no idioma inglês; b) nome completo dos autores; c) instituição e o setor ou unidade da instituição a que cada autor está filiado (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) nome da instituição onde o trabalho foi realizado; e) indicação do autor responsável pela correspondência, acompanhada do endereço completo; e f) se tiver sido apresentado em reunião científica, deve-se indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

TODOS OS NOMES DOS AUTORES INCLUÍDOS NO MANUSCRITO DEVEM SER CADASTRADOS NO SISTEMA

Resumo e Palavras-chave: os artigos devem conter o resumo em português e em inglês. Verificar a estrutura e o número máximo de palavras conforme descrito para cada tipo de artigo específico (ver anteriormente). Os resumos estruturados, exigidos apenas para os artigos originais, devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões). As palavras-chave, expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidas pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. As palavras-chave devem ser apresentados em português e em inglês.

Manuscrito: deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos. As referências devem ser citadas no texto sobrescritas, conforme o exemplo: Texto1. texto1-3, texto4,6,9.

Tabelas: devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, mas deve-se evitar a duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. As abreviações devem ser especificadas como nota de rodapé sem indicação numérica. As demais notas de rodapé deverão ser feitas em algarismos arábicos e sobrescritas.

Figuras e gráficos: as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, etc.) devem ser enviadas em arquivos separados, em formato JPG (em alta resolução – no mínimo, 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução e estarem no mesmo idioma do texto. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. As figuras devem possuir um título e legenda (se necessário). Ambos devem preceder a figura propriamente dita.

Abreviações: as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. No restante do artigo, não é necessário repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos: deve-se usar o nome genérico.

Havendo citação de aparelhos/equipamentos: todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

Agradecimentos: devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que tenham colaborado para a realização do estudo, mas cuja contribuição não justifique suas inclusões como autores; neste item devem ser incluídos também os agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

Conflitos de interesse: Caso haja algum conflito de interesse (ver anteriormente) o mesmo deve ser declarado. Caso não haja, colocar nesta seção: “Os autores declaram não haver conflito de interesse”

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências e apenas citados no texto. Caso entendam necessário, os editores podem solicitar a apresentação de trabalhos não publicados citados no manuscrito.

Exemplos de citação de referências:

Artigos de periódicos (de um até seis autores): Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? Rev Bras Psiquiatr. 1998;20:113-6.

Artigos de periódicos (mais de seis autores): Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med. 1986;315:157-61.

Artigos sem nome do autor: Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J. 1994;84:15.

Livros no todo: Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Capítulos de livro: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Livros em que editores (organizadores) são autores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Teses: Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Trabalhos apresentados em congressos: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland;1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Outros tipos de referência deverão seguir o documento International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Requisitos técnicos: Arquivo word (doc ou .rtf), digitado em espaço simples, fonte tamanho 10, margem de 2 cm de cada lado, página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas e as imagens enviadas em formato jpg ou tiff com resolução mínima de 300dpi.