

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Desenvolvimento de modelos farmacocinéticos populacionais de fármacos  
citotóxicos para otimização de doses pediátricas: uma estratégia para  
aplicação da medicina de precisão no SUS**

LAURA BEN OLIVO

Porto Alegre, 2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Desenvolvimento de modelos farmacocinéticos populacionais de fármacos  
citotóxicos para otimização de doses pediátricas: uma estratégia para  
aplicação da medicina de precisão no SUS**

Dissertação apresentada por  
**Laura Ben Olivo** para  
obtenção do TÍTULO DE  
MESTRE em Ciências  
Farmacêuticas

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Bibiana Verlindo de Araújo

Porto Alegre, 2023

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 20 de outubro de 2023, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Manuel Ibarra Viñales

Universidad de la República

Profa. Dra. Roselena Silvestri Schuh

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos

Universidade de São Paulo

#### CIP - Catalogação na Publicação

Olivo, Laura Ben  
Desenvolvimento de modelos farmacocinéticos  
populacionais de fármacos citotóxicos para otimização  
de doses pediátricas: uma estratégia para aplicação da  
medicina de precisão no SUS / Laura Ben Olivo. --  
2023.  
139 f.  
Orientadora: Bibiana Verlindo de Araújo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2023.

1. fármacos citotóxicos. 2. farmacocinética  
populacional. 3. medicina de precisão. 4. terapia  
individualizada. 5. pediatria. I. de Araújo, Bibiana  
Verlindo, orient. II. Título.

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Farmacocinética e Modelagem PK/PD da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em Porto Alegre – RS, com apoio financeiro do Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) [#17/2551-0001438-3 | #21/2551-0000065-1]. O autor recebeu bolsa de estudos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).









## AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela resiliência em produzir ciência de excelência em meio à um governo defasado. Ao SUS pelas milhares de vidas salvas durante a pandemia. Ao novo governo por reascender a esperança de tempos melhores para a pesquisa e a saúde pública brasileira.

Aos 49 pacientes e suas famílias que autorizaram o desenvolvimento deste trabalho.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Bibiana Verlindo de Araújo pela orientação e discussões científicas, por garantir o crescimento da farmacometria no país e por ser sempre humana e gentil nas suas falas.

À Prof<sup>a</sup> Teresa Dalla Costa, por todos esses anos de confiança e compartilhamento de ideias.

À toda equipe do Serviço de Oncologia Pediátrica e do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela colaboração neste trabalho, em especial à Dr<sup>a</sup> Amanda Pinhatti e ao Prof Lauro Gregianin.

À toda equipe do PK/PD Lab por todo companheirismo de sempre. Em especial à Bruna, que compartilhou todos esses dias comigo.

Ao “Lado A” pelas melhores festas online que eu poderia ter.

Às minhas amigas por compartilharem desse sonho e vibrarem as conquistas comigo, mesmo que - na grande maioria das vezes, não entendiam nada do que eu estava falando.

Aos meus fiéis companheiros pets Alabama, Brigi e Chico.

À minha família, minha mãe Silvia, meu pai Mauro e minha irmã Paula, por estarem sempre comigo e compreenderem da maneira mais genuína o árduo processo que é a carreira científica. Amo vocês, obrigada por tudo.

Ao meu amor, Natally, por compreender a importância desse trabalho na minha vida, por segurar a barra comigo e nunca ter deixado de acreditar em mim. Te amo infinito e amo nós.



*"Wherever there is number, there is beauty."*

Proclus



## RESUMO

O objetivo deste trabalho foi desenvolver modelos populacionais farmacocinéticos (POPPK) para bussulfano (BU) e metotrexato (MTX) em pacientes pediátricos brasileiros e aplicá-los no ajuste de dose no monitoramento terapêutico. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFRGS #2.713.246 e do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto #4.260.110. Dados retrospectivos do MTF de pacientes pediátricos que receberam BU ou MTX foram fornecidos pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e analisados com base na abordagem populacional usando o software NONMEM (versão 7.4, ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, EUA). A variabilidade intraocasional (IOV) e a variabilidade intra-individual (IIV) foram analisadas exponencialmente. Para explicar a variabilidade, várias covariáveis demográficas e bioquímicas foram analisadas. A primeira dose de BU foi calculada de acordo com o modelo e a probabilidade de atingir o alvo (PTA) foi estimada. Para o MTX, os níveis séricos previstos em 24, 48 e 72 horas após a infusão foram usados para guiar a terapia de resgate com leucovorina. Os dados de BU se ajustaram a um modelo de um compartimento. Foram incluídos 17 pacientes (0,5-16 anos) no estudo. A idade foi adicionada no clearance (CL) e o peso corporal no volume de distribuição (Vd) para explicar parte da IIV. O valor estimado de CL foi de 3,17 L/h e Vd foi de 8,61 L/h. A dose calculada pelo modelo para BU aumentou a PTA em 17,6%. Os dados de MTX se ajustaram a um modelo de dois compartimentos usando 216 ciclos de MTX de 32 pacientes (5-18 anos). A creatinina sérica foi adicionada no clearance para explicar IIV associadas a esse parâmetro. A estimativa de CL foi de 15,6 L/h e de clearance intercompartimental foi de 0,208 L/h. O volume do compartimento central foi de 87,1 L e o volume periférico foi de 5,89 L. O modelo POPPK de MTX pode ser usado para prever os níveis séricos e guiar as doses de leucovorina antecipadamente. Na prática clínica, os modelos podem ser usados para recomendar doses de BU e de resgate de MTX com base em características específicas dos pacientes de maneira prática e rápida, trazendo resultados positivos em pacientes tratados pelo SUS.

**Palavras-chave:** fármacos citotóxicos; farmacocinética populacional; medicina de precisão; terapia individualizada.



## ABSTRACT

The objective of this work was to develop population pharmacokinetic (POPPK) models for busulfan (BU) and methotrexate (MTX) in Brazilian pediatric patients and apply them to dose adjustment in therapeutic monitoring. This work was approved by the Ethics Committee of UFRGS #2,713,246 and the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto #4,260,110. Retrospective data on pediatric patients who received BU or MTX were provided by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and analyzed using a population-based approach with NONMEM software (version 7.4, ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA). Intra-occasion variability (IOV) and intra-individual variability (IIV) were analyzed exponentially. To explain variability, various demographic and biochemical covariates were examined. The initial BU dose was calculated according to the model, and the probability of target attainment (PTA) was estimated. For MTX, predicted serum levels at 24, 48, and 72 hours after infusion were used to guide leucovorin rescue therapy. BU data were fitted to a one-compartment model. Seventeen patients (0.5-16 years) were included in the study. Age was added to clearance (CL), and body weight was added to the volume of distribution (Vd) to explain part of the IIV. The estimated CL value was 3.17 L/h, and Vd was 8.61 L/h. The model-calculated BU dose increased PTA by 17.6%. MTX data were fitted to a two-compartment model using 216 cycles of MTX from 32 patients (5-18 years). Serum creatinine was added to clearance to explain IIV associated with this parameter. The CL estimate was 15.6 L/h, and intercompartmental clearance was 0.208 L/h. The central compartment volume was 87.1 L, and the peripheral volume was 5.89 L. The MTX POPPK model can be used to predict serum levels and guide leucovorin doses in advance. In clinical practice, these models can be used to recommend BU and MTX rescue doses based on specific patient characteristics in a practical and rapid manner, yielding positive results for patients treated under the SUS (Brazil's public healthcare system).

**Keywords:** cytotoxic drugs, population pharmacokinetics, precision medicine, individualized therapy.





## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Alterações fisiológicas da população pediátrica em relação aos adultos que impactam os processos ADME.....9

**Tabela 2.** Níveis de toxicidade após o fim da infusão de MTX.....18

### Capítulo 1

**Table 1.** Patients demographic characteristics. ....43

**Table 2.** Population pharmacokinetic parameters estimate by the model.....44

**Table S1.** Comparison of probability of target attainment (PTA) from our model with other literature popPK models..... 50

### Capítulo 2

**Table 1.** Patients demographic characteristics. ....80

**Table 2.** Population pharmacokinetic parameters estimate for the model.....81



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estrutura molecular do bussulfano.....	14
<b>Figura 2:</b> Protocolo de tratamento de osteossarcoma GBTO/2006.....	16
<b>Figura 3:</b> Estrutura molecular do metotrexato.....	29

### Capítulo 1

<b>Figure 1.</b> Visual predictive check of the final POPPK model. ....	45
<b>Figure 2.</b> Forest plot of AUC predicted for the model-based first dose and standard dose. ....	46
<b>Figure S1.</b> Goodness of fit plots of final BU POPPK model.....	47
<b>Figure S2.</b> Busulfan concentration-time profiles.....	48
<b>Figure S3.</b> External validation plot. ....	49

### Capítulo 2

<b>Figure 1.</b> Serum MTX concentrations vs. time after infusion ends.....	82
<b>Figure 2.</b> Goodness of fit plots of final MTX POPPK model. ....	83
<b>Figure 3.</b> Visual predictive check of the final POPPK model. ....	84
<b>Figure 4.</b> Simulated profiles for MTX peak concentration, 24, 48 and 72 hours after the end of infusion. ....	85



## LISTA DE SIGLAS

7-OH-MTX	7-hidroximetotrexato
ABC	<i>ATP-binding cassette</i>
ADME	Absorção, distribuição, metabolização e eliminação
ALL	<i>Acute lymphoblastic leucemia</i>
ALT	<i>Alanine aminotransferase</i>
ASC	Área sob a curva
AST	<i>Aspartate aminotransferase</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BGOT	<i>Brazilian Group of Osteosarcoma Treatment</i>
BMI	<i>Body mass index</i>   Índice de massa corporal
BOV	<i>Between-Occasion Variability</i>
BSA	<i>Body surface área</i>   Área de superfície corporal
BSV	Between-Subject Variability
BU	Bussulfano
BUN	Blood Urea Nitrogen
BW	Peso corporal   <i>Body weight</i>
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CI	<i>Confidence interval</i>
CL	<i>Clearance</i>
CLCR	<i>Creatinine clearance</i>
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
DHFR	Di-hidrofolato redutase
EA	Efeito adverso
EML	Lista de medicamentos essenciais
FOCE-I	<i>First order conditional estimation with interaction</i>
GBTO	Grupo Brasileiro de Tratamento de Osteossarcoma
GOF	<i>Goodness of Fit</i>
GST	<i>Glutathione S-transferase</i>
GSTA1	<i>glutathione S-transferase alpha-1</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HSCT	<i>Hematopoietic stem cell transplantation</i>
IBW	<i>Ideal body weight</i>   Peso corporal ideal
IIV	Variabilidade interindividual
IT	Índice terapêutico

ke	Constante de velocidade de eliminação
LCV	Leucovorina
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
MCE	Mínima concentração efetiva
MCT	Máxima concentração tolerada
MIPD	<i>Model-informed precision dosing</i>
MRP	<i>Multidrug resistance proteins</i>
MT	Monitoramento terapêutico
MTF	Monitoramento terapêutico de fármacos
MTHFR	<i>Methylenetetrahydrofolate reductase</i>
MTX	Metotrexato
OAT	Transportadores orgânicos aniônicos
OFV	<i>Objective function value</i>
OMS	Organização mundial da saúde
OS	Osteossarcoma
PD	Farmacodinâmica
PK	Farmacocinética
POPPK	<i>Population pharmacokinetic</i>
PTA	<i>Probability of target attainment</i>
Q	Intercompartmental clearance
RFC	<i>Reduce Folate Carrier</i>
RSE	<i>Residual standard error</i>
RWD	<i>Real-world data</i>
SCR	<i>Serum Creatinine</i>
SOS	Sinusoidal Obstruction Syndrome
SUS	Sistema Único de Saúde
t <sub>1/2</sub>	Tempo de Meia-vida
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoéticas
TDM	<i>Therapeutic drug monitoring</i>
TFGe	Filtração glomerular estimada
V <sub>c</sub>	Volume no compartimento central
V <sub>d</sub>	Volume de distribuição
VOD	Doença veno-oclusiva hepática
VP	Volume de distribuição periférico

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
2. OBJETIVOS	29
2.1 Objetivos Específicos	31
3. REFERENCIAL TEÓRICO	33
3.1 Farmacologia clínica pediátrica	35
3.2 Monitoramento terapêutico de fármacos	37
3.2.1 Monitoramento terapêutico de fármacos citotóxicos na pediatria	40
3.3 Bussulfano e o transplante de células tronco hematopoiéticas	42
3.4 Metotrexato e osteossarcoma	44
3.3 MEDICINA DE PRECISÃO E MODELOS FARMACOCINÉTICOS POPULACIONAIS	49
4. CAPÍTULO 1	53
5. CAPÍTULO 2	79
2. DISCUSSÃO GERAL	109
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	115
4. REFERÊNCIAS GERAIS	119
5. ANEXOS	134





## **1. INTRODUÇÃO**



A farmacoterapia pediátrica é um grande desafio para a equipe clínica. Isso porque as diferenças entre adultos e crianças vão além do peso corporal. Os processos fisiológicos se relacionam de maneiras distintas entre as diferentes etapas da vida. Por isso, o tratamento de pacientes pediátricos com ajustes alométricos baseados em peso corporal ou área de superfície corporal (BSA) vem sendo cada vez mais refutado por especialistas (KEARNS *et al.*, 2003).

Isso se destaca ainda mais no uso de fármacos que possuem um índice terapêutico (IT) estreito, no qual o intervalo de concentração entre a mínima concentração efetiva (MCE) e a máxima concentração tolerada (MCT) são muito próximos. Esses fármacos são então, passíveis de monitoramento terapêutico (MT) (HABET, 2021).

Durante o MT são acompanhadas as concentrações plasmáticas do fármaco no paciente em vistas de garantir o ajuste na posologia das doses subsequentes, e evitar efeitos adversos (EA) graves. Ainda que essa prática seja efetiva em alguns casos, muitos pacientes apresentam respostas farmacocinéticas muito diferentes do esperado, devido à alta variabilidade intra e inter-individual (IIV) em pacientes pediátricos (ATES *et al.*, 2020).

Uma das classes monitoradas neste grupo são os medicamentos que compõem os agentes citotóxicos, classificados como antineoplásicos (PACI *et al.*, 2014). Os principais utilizados nessa população são o bussulfano (BU) e o metotrexato (MTX), que compõem, respectivamente, os protocolos de condicionamento terapêutico pré-transplante de células-tronco (TCTH) e tratamento de neoplasias malignas, como osteossarcoma (OS).

O BU é um agente alquilante de DNA, que possui um alvo terapêutico definido pela exposição após 4 dias de tratamento. Uma exposição acima da MCT leva à EA graves como convulsões, mielossupressão extrema e até óbito. Já, uma baixa exposição pode levar a recidiva da doença base e ineficácia do tratamento (MCCUNE *et al.*, 2002; PATEL, 2020).

O MTX é um antifolato que inibe a replicação das células tumorais, que, ao contrário do BU, não possui níveis terapêuticos bem definidos. Entretanto, se conhece os níveis séricos que levam a toxicidade severa. Para evitar isso, é

realizado resgate terapêutico com leucovorina (LCV), que compete com o MTX e favorece a sua eliminação. Este fármaco pode causar anemias graves, mucosite, nefro e hepatotoxicidade e pode levar a óbito (LE; SU; SHAHRIYARI, 2021; LUI *et al.*, 2018).

Garantir que estes agentes não atinjam níveis tóxicos em crianças é um dos desafios da prática clínica. Por isso, ajustes de doses têm sido propostos baseados em modelos farmacocinéticos populacionais (POPPK) (HO HUI *et al.*, 2019; NAVA *et al.*, 2018).

Os modelos POPPK quantificam por meio de uma regressão não-linear de efeitos mistos as variabilidades farmacocinéticas de um medicamento em uma população. Com isso é possível definir covariáveis que expliquem essas variabilidades (MOULD; UPTON, 2012). Vários modelos POPPK para BU (BARTELINK *et al.*, 2016; KAWAZOE; FUNAKI; KIM, 2018; MCCUNE *et al.*, 2002) e MTX (HENZ *et al.*, 2023; HO HUI *et al.*, 2019; WATANABE *et al.*, 2014) foram desenvolvidos para população pediátrica a fim de garantir um melhor ajuste de dose através das equações geradas. Ainda, esses modelos podem ser incorporados em softwares e/ou aplicativos para facilitar o uso na rotina hospitalar (FUCHS *et al.*, 2013).

São poucos os modelos POPPK desenvolvidos para brasileiros (DE CASTRO *et al.*, 2015; HENZ *et al.*, 2023), especialmente crianças. Portanto este trabalho visa o desenvolvimento de dois modelos POPPK, um para BU e um para MTX, em pacientes pediátricos admitidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a fim de garantir um ajuste de dose mais seguro e eficaz. Ainda, abre caminho para a discussão da aplicação destes modelos no Sistema Único de Saúde (SUS).

## **2. OBJETIVOS**



Desenvolver modelos farmacocinéticos populacionais para o monitoramento terapêutico de Bussulfano e Metotrexato em pacientes pediátricos atendidos no Serviço de Quimioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, permitindo uma adequada individualização da terapia destes fármacos durante as fases de tratamento.

## 2.1 Objetivos Específicos

- Coletar informações de laudos e prontuários dos pacientes pediátricos selecionados, como idade, sexo, peso, altura, BSA, tempo em que foi realizada a coleta, concentrações plasmáticas de BU e MTX, número de ciclos realizados, doses e outras informações clínicas relevantes para inclusão nos modelos POPPK propostos;

- Construir dois modelos farmacocinéticos populacionais através do software NONMEN de regressão não-linear de efeitos mistos, para o Bussulfano e o Metotrexato, capazes de descrever os perfis de exposição *versus* tempo observados para esses fármacos em pacientes pediátricos;

- Simular regimes posológicos através de populações virtuais com o software NONMEN;





### **3. REFERENCIAL TEÓRICO**



### 3.1 Farmacologia clínica pediátrica

A farmacologia pediátrica é a ciência que endossa o manejo de medicamentos em crianças e adolescentes. Nesse âmbito, sabe-se que há muitos desafios relacionados ao desenvolvimento e ao crescimento desta população que podem impactar no uso de medicamentos. Esses processos físicos e fisiológicos podem alterar tanto a farmacocinética (PK) quanto a farmacodinâmica (PD) (GAZARIAN, 2003).

Desde 1977, a Organização Mundial da Saúde (OMS) disponibiliza a Lista de Medicamentos Essenciais (EML), e que é atualizada a cada dois anos. Essa lista contém os medicamentos que atendem às necessidades prioritárias de saúde de uma população. Em 2007, foi publicada a primeira Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças (EMLc), assim, por cerca de 30 anos as crianças foram negligenciadas e estiveram de fora das EMLs. E até pouco tempo essa prática se manteve entre as indústrias farmacêuticas e órgãos reguladores (SRI RANGANATHAN, 2017).

Devido à escassez na regulamentação de medicamentos pediátricos há um crescente uso de farmacoterapia *off-label* para suprir as necessidades de uso dessa população. Diel e colaboradores (2020) classificam o uso de medicamentos *off-label* em crianças quando a idade do paciente é incompatível com a faixa etária proposta em bula, além do uso de indicações para os quais o medicamento não foi aprovado. Assim, o estudo destaca que há potenciais riscos associados à utilização de medicamentos *off label* em infantes e crianças, como eventos adversos relacionados a toxicidade, e reforça a ideia da necessidade de regulamentar as questões associadas à farmacoterapia pediátrica (DIEL *et al.*, 2020).

Entre as décadas de 50 e 90, as crianças eram excluídas de ensaios clínicos e não tinham medicamentos aprovados para uso, mesmo para medicamentos com potencial indicação pediátrica. Já na época, tal situação, indignava médicos americanos como Dr. Harry Shirkey, que em 1968 se referiu às crianças como “órfãos terapêuticos”, e Dr. Abraham Jacobi, que em 1988 argumentou que pacientes pediátricos não são homens e mulheres em miniaturas, e que não se poderia tratar a mesma doença apenas com doses reduzidas (GAZARIAN, 2003).

As diferenças entre crianças e adultos são, em sua maioria, influenciadas por processos fisiológicos como mudanças na composição corporal, ligação às proteínas plasmáticas e teciduais, ontogenia de enzimas e transportadores, motilidade gastrointestinal, pH estomacal e maturação dos órgãos que podem interferir significativamente nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de medicamentos ao longo do desenvolvimento (KEARNS *et al.*, 2003).

Os ajustes de dose em crianças geralmente são feitos através de extrapolação das doses dos adultos com normalização através de peso (BW) ou área de superfície corporal (BSA) como mostram as equações 1 e 2 (BARRETT, 2014).

$$D_{ped} = D_{adulto} \times \frac{BW_{ped}}{BW_{adulto}} \quad \text{Equação 1.}$$

$$D_{ped} = D_{adulto} \times \frac{BSA_{ped}}{BSA_{adulto}} \quad \text{Equação 2.}$$

Assim, se considera que uma escala linear é o suficiente para descrever doses pediátricas. Ainda, essas funções podem ser combinadas com modelos de potência que são usados para normalizar efeitos que possam ser afetados pelo crescimento. O valor dos expoentes varia com o tipo de variável biológica e não há consenso acerca destas constantes, que assumem valores de 0,25 para variáveis tempo-dependentes, 0,75 para variáveis metabólicas e 1,0 para variáveis anatômicas.

Se aplicarmos esses valores no ajuste de doses para crianças, reconhecendo a relação entre clearance (CL), volume de distribuição (Vd) e dose (D), chegamos a uma equação (eq. 3) que superestima as doses em pacientes pediátricos (BARRETT, 2014).

$$D_{ped} = D_{adulto} \times \left( \frac{BW_{ped}}{BW_{adulto}} \right)^{0,75} \quad \text{Equação 3.}$$

Entretanto, sabemos que a maturação dos processos fisiológicos não é linear, da mesma forma que se estima as doses. As mudanças relacionadas ao desenvolvimento do corpo humano podem ser dinâmicas na primeira década de vida, logo, essas equações de ajuste de dose não refletem um cenário real. Na tabela 1 é possível visualizar as principais diferenças fisiológicas em crianças, em

comparação com adultos, que afetam os processos ADME e interferem na farmacocinética de medicamentos administrados nessa população.

Logo, sabendo que as alterações fisiológicas impactam nesses processos de diferentes maneiras nas subpopulações pediátricas, torna-se fundamental a correta interpretação da farmacocinética dos medicamentos nessa população. Uma das maneiras de realizar essa análise é através do monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) e de POPPK que serão discutidas neste trabalho. Desta maneira as intervenções farmacêuticas e recomendações de posologia serão mais efetivas e seguras para crianças.

### 3.2 Monitoramento terapêutico de fármacos

Segundo a Associação Internacional de Monitoramento Terapêutico e Toxicologia Clínica, o MTF é uma especialidade clínica multidisciplinar que visa melhorar o cuidado ao paciente individualizando doses de fármacos para um melhor desfecho clínico. No Brasil, o MTF foi definido como parte do escopo de atividades do farmacêutico clínico pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) através da RDC Nº 585/2013. Ainda, em 2020, o CFF liberou um manual de consulta pública a fim de guiar os profissionais na prática de MTF nos serviços de saúde.

Historicamente, o MTF entrou em discussão na medicina na década de 50, quando se constatou que para alguns medicamentos a concentração de fármaco na corrente sanguínea estava relacionada com o efeito farmacológico. Desta maneira, identificando a concentração sanguínea ou plasmática é possível verificar se ela está dentro do índice terapêutico (IT) previamente estabelecido para o medicamento em questão e, se necessário, realizar ajustes nos regimes posológicos. ( ATES *et al.*, 2020; KANG; LEE, 2009).

**Tabela 01.:** Alterações fisiológicas da população pediátrica em relação aos adultos que impactam os processos AD

Processo	Subpopulação Pediátrica	Alteração Fisiológica	Alteração Farmacocinética	Referências
<b>Absorção</b>	Neonatos	pH Gástrico > 4 <sup>a</sup>	↑ F <sub>abs</sub> de fármacos lábeis em ácido ↓ F <sub>abs</sub> de ácidos fracos <sup>b</sup>	- Murphy 2012 <sup>a</sup> , Morselli, 1977 <sup>b</sup> , Heubi et al, 1982 <sup>c</sup> , Kearns et al, 2003 <sup>d</sup>
		Esvaziamento gástrico e motilidade intestinal acelerada e irregular <sup>a</sup>	↓ A velocidade e extensão da absorção <sup>c</sup>	
	Infantes	Função biliar imatura <sup>a</sup>	↓ Absorção de vitaminas lipossolúveis <sup>d</sup>	
		pH Gástrico 2 - 4 <sup>d</sup>	↑ F <sub>abs</sub> de fármacos lábeis em ácido ↓ F <sub>abs</sub> de ácidos fracos <sup>b</sup>	
		Esvaziamento gástrico e motilidade intestinal acelerada <sup>d</sup>	↓ A velocidade e extensão da absorção <sup>c</sup>	
Crianças	Esvaziamento gástrico e motilidade intestinal acelerada até os 4 anos de idade <sup>d</sup>	↓ A velocidade e extensão da absorção até os 4 anos de idade <sup>c</sup>		
<b>Distribuição</b>	Neonatos e Infantes	↑ Volume de água corporal <sup>e</sup>	↑ Vd de fármacos hidrofílicos <sup>f</sup>	O'Connor et al, 1965 <sup>e</sup> , Semchok et al, 1995 <sup>f</sup> , Shevchuk and Taylor, 1990 <sup>g</sup> , MacKichan, 1992 <sup>e</sup>
		↑ Volume de fluido extracelular <sup>g</sup>		
		↓ Gordura corporal total <sup>g</sup>	↓ Vd de fármacos lipofílicos <sup>g</sup>	
		↓ Concentração de proteínas plasmáticas <sup>e</sup>	↑ Fração livre de fármacos altamente ligados <sup>e</sup>	

**Tabela 01.:** Alterações fisiológicas da população pediátrica em relação aos adultos que impactam os processos ADME (continuação)

<b>Metabolismo de Fase I</b>	Neonatos	↓ Na expressão das CYPs 3A4, 2D6, 2C9, e 2C19 <sup>g,h</sup>	↓ No metabolismo de fármacos substratos das CYPs e ↑ no $t_{1/2}^{g,h,i}$	Litterst et al, 1975 <sup>g</sup> Neims et al, 1976 <sup>h</sup>
	Infantes	↓ Na expressão da CYP 2D6 <sup>i</sup>	↓ No metabolismo de fármacos substrato da CYP 2D6 e ↑ no $t_{1/2}^i$	Mortimer et al, 1990 <sup>i</sup> , Murry et al, 1995 <sup>j</sup>
	Crianças	↑ Metabolismo hepático <sup>j</sup>	↑ CL hepático <sup>j</sup>	
<b>Metabolismo de Fase II</b>	Neonatos	Má formação da barreira hematoencefálica <sup>k</sup>	↑ Chance de entrada de moléculas que possam causar dano cerebral (ex.: bilirrubina não-conjugada) <sup>k</sup>	
	Neonatos	↓ Na expressão de glucuronosil-transferase (UGT) e sulfotransferase (SULT) <sup>k,l</sup>	↓ No metabolismo de fármacos substrato das enzimas UGT e SULT e ↑ no $t_{1/2}^{k,l}$	Miller et al, 1976 <sup>k</sup> , Murphy, 2012 <sup>l</sup> , Maples et al, 2006 <sup>m</sup>
	Infantes	↓ Na expressão de glucuronosil-transferase (UGT) <sup>k</sup>	↓ No metabolismo de fármacos substrato da enzima UGT e ↑ no $t_{1/2}^k$	
	Crianças	↑ Na expressão de metiltransferases <sup>m</sup>	↑ No metabolismo de fármacos substrato das metiltransferases e ↓ no $t_{1/2}^m$	
<b>Excreção</b>	Infantes e Crianças	↓ Na velocidade de filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular <sup>n</sup>	↓ CL renal de fármacos excretados majoritariamente por essa via <sup>n</sup>	Schwartz et al, 1987 <sup>n</sup>

O IT é definido para um fármaco como a faixa de concentração entre a mínima concentração efetiva e a máxima concentração tolerada. Assim, essa janela garante que haja efeito do medicamento sem efeitos adversos (EA) graves. O problema se dá quando um medicamento possui um IT estreito, ou seja, a concentração mínima de efeito e máxima tolerada são muito próximas. Neste caso, as chances de ter concentrações fora da faixa esperada são muito maiores. Embora atualmente há muitas discussões sobre a validade dos ITs, considerando que os dados que os embasam muitas vezes são dados pré-clínicos e em pessoas saudáveis, eles ainda são a base clínica utilizada em hospitais e laboratórios para definir o alvo terapêutico de medicamentos (HABET, 2021; MCCUDDEN, 2018).

Neste contexto, existem diversas razões que fundamentam a utilização do MTF para garantir concentrações dentro do IT, incluindo: suspeita de toxicidade do medicamento, suspeita de dose abaixo do nível terapêutico adequado, avaliação da eficácia da terapia após ajuste na posologia, mudança no estado clínico do paciente e análise de possíveis interações entre medicamentos (ATES *et al.*, 2020; KANG; LEE, 2009). Além disso, é importante destacar os aspectos farmacoeconômicos positivos associados à utilização do MTF, que permite a alocação racional dos recursos financeiros e a diminuição dos gastos com o tratamento. Assim, essa abordagem contribui para a mitigação dos problemas relacionados aos medicamentos, promovendo, conseqüentemente, melhores desfechos clínicos (CARDOSO; SANTOS; ROCHA-GONÇALVES, 2020; SCHUMACHER; BARR, 2001).

As categorias farmacológicas nas quais o uso do MTF já está bem estabelecido são: anticonvulsivantes, antibióticos, antidepressivos, imunossuppressores, cardiotônicos, antiarrítmicos, broncodilatadores e agentes citotóxicos. (ATES *et al.*, 2020; WU, 2022)

### 3.2.1 Monitoramento terapêutico de fármacos citotóxicos na pediatria

Fármacos citotóxicos são a classe mais antiga de medicamentos antineoplásicos. Apesar de serem altamente eficazes, eles possuem um estreito IT.



Para garantir sua eficácia, são administrados em altas doses, aumentando a chance de toxicidade (PACI *et al.*, 2014; SMITA *et al.*, 2022).

Um dos maiores desafios na quimioterapia citotóxica é justamente balanço entre eficácia e segurança. Especialmente em paciente pediátricos, que apresentam uma extensa variabilidade interindividual já supracitada. Ainda, o estado clínico do paciente pode afetar a eficácia destes fármacos, uma vez que os processos ADME podem estar alterados em determinadas condições patológicas (SRI RANGANATHAN, 2017).

O parâmetro PK mais relevante no MTF citotóxicos é a área abaixo da curva de concentração plasmática *versus* tempo (ASC), que determina a exposição do sistema ao fármaco, pois ela se correlaciona melhor com o desfecho do que concentrações específicas em tempos determinados. Alguns dos EAs de fármacos citotóxicos como, neutropenia e baixa contagem de plaquetas, são observados apenas de 1 a 2 semanas após a administração do fármaco. Já foi relatado que há uma relação entre a ASC e a redução da percentagem de neutrófilos e plaquetas, fazendo com que a determinação deste parâmetro seja fundamental na prática clínica para prever esses EAs. Entretanto, o protocolo de cálculo da ASC exige coletas de amostras seriadas, aumentando o custo associado a esta prática (JONGE *et al.*, 2005; PACI *et al.*, 2014).

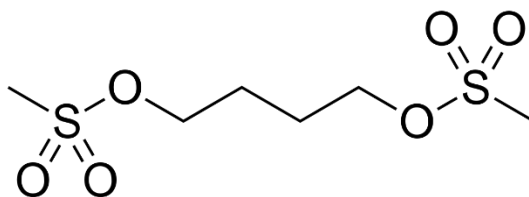
Ainda, levando tudo isso em consideração, é surpreendente que as abordagens de MTF não sejam mais amplamente adotadas para o tratamento de câncer e outras condições pediátricas. Uma possível razão para isso está relacionada à quantidade limitada de dados publicados que estabeleçam as relações entre os parâmetros PK e a eficácia clínica no contexto infantil. Preocupações sobre o potencial desconforto e o impacto clínico da coleta de múltiplas amostras de sangue, especialmente em crianças pequenas, também podem influenciar a perspectiva sobre a monitorização de medicamentos nessa população (PACI *et al.*, 2014; VEAL; HARTFORD; STEWART, 2010; VEAL; BODDY, 2012). Apesar das limitações, ainda é extremamente necessário que o MTF em crianças seja discutido e aplicado nos serviços de saúde.

### 3.3 Bussulfano e o transplante de células tronco hematopoiéticas

O bussulfano (BU) é um agente alquilante utilizado em regimes de condicionamento terapêutico antes de realização de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Possui um estreito IT e uma alta variabilidade farmacocinética, especialmente em crianças. Uma exposição elevada a este medicamento está associada à uma toxicidade severa, sendo uma das causas de mortalidade pós-transplante. Por outro lado, uma baixa exposição está diretamente associada à ineficácia do tratamento, aumentando as chances de rejeição ao transplante e/ou recidiva da doença base (HASSAN, 1999; MARSIT *et al.*, 2020).

A exposição do BU é definida pela ASC, com alvo terapêutico diário de 3600 a 6000  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ , mas podendo variar de acordo com o estado clínico do paciente. Embora o BU possa ser administrado por via intravenosa e oral, os regimes de condicionamento terapêutico pediátricos que o incluem, geralmente utilizam a via intravenosa, por infusão de curta duração, em doses variando de 3,2 mg/Kg/dia até 5,1 mg/Kg/dia. O intervalo entre doses fica a critério da instituição, podendo ser de 6 ou 24 horas (ZAO *et al.*, 2015).

Os agentes alquilantes funcionam especificamente substituindo grupos alquil por átomos de hidrogênio na molécula de DNA da célula cancerígena. Isso resulta em ligações cruzadas dentro da cadeia de DNA, inibindo a transcrição do DNA. A inibição da transcrição causa inibição da síntese proteica e resulta em efeitos citotóxicos nas células (GOODMAN; GILMAN, 2012).



**Figura 1:** Estrutura molecular do bussulfano

O BU age fazendo com que ocorra uma reação de hidrólise com os dois grupos metanossulfonato facilmente deslocados localizados nas extremidades opostas de uma cadeia de butano dentro da estrutura química da molécula (figura

1). Essa reação cria íons de carbono carregados positivamente que são altamente reativos, o que interrompe e danifica o DNA da célula cancerígena. A reação que ocorre é uma reação de substituição nucleofílica com as moléculas de guanina, que cria ligações cruzadas intrafitas de DNA (MYERS *et al.*, 2017).

Outro efeito inibitório que o BU exerce sobre o DNA é a ligação às moléculas de cisteína das proteínas histonas, o que leva à ligação DNA-proteína. O BU também interrompe o equilíbrio redox celular ao interagir com os grupos sulfidríla da glutatona, resultando em aumento do estresse oxidativo nas células cancerígenas (IWAMOTO *et al.*, 2004).

A literatura relata que uma ASC acima da janela terapêutica leva os pacientes a apresentarem efeitos adversos graves, que incluem convulsões, estomatite, cistite hemorrágica, anemia e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (GEDDES *et al.*, 2008). A doença veno-oclusiva hepática (VOD) também é bastante associada ao uso de BU. Essa doença geralmente se manifesta através de sintomas como dor abdominal, sensibilidade no fígado e icterícia. Também está associada ao ganho de peso devido à retenção de líquidos. As concentrações séricas de enzimas hepáticas costumam aumentar, com um aumento mínimo nas concentrações de fosfatase alcalina. Em casos graves, pode levar à insuficiência hepática. Com uma taxa de letalidade de até 50%, é crucial considerar a quantidade de BU que um paciente está recebendo, já que a VOD está diretamente relacionada à dose. Doses superiores a 16 mg/kg, por exemplo, aumentam significativamente o risco de desenvolver essa condição hepática (PATEL; TADI, 2020).

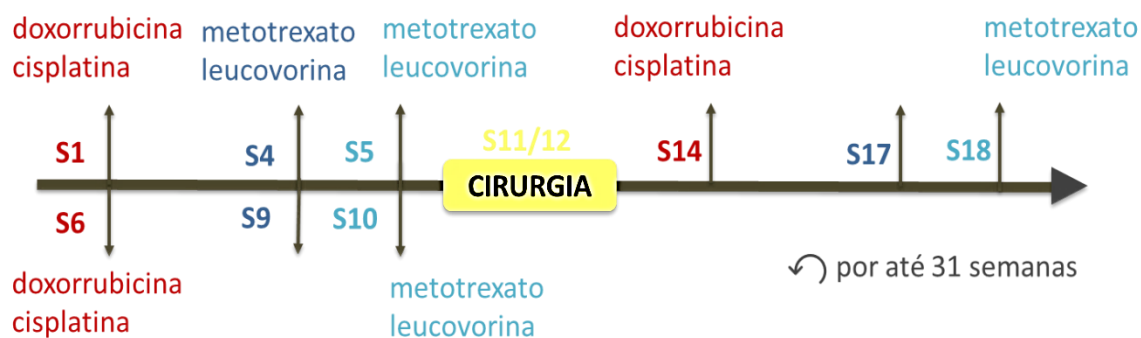
Compreender a farmacocinética do fármaco é um ponto crucial no MTF. O BU normalmente segue um modelo de um compartimento com eliminação linear após administração intravenosa, embora alguns estudos tenham relatado uma distribuição incluindo dois compartimentos (KAWAZOE; FUNAKI; KIM, 2018; LAWSON *et al.*, 2020; MCCUNE *et al.*, 2014). O CL pode variar de 0,15 a 0,27 L/h/kg, enquanto o Vd de 0,6 a 0,9 L/kg em crianças, o que confirma a alta variabilidade interindividual do BU. Por isso, o desenvolvimento de modelos farmacocinéticos populacionais (POPPK) é importante pois através deles podemos quantificar essa variabilidade e atribuir covariáveis que consigam explicá-las (MOULD; UPTON, 2013).

Diversos modelos POPPK têm sido desenvolvido para o BU. O peso corporal e variáveis relacionadas a ele, como BSA, peso corporal ideal (IBW) foram associadas ao Vd e ao CL do BU em diversos estudos (BARTELINK *et al.*, 2012; DIESTELHORST *et al.*, 2014; ISHIWATA *et al.*, 2018; LONG-BOYLE *et al.*, 2015; NAVA, 2017; NEELY *et al.*, 2016; PACI *et al.*, 2012; SAVIC *et al.*, 2013). A idade foi associada apenas ao CL (ANSARI *et al.*, 2014; NEELY *et al.*, 2016; SAVIC *et al.*, 2013). Diversos estudos têm avaliado os polimorfismos da GSTA-1, principal enzima metabolizadora do BU, e associações importantes foram encontradas em pacientes pediátricos ao que se refere ao mecanismo de depuração do BU. A genotipagem da enzima permite classificá-la em três grupos: G1 (metabolizadores rápidos), G2 (metabolizadores normais) e G3 (metabolizadores lentos). Desta forma a variável é inserida no modelo como um covariável categórica, permitindo uma melhor previsão das alterações na depuração do BU e um adequado ajuste de dose (ANSARI *et al.*, 2014; NAVA *et al.*, 2018).

### 3.4 Metotrexato e osteossarcoma

O metotrexato (MTX) é um agente citotóxico empregado no tratamento de primeira linha de osteossarcoma (OS) (HATTINGER *et al.*, 2019). O OS é uma doença maligna, caracterizada por um tumor sólido no tecido ósseo e que acomete principalmente crianças e adolescentes (ANNINGA *et al.*, 2011).

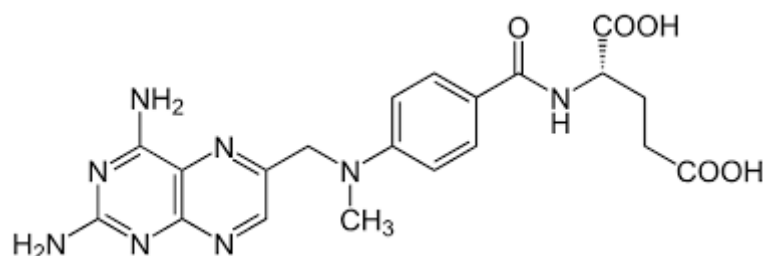
O tratamento padrão para osteossarcoma consiste em quimioterapia neoadjuvante antes da cirurgia, ressecção cirúrgica e quimioterapia adjuvante no pós-operatório. Dentre as terapias utilizadas, a MAP (MTX, doxorrubicina (DOX) e cisplatina (CIS)), sendo administrado um cardioprotetor antes da DOX, é que apresenta maior eficácia (ANNINGA *et al.*, 2011). No Brasil, o protocolo de quimioterapia é baseado no GBTO/2006 (Figura 2), que consiste na administração de quimioterapia MAP por 1 a 10 semanas, seguida de cirurgia na semana 11 ou 12. Dependendo da resposta do paciente, geralmente são administrados dois ciclos de 5 semanas de DOX e CIS nas semanas 1 e 6 e MTX nas semanas 4, 5, 9 e 10 (PETRILLI *et al.*, 2006; SENERCHIA *et al.*, 2017).



**Figura 2:** Protocolo de tratamento de osteossarcoma GBTO/2006. S(n): Semana do tratamento

O MTX é administrado através de uma infusão intravenosa de 4 horas. De acordo com o protocolo brasileiro, espera-se que os níveis séricos estejam abaixo de 4,5 mg/L em 24 horas após o fim da infusão, de 0,9 mg/L em 48 horas após o fim da infusão e abaixo de 0,1 mg/L em 72 horas após o fim da infusão. Como a administração do MTX é feita em altas doses (12 g/m<sup>2</sup>) e pela alta variabilidade, o MTF é usado para assegurar concentrações abaixo do limite máximo tolerado.

O MTX é um antifolato que atua por meio da inibição competitiva e irreversível da DHFR, resultando na diminuição da produção de tetraidrofolato e metiltetrahidrofolato, compostos essenciais como doadores de metila para a síntese de timidilato e purinas. Essa ação culmina na inibição da síntese de DNA (CHIBBER *et al.*, 2011; HUENNEKENS, 1994). Apresentando uma estrutura análoga ao ácido fólico, o MTX possui uma afinidade pela DHFR significativamente maior, de 300 a 1000 vezes, em comparação aos folatos (CHIBBER *et al.*, 2011).



**Figura 3:** Estrutura molecular do metotrexato

O seu mecanismo de ação confere ao MTX suas propriedades antineoplásicas, destacando-se por sua eficácia contra células de rápida multiplicação, principalmente na fase S do ciclo celular. Como a proliferação celular nos tecidos malignos supera a maioria dos tecidos normais, o MTX consegue inibir o crescimento maligno sem causar prejuízos permanentes às células normais. Isso resulta em uma maior sensibilidade aos efeitos inibitórios da DHFR pelo MTX em tecidos com proliferação ativa, tais como células malignas, medula óssea, células fetais, mucosa bucal e intestinal, além das células da bexiga urinária (PFIZER, 2019).

O MTX não passa por uma extensa metabolização hepática, mas forma alguns poliglutamatos como subprodutos metabólicos. Estes incluem o 7-hidroximetotrexato (7-OH-MTX), que é o mais prevalente, o ácido 4-amino-4-desoxi-N<sup>10</sup>-metilpteróico e o MTX-poliglutamato. A baixa solubilidade do 7-OH-MTX faz com que ele se deposite e precipite no néfron, levando à nefrotoxicidade. Para evitar a toxicidade, a alcalinização da urina antes e durante a administração do fármaco faz parte do protocolo padrão (HOLMBOE *et al.*, 2012).

A hepatotoxicidade, hematotoxicidade e neurotoxicidade também são efeitos adversos comuns no uso do MTX, que pode resultar no esgotamento dos estoques hepáticos de folato e acúmulo de poliglutamatos de MTX no fígado levando à fibrose ou cirrose hepática (CHAN; CRONSTEIN, 2010). A hematotoxicidade se traduz na redução da contagem de células sanguíneas, abrangendo tanto a mielossupressão quanto a pancitopenia, podendo ainda resultar em trombocitopenia, anemia megaloblástica, e mais comumente, a leucopenia (RAJNICS *et al.*, 2017). A neurotoxicidade pode se manifestar de três maneiras distintas: aguda, geralmente de 12 a 72 horas após o uso; subaguda, podendo ocorrer semanas após a administração do MTX; e crônica, que se desenvolve meses ou anos após o tratamento. É importante ressaltar que a neurotoxicidade só é observada quando o MTX é administrado por via intratecal ou intravenosa. Devido ao mecanismo de ação do MTX, as concentrações de homocisteína tendem a subir no líquido cefalorraquidiano (LCR) e como consequência podem desencadear acidentes vasculares cerebrais (GAIES; JEBABLI, 2012).

A fim de reduzir as chances de toxicidade, é feita administração de ácido folínico (leucovorina, LCV), que age como um antídoto dos antagonistas do ácido fólico e, substituto do ácido tetraidrofólico. Esse mecanismo fornece um folato fisiológico (N5-metil-FH4) diretamente para as células. Com isso, ocorre a restauração da síntese de DNA nas células saudáveis, protegendo-as dos efeitos nocivos do MTX (HEGDE; NAGALLI, 2022).

De acordo com o GBTO/2006, a LCV é administrada 24 horas após a administração do MTX, em uma dose inicial de 15 mg a cada 6 horas, sendo a primeira dose por via intravenosa e as demais por via oral. Caso o paciente apresente toxicidade moderada (tabela 2), deve-se aumentar a dose de LCV para 30 mg a cada 6 horas. Quando, o nível sérico de MTX estiver acima de 110 mg/L, a LCV deve ser administrada por via intravenosa em uma dose de 150 mg a cada 3 horas, até que a concentração de MTX atinja 2,2 mg/L. Após, deve-se reduzir para 15 mg por via intravenosa, no mesmo intervalo de dose.

**Tabela 2.:** Níveis de toxicidade de MTX após o fim da infusão

	<b>24h</b>	<b>48h</b>	<b>72h</b>
<b>Moderada</b>	22 a 110 mg/L	4,4 a 11 mg/L	0,6 a 2,2 mg/L
<b>Grave</b>	>110 mg/L	>11 mg/L	>2,2 mg/L

A farmacocinética do MTX é usualmente descrita por um modelo de dois compartimentos, com eliminação linear em pacientes com OS (COLOM *et al.*, 2009; COMANDONE *et al.*, 2005; FUJITA *et al.*, 2010; LUI *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2015) e neoplasias hematológicas (HENZ *et al.*, 2023; HO HUI *et al.*, 2018; NADER *et al.*, 2017). O Vc variou de 18 a 79 L e o CL de 3,4 a 17 L/h. É notório a alta variabilidade do MTX através da análise da PK em pacientes adultos e pediátricos. Além disso, por fazer parte de um longo período de tratamento (31 semanas), o MTX também possui uma alta variabilidade interocasional, isto é, a PK é variável

dependendo do período de administração (COLOM *et al.*, 2009; HO HUI *et al.*, 2018).

Modelos POPPK desenvolvidos para este fármaco utilizaram diferentes covariáveis a fim de explicar essas variabilidades em pacientes pediátricos com OS. A função renal foi bastante associada ao CL do MTX, que pode ser explicado pelo mecanismo de eliminação deste fármaco ser majoritariamente por essa via (HO HUI *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2016). Além disso, covariáveis relacionadas à idade, como peso, altura e BSA também foram incluídas em muitos destes modelos, caracterizando que fatores que envolvem o crescimento podem alterar a PK do MTX (COLOM *et al.*, 2009; COMANDONE *et al.*, 2005; HO HUI *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2016).

O MTX é substrato para diversos transportares de influxo e efluxo. Os principais são os quais estão presentes nas células-alvo, nos hepatócitos e nos enterócitos, estabelecendo conexões diretas com a corrente sanguínea. (OATP1B1, OATP1B3, MRP2, MRP3, MRP4 e BCRP) e aqueles que participam da eliminação renal (OAT1, OAT3, MRP2, MRP4, BCRP e RFC-1) (LEVÊQUE *et al.*, 2017). Ainda, na literatura, há genes mencionados que codificam as enzimas envolvidas na metabolização do MTX, como: a sintetase de folilpoliglutamato (FPGS) (HUANG *et al.*, 2016), a di-hidrofolato redutase (DHFR), e a metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) (KOTNIK *et al.*, 2017). Logo, torna-se essencial considerar alterações no genótipo, particularmente os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), que podem ser a causa subjacente às variações observadas na sua PK.

A busca por polimorfismos que interferissem na PK do MTX levou a descoberta de que o polimorfismo MTHFR 677 C>T está associado a uma redução de 26% no CL do MTX (KOTNIK *et al.*, 2017). Já portadores do polimorfismo ABCB1 C3435T com alelo variante C tiveram aumento do CL em 21% quando comparados com portadores do homozigoto tipo T (KIM *et al.*, 2012). O polimorfismo rs13120400 do gene ABCG2 também gerou um aumento de 16% no CL de pacientes diagnosticados com OS (A Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Analysis of Osteosarcoma Patients Treated With High-Dose Methotrexate: Data From the OS2006/Sarcoma-09 Trial LUI *et al.*, 2018b). Por outro lado, outros estudos relatados investigaram diversos polimorfismos associados aos processos biológicos do MTX e não encontraram contribuições significativas nas suas respectivas populações,



sendo um estudo realizado em norte-americanos (BEECHINOR *et al.*, 2019), e outros dois em populações latinas, brasileira (HENZ *et al.*, 2023) e mexicana (MEDELLIN-GARIBAY *et al.*, 2020).

### 3.3 MEDICINA DE PRECISÃO E MODELOS FARMACOCINÉTICOS POPULACIONAIS

A medicina vem tratando pacientes ao longo de décadas utilizando a abordagem tradicional de que “uma dose serve para todos”, do inglês “*one-fits-all approach*”. Entretanto, o uso de doses padrão pode causar efeitos controversos em populações especiais. O termo “população especial” refere-se a grupos de pacientes que apresentam características específicas que afetam a maneira como um medicamento é absorvido, metabolizado e/ou excretado. Essas características podem incluir fatores demográficos como idade, peso e etnia, alterações fisiológicas como disfunções renais e hepáticas, além da presença de polimorfismos genéticos (DARWICH, Adam S. *et al.*, 2017). A população pediátrica, conforme discutido no primeiro tópico desta seção, compreende o grupo de populações especiais. Nesse contexto, o uso dessa abordagem vem sendo discutido no ambiente clínico, uma vez que pessoas com características diferentes respondem a um mesmo tratamento de maneira diferente.

A medicina de precisão surge justamente para criar o contraponto de que os tratamentos devem ser individualizados para cada paciente. Esse conceito ganhou notoriedade nas últimas décadas, mas na verdade ele foi discutido pela primeira vez nas primeiras décadas do século 20. Karl Landsteiner, ganhou o prêmio Nobel de medicina em 1930 pela descoberta do sistema sanguíneo ABO. A pesquisa foi fruto da investigação do porquê as transfusões sanguíneas funcionavam para algumas pessoas e para outras não (NOBEL LECTURES, 1965). Um exemplo mais atual é o uso de HER-2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano). O teste de *status* do HER-2 no tratamento do câncer de mama confere uma predição do prognóstico clínico dos pacientes. Se este resultado for positivo, a neoplasia tende a ser mais agressiva (HINGORANI *et al.*, 2013).

A definição exata de medicina de precisão ainda não é clara. Ela é comumente associada à farmacogenética, uma vez que a genotipagem humana consegue identificar polimorfismos em genes associados a diversos fármacos. Isso ajuda a melhorar os ajustes de dose, principalmente em fármacos com estreita janela terapêutica, como BU e MTX. Ramaswami e colaboradores (2018) definiram que a medicina de precisão é a busca pela incorporação da tecnologia a fim de criar um sistema que possa identificar e tratar uma doença individualmente.

Nesse cenário, a modelagem POPPK pode ser integrada na constante procura por tratamentos individualizados. Esses modelos são utilizados para compreender as relações entre as características de um paciente com a sua respectiva exposição ao fármaco. Com isso, é possível descrever quantitativamente as variabilidades e explicá-las baseadas em diferentes covariáveis através de uma regressão não-linear de efeitos mistos (MOULD; UPTON, 2012).

O desenvolvimento de modelos POPPK depende da existência de um banco de dados. Por esta razão, eles têm sido aplicados constantemente no ambiente hospitalar, uma vez que a prática de MTF é comum e pode ser usada como base para construção destes modelos. A utilização de dados retrospectivos consiste no uso de dados reais (RWD). Em pediatria a utilização desses dados já se mostrou ética, eficiente e segura (VAN DRIEST; CHOI, 2019).

Através da estimativa dos parâmetros PK individuais baseado em modelos POPPK é possível prever a primeira dose a ser administrada para garantir a maior probabilidade de atingir o alvo terapêutico. No estudo de Nava e colaboradores (2018), a dose calculada através de um modelo POPPK levou a uma maior chance de atingir o alvo terapêutico do BU em pacientes pediátricos canadenses.

Assim, a dose informada através de modelos (MIPD, do inglês, *model-informed precision dosing*) vêm sendo cada vez mais utilizada na prática clínica. Para facilitar o uso destes modelos pelas equipes de cuidado, eles têm sido incorporados em *softwares* que possibilitam a fácil interpretação. Alguns dos mais conhecidos são o BESTDOSE (R.W. Jelliffe. Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, LA. Non-company owners); DoseMeRx (Tabula Rasa Healthcare Company); iDose ((Projections Research Inc. Baysient®); NextDose (Sam Holford Nick Holford. University of Auckland Non-

company owned); e, PrecisePK (Healthware Inc.) (DEL VALLE-MORENO *et al.*, 2023).

No entanto, a aplicação destes programas no Brasil ainda é um desafio. Isso se deve ao fato de que os modelos validados para serem utilizados na população do país são limitados. Por isso, compreender o comportamento da PK dos fármacos nas diferentes regiões do Brasil e aplicá-las de uma forma prática é essencial para fornecer doses mais efetivas e seguras.



## **CAPÍTULO 1**

O artigo está apresentado nas normas da revista *Pharmaceutical Research*









## **CAPÍTULO 2**

O artigo está apresentado nas normas da revista *Pharmaceutic*



## **4. DISCUSSÃO GERAL**



A proposta deste trabalho foi o desenvolvimento de modelos POPPK para fármacos citotóxicos, a fim de utilizá-los como estratégia para guiar seus ajustes de dose na população pediátrica, baseado nos algoritmos criados. Para isso, dados de monitoramento terapêutico de BU e MTX, fornecidos pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram utilizados. O modelo de BU apresentado permite que se estime a primeira dose a ser utilizada visando uma maior probabilidade de atingir o alvo terapêutico. Com essa nova dose, foi possível aumentar as chances de sucesso em quase 20%. Já para o MTX os alvos terapêuticos não são bem definidos. O importante nesse cenário, é conseguir evitar a toxicidade severa dos pacientes durante o tratamento de OS. Para isso, o modelo apresentado se mostrou capaz de prever as concentrações séricas do fármaco, permitindo assim que se antecipe o aumento do resgate com leucovorina para evitar efeitos adversos.

O ajuste de dose baseado em modelos (MIPD) foi utilizado em diversos estudos com um sucesso bastante significativo. É claro que a aplicação dessa prática requer que os serviços de saúde possuam uma extensa base de dados e profissionais que possam ser treinados em farmacologia quantitativa e em farmacometria.

Ainda, realizar uma análise prospectiva da avaliação desses modelos na população de interesse é importante. Essa análise pode avaliar tanto a probabilidade de se obter concentrações no alvo definido como desfechos clínicos. No que se refere ao sucesso da terapia, um estudo avaliou que houve uma melhora na pneumonia de pacientes tratados com doses ajustadas por modelo (SCAGLIONE *et al.*, 2009). Já um estudo do *DOLPHIN randomized clinical trials* analisou se a utilização de MIPD de antibióticos poderia reduzir o tempo de internação num Centro de Tratamento Intensivo (CTI). No total, 388 pacientes foram avaliados e ao final do teste não se demonstrou diferença significativa entre o grupo de recebeu a dose padrão e o grupo de recebeu uma MIPD (EWOLDT *et al.*, 2022).

Para que seja possível atingir médicos, hospitais e sistemas de saúde como o Sistema Único de Saúde (SUS), deve ser avaliado a relação custo-benefício da

implementação de MIPD. O desenvolvimento de modelos com dados já previamente gerados pela prática usual de MTF reduz o custo associado a essa prática e se torna uma estratégia barata para implementar a medicina de precisão. Ainda que o processo de desenvolvimento técnico seja de menor custo, a aplicação destes modelos necessita de uma plataforma que permita a utilização de forma acessível.

Nas últimas décadas, um notável empenho global tem sido dedicado ao aprimoramento de ferramentas de informática, com o propósito de tornar mais acessível a prática do MTF e proporcionar orientações confiáveis para a otimização de doses, por meio de recursos convenientes e abrangentes em *softwares* (FUCHS *et al.*, 2013). Muitos países fora da América-latina já utilizam modelos POPPK implementados em programas de computador e/ou celular para prever parâmetros farmacocinéticos baseados na estimativa bayesiana. Muitas plataformas de ajustes de dose já estão disponíveis na Europa e América do Norte.

No Brasil, atualmente não há nenhuma plataforma baseada em modelo populacional que facilite o MTF e o ajuste de dose. No entanto, o hospital Albert Einstein (São Paulo, Brasil) desenvolveu um aplicativo chamado “Einstein Dosagem de Bussulfano”, lançado no ano de 2021, que permite o ajuste de dose de BU baseado no cálculo da ASC pelo método trapezoidal. Apesar de facilitar o cálculo, a plataforma ainda exige informações prévias de concentrações plasmáticas para o ajuste da dose subsequente.

Como enfatizado anteriormente, existe uma vasta literatura detalhando os benefícios dos métodos de MIPD para abordar questões clinicamente relevantes, tornando-se uma abordagem atrativa para resolver desafios relacionados à dosagem em contextos clínicos. No entanto, até o momento, há uma escassez de evidências quanto ao uso generalizado da MIPD e seu impacto nos cuidados clínicos em larga escala. Há, sem dúvida, um potencial significativo para melhorar a qualidade do atendimento ao paciente e ao mesmo tempo otimizar os custos do tratamento. Para promover a adoção mais ampla da MIPD, é fundamental realizar uma análise baseada em evidências de sua eficácia e realizar uma avaliação de custo-benefício sólida no contexto dos cuidados de saúde (DARWICH, A. S. *et al.*, 2017).

Os farmacometristas devem colaborar ativamente com profissionais de saúde e grupos de pacientes para aumentar a conscientização e compartilhar conhecimentos sobre essa abordagem. O argumento mais persuasivo para a adoção da MIPD, será a demonstração de seu uso bem-sucedido na prática clínica. Além disso, é crucial considerar cuidadosamente as implicações das ferramentas de MIPD nas políticas regulatórias relacionadas a medicamentos e terapias.

Dada a natureza interdisciplinar da MIPD, é essencial fomentar a colaboração entre várias partes interessadas, incluindo instituições de financiamento, pesquisadores acadêmicos, profissionais de saúde, indústria farmacêutica, reguladores e grupos de pacientes. Essa cooperação é fundamental para impulsionar o avanço e a implementação bem-sucedida desses métodos inovadores, visando melhorar os resultados dos pacientes e a eficiência dos sistemas de saúde.

Em retrospecto aos dados apresentados, as análises relevantes obtidas para BU e MTX, evidenciam que há a necessidade de ajustes de dose baseado em evidências deixando de lado o empirismo na farmacoterapia pediátrica. Os resultados favorecem o crescimento do desenvolvimento de MIPD no Brasil e o sucesso terapêutico.





## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**



Este trabalho teve como objetivo desenvolver modelos POPPK para fármacos citotóxicos e transformá-los em uma estratégia para implementação de tratamentos mais seguros, além de conectar a equipe modelagem ao ambiente clínico, trazendo uma nova perspectiva no cuidado ao paciente. Os resultados aqui apresentados, fornecem uma evidência de que uma predição de concentrações plasmáticas precisa pode auxiliar num tratamento mais seguro e eficaz.

Ainda, reforça que o MIPD pode ser uma estratégia para pacientes atendidos pelo SUS em um hospital de referência como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre.



## **6. REFERÊNCIAS GERAIS**

ANNINGA, Jakob K. *et al.* Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: Where do we stand?. **European Journal of Cancer**, [s. l.], v. 47, n. 16, p. 2431–2445, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.05.030>.

ANSARI, Marc *et al.* Association between busulfan exposure and outcome in children receiving intravenous busulfan before hematopoietic stem cell transplantation. **Therapeutic drug monitoring**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 93–99, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24061446/>. Acesso em: 27 out. 2022.

AQUERRETA, Irene *et al.* Methotrexate Pharmacokinetics and Survival in Osteosarcoma. **Pediatric Blood and Cancer**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 52–58, 2004.

ATES, H. Ceren *et al.* On-Site Therapeutic Drug Monitoring. **Trends in Biotechnology**, [s. l.], v. 38, n. 11, p. 1262–1277, 2020a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.03.001>.

ATES, H. Ceren *et al.* On-Site Therapeutic Drug Monitoring. **Trends in Biotechnology**, [s. l.], v. 38, n. 11, p. 1262–1277, 2020b.

BACCI, G. *et al.* Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: Study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 658–663, 1998.

BARTELINK, Imke H. *et al.* A New Harmonized Approach to Estimate Busulfan Exposure Predicts Survival and Toxicity after Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Young Adults: a Multicenter Retrospective Cohort Analysis. **The Lancet. Haematology**, [s. l.], v. 3, n. 11, p. e526, 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC5159247/>. Acesso em: 11 set. 2023.

BARTELINK, Imke H. *et al.* Body weight-dependent pharmacokinetics of busulfan in paediatric haematopoietic stem cell transplantation patients: Towards individualized dosing. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 51, n. 5, p. 331–345, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/11598180-000000000-00000>. Acesso

em: 11 set. 2023.

BEDOUI, Yosra *et al.* Methotrexate an old drug with new tricks. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 20, 2019.

BEECHINOR, Ryan J. *et al.* The population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in infants with acute lymphoblastic leukemia highlight the need for bedside individualized dose adjustment: a report from the Children's Oncology Group. **Clinical pharmacokinetics**, [s. l.], v. 58, n. 7, p. 899, 2019. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6658326/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37334151/). Acesso em: 14 set. 2023.

CARDOSO, Pedro; SANTOS, C; ROCHA-GONÇALVES, Francisco. Therapeutic Drug Monitoring by Pharmacists: Does It Reduce Costs. **Global journal on quality and safety in healthcare**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 69–71, 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37334151>. Acesso em: 14 ago. 2023.

CHAN, Edwin S.L.; CRONSTEIN, Bruce N. Methotrexate how does it really work?. **Nature Reviews Rheumatology**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 175–178, 2010.

CHIBBER, Sandesh *et al.* In vitro pro-oxidant action of Methotrexate in presence of white light. **Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology**, [s. l.], v. 104, n. 3, p. 387–393, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21570314/>. Acesso em: 14 ago. 2023.

COLOM, Helena *et al.* Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate after intravenous administration in pediatric patients with osteosarcoma. **Therapeutic Drug Monitoring**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 76–85, 2009.

COMANDONE, Alessandro *et al.* High dose methotrexate in adult patients with osteosarcoma: Clinical and pharmacokinetic results. **Acta Oncologica**, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 406–411, 2005.

CREWS, Kristine R. *et al.* High-Dose Methotrexate Pharmacokinetics and Outcome of Children and Young Adults with Osteosarcoma. **Cancer**, [s. l.], v. 100, n. 8, p. 1724–1733, 2004.

DARWICH, Adam S. *et al.* Role of pharmacokinetic modeling and simulation in precision dosing of anticancer drugs. **Translational Cancer Research**, [s. l.], v. 6, n. Suppl 10, p. S1512–S1529, 2017. Disponível em:

<https://tcr.amegroups.org/article/view/17108/html>. Acesso em: 14 set. 2023.

DARWICH, A. S. *et al.* Why Has Model-Informed Precision Dosing Not Yet Become Common Clinical Reality? Lessons From the Past and a Roadmap for the Future. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 101, n. 5, p. 646–656, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.659>. Acesso em: 14 set. 2023.

DE CASTRO, Francine A. *et al.* Busulfan dosing algorithm and sampling strategy in stem cell transplantation patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 80, n. 4, p. 618–629, 2015.

DEL VALLE-MORENO, Paula *et al.* Model-Informed Precision Dosing Software Tools for Dosage Regimen Individualization: A Scoping Review. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 1859, 2023.

DIEL, Juliana Do Amaral Carneiro *et al.* Off-label use of drugs by age in brazilian children: A population study. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 23, p. 1–11, 2020.

DIESTELHORST, Christian *et al.* Population pharmacokinetics of intravenous busulfan in children: Revised body weight-dependent NONMEM® model to optimize dosing. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 70, n. 7, p. 839–847, 2014.

DOMBROWSKY, Erin *et al.* Evaluating performance of a decision support system to improve methotrexate pharmacotherapy in children and young adults with cancer. **Therapeutic drug monitoring**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 99–107, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21192315/>. Acesso em: 6 jul. 2022.

EWOLDT, Tim M.J. *et al.* Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 48, n. 12, p. 1760–1771, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06921-9>.

FUCHS, Aline *et al.* Benchmarking therapeutic drug monitoring software: A review of available computer tools. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 52, n.



1, p. 9–22, 2013.

FUJITA, Y. *et al.* Pharmacokinetic individualization of high-dose methotrexate chemotherapy for the treatment of localized osteosarcoma. **Journal of chemotherapy (Florence, Italy)**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 186–190, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566424/>. Acesso em: 19 abr. 2023.

GAIES, Emna; JEBABLI, Nadia. Methotrexate Side Effects: Review Article. **Journal of Drug Metabolism & Toxicology**, [s. l.], v. 3, n. 4, 2012.

GAZARIAN, Madlen. Why are children still therapeutic orphans?. **Australian Prescriber**, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 122–123, 2003.

GEDDES, Michelle *et al.* High Busulfan Exposure Is Associated with Worse Outcomes in a Daily i.v. Busulfan and Fludarabine Allogeneic Transplant Regimen. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 220–228, 2008.

HABET, Sam. Narrow Therapeutic Index drugs: clinical pharmacology perspective. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, [s. l.], v. 73, n. 10, p. 1285–1291, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347858/>. Acesso em: 14 ago. 2023.

HASSAN, M. **The role of busulfan transplantation in bone marrow** **Medical Ontology**. [S. l.: s. n.], 1999. Disponível em: <http://www.stocktonpress.co.uk/mo>.

HATTINGER, Claudia Maria *et al.* Current understanding of pharmacogenetic implications of DNA damaging drugs used in osteosarcoma treatment. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 299–311, 2019.

HEGDE, Vishwajit S; NAGALLI, Shivaraj. **Leucovorin**. [S. l.]: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2022. *E-book*. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/31971754>.

HENZ, Pricilla De Oliveira *et al.* Population Pharmacokinetic Model of Methotrexate in Brazilian Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. **Pharmaceutical Research**, [s. l.], 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s11095-023-03544-7>.

HEUBI JE, Balistreri WF, Suchy FJ: Bile salt metabolism in the first year of life. *J Lab Clin Med* 100:127, 1982

HINGORANI, Aroon D. *et al.* Prognosis research strategy (PROGRESS) 4: Stratified medicine research. **BMJ (Online)**, [s. l.], v. 346, n. February, p. 1–9, 2013.

HO HUI, Ka *et al.* Population Pharmacokinetic Study and Individual Dose Adjustments of High-Dose Methotrexate in Chinese Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Osteosarcoma. **Pharmacometrics The Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 59, n. 4, p. 566–577, 2019. Disponível em: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1349>. Acesso em: 21 ago. 2023.

HOLMBOE, Laila *et al.* High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. **British journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 73, n. 1, p. 106–114, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21707700/>. Acesso em: 24 ago. 2023.

HUANG, Zhen *et al.* Effect of the Polymorphism of Folypolyglutamate Synthetase on Treatment of High-Dose Methotrexate in Pediatric Patients with Acute Lymphocytic Leukemia. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, [s. l.], v. 22, p. 4967, 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC5189722/>. Acesso em: 14 set. 2023.

HUENNEKENS, F. M. The methotrexate story: a paradigm for development of cancer chemotherapeutic agents. **Advances in enzyme regulation**, [s. l.], v. 34, n. C, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7942284/>. Acesso em: 4 jul. 2022.

HUI, Ka Ho *et al.* Population Pharmacokinetic Study and Individual Dose Adjustments of High-Dose Methotrexate in Chinese Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Osteosarcoma. **Journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 59, n. 4, p. 566–577, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30556906/>. Acesso em: 19 abr. 2023.

ISHIWATA, Yasuyoshi *et al.* Population Pharmacokinetics of Intravenous Busulfan in Japanese Pediatric Patients With Primary Immunodeficiency Diseases. **Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 58, n. 3, p. 327–331, 2018.

IWAMOTO, Takuya *et al.* DNA intrastrand cross-link at the 5'-GA-3' sequence formed by busulfan and its role in the cytotoxic effect. **Cancer Science**, [s. l.], v. 95, n. 5, p. 454–458, 2004. Disponível em: <https://europepmc.org/article/MED/15132775>. Acesso em: 14 ago. 2023.

JONGE, Milly E De *et al.* Individualised Cancer Chemotherapy : Strategies and Performance of Prospective Studies on Therapeutic Drug Monitoring with A Review. [s. l.], v. 44, n. 2, p. 147–173, 2005.

KANG, Ju Seop; LEE, Min Ho. Overview of therapeutic drug monitoring. **The Korean journal of internal medicine**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 1–10, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19270474/>. Acesso em: 14 ago. 2023.

KANSARA, Maya *et al.* Translational biology of osteosarcoma. **Nature Reviews Cancer**, [s. l.], v. 14, n. 11, p. 722–735, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3838>.

KARL LANDSTEINER - BIOGRAPHICAL. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1930/landsteiner/biographical/>. Acesso em: 14 set. 2023.

KAWAZOE, Atsuko; FUNAKI, Tomoo; KIM, Seongryul. Population Pharmacokinetic Analysis of Busulfan in Japanese Pediatric and Adult HCT Patients. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 58, n. 9, p. 1196–1204, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcph.1120>. Acesso em: 11 set. 2023.

KEARNS, Gregory L. *et al.* Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 349, n. 12, p. 1157–1167, 2003.

KOTNIK, Barbara Faganel *et al.* Association between SLC19A1 Gene

Polymorphism and High Dose Methotrexate Toxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia and Non Hodgkin Malignant Lymphoma: Introducing a Haplotype based Approach. **Radiology and Oncology**, [s. l.], v. 51, n. 4, p. 455, 2017. Disponível em: </pmc/articles/PMC5765323/>. Acesso em: 14 set. 2023.

LAWSON, Rachael *et al.* Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Busulfan in Paediatric Patients. **Clinical Pharmacokinetics** 2020 60:1, [s. l.], v. 60, n. 1, p. 17–51, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-020-00947-2>. Acesso em: 27 out. 2022.

LE, Trang; SU, Sumeyye; SHAHRIYARI, Leili. Investigating Optimal Chemotherapy Options for Osteosarcoma Patients through a Mathematical Model. **Cells**, [s. l.], v. 10, n. 8, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440778/>. Acesso em: 19 abr. 2023.

LEVÊQUE, Dominique *et al.* Clinical pharmacokinetics of methotrexate in oncology. **International Journal of Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 137–147, 2017.

LIN, Feng *et al.* Relationship of Serum Methotrexate Concentration in High-Dose Methotrexate Chemotherapy to Prognosis and Tolerability : A Prospective Cohort Study in Chinese Adults With Osteosarcoma. **Current Therapeutic Research**, [s. l.], v. 70, n. 2, p. 150–160, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.curtheres.2009.04.005>.

LITTERST CL, Mimnaugh EG, Reagan RL: Comparison of in vitro drug metabolism by lung, liver, and kidney of several common laboratory species. *Drug Metab Dispos* 3:165, 1975

LONG-BOYLE, Janel R. *et al.* Population pharmacokinetics of busulfan in pediatric and young adult patients undergoing hematopoietic cell transplant: a model-based dosing algorithm for personalized therapy and implementation into routine clinical use. **Therapeutic drug monitoring**, [s. l.], v. 37, n. 2, p. 236–245, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25162216/>. Acesso em: 27 out. 2022.

LUI, Gabrielle *et al.* A Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Analysis of Osteosarcoma Patients Treated With High-Dose Methotrexate: Data From the OS2006/Sarcoma-09 Trial. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 58, n. 12, p. 1541–1549, 2018b. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcph.1252>. Acesso em: 12 set. 2023.

MACKICHAN JJ: Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentration. In Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ (eds). *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Vancouver, WA, Applied Therapeutics Inc., 1992, pp 5-1–5-48.

MAPLES HD, James LP, Stowe CD: Special pharmacokinetic and pharmacodynamics considerations in children. In Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE (eds). *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics—Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p 222

MARSIT, Hanen *et al.* Intra-individual Pharmacokinetic Variability of Intravenous Busulfan in Hematopoietic Stem Cell-Transplanted Children. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 59, n. 8, p. 1049–1061, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00877-z>.

MCCUDDEN, Christopher R. Quality, origins and limitations of common therapeutic drug reference intervals. **Diagnosis**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 47–61, 2018.

MCCUNE, J. S. *et al.* Busulfan concentration and graft rejection in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation** 2002 30:3, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 167–173, 2002. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/1703612>. Acesso em: 27 out. 2022.

MCCUNE, Jeannine S. *et al.* Busulfan in infant to adult hematopoietic cell transplant recipients: a population pharmacokinetic model for initial and Bayesian dose personalization. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 754–763, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24218510/>. Acesso em: 27 out. 2022.

MEDELLIN-GARIBAY, Susanna E. *et al.* Population pharmacokinetics of methotrexate in Mexican pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, [s. l.], v. 85, n. 1, p. 21–31, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-019-03977-1>. Acesso em: 14 set. 2023.

MOULD, D. R.; UPTON, R. N. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. **CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology**, [s. l.], v. 1, n. 1, 2012.

MOULD, D. R.; UPTON, R. N. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development - Part 2: Introduction to pharmacokinetic modeling methods. **CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology**, [s. l.], v. 2, n. 4, 2013.

MORSELLI PL: Antiepileptic drugs. In Morselli PL (ed). Drug Disposition During Development. New York, Spectrum, 1977, p 311.

MORTIMER O, Persson R, Ladona MG, et al: Polymorphic formation of morphine from codeine in poor and extensive metabolizers of dextromethorphan. Relationship to the presence of immunoidentified cytochrome P 450 IID1. *Clin Pharmacol Ther* 47:27, 1990

MURPHY JE: Drug dosing in pediatric patients. In *Clinical Pharmacokinetics*, 5th ed. Bethesda, ASHP, 2012, pp 29–35.

MYERS, Alan L. *et al.* Clarifying busulfan metabolism and drug interactions to support new therapeutic drug monitoring strategies: a comprehensive review. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1360277>, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 901–923, 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17425255.2017.1360277>. Acesso em: 14 ago. 2023.

NADER, Ahmed *et al.* Population Pharmacokinetics of Intravenous Methotrexate in Patients with Hematological Malignancies: Utilization of Routine Clinical Monitoring Parameters. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 221–228, 2017.

NAGAMINE, Ayumu *et al.* Target concentration achievement for efficacy and

safety of patients with osteosarcoma treated with high-dose methotrexate based on individual pharmacokinetics: A retrospective study. **Oncology letters**, [s. l.], v. 25, n. 2, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36688106/>. Acesso em: 24 ago. 2023.

NAVA, Tiago *et al.* Incorporation of GSTA1 genetic variations into a population pharmacokinetic model for IV busulfan in paediatric hematopoietic stem cell transplantation. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 84, n. 7, p. 1494–1504, 2018.

NAVA, Tiago. Modelo de Personalização de Dose de Bussulfano Intravenoso baseado no genótipo de GSTA1 durante Regime de Condicionamento do transplante de células-tronco hematopoiéticas em crianças. [s. l.], 2017.

NEELY, Michael *et al.* Accurately Achieving Target Busulfan Exposure in Children and Adolescents With Very Limited Sampling and the BestDose Software. **Therapeutic drug monitoring**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 332–342, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829600/>. Acesso em: 27 out. 2022.

NEIMS AH, Warner M, Loughman PM, et al: Developmental aspects of the hepatic cytochrome P450 mono-oxygenase system. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 16:427, 1976.

O'CONNOR WJ, Warren GH, Edrada L, et al: Serum concentrations of sodium nafcillin in infants during the perinatal period. *Antimicrob Agent Chemother* 5:220, 1965

PACI, Angelo *et al.* Pharmacokinetic behavior and appraisal of intravenous busulfan dosing in infants and older children: the results of a population pharmacokinetic study from a large pediatric cohort undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. **Therapeutic drug monitoring**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 198–208, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22406655/>. Acesso em: 27 out. 2022.

PACI, Angelo *et al.* Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 - Cytotoxics. **European Journal of Cancer**, [s. l.], v. 50, n. 12, p. 2010–2019, 2014.

PETRILLI, A Sérgio *et al.* Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic Factors and Impact on Survival. **J Clin Oncol**, [s. l.], v. 24, p. 1161–1168, 2006. Disponível em: [www.jco.org](http://www.jco.org). Acesso em: 6 jul. 2022.

R, Patel; P, Tadi. Busulfan. **Encyclopedia of Toxicology: Third Edition**, [s. l.], p. 566–567, 2020b. Disponível em: <http://europepmc.org/books/NBK555986>. Acesso em: 14 ago. 2023.

RAJNICS, Peter *et al.* The Hematologic Toxicity of Methotrexate in Patients with Autoimmune Disorders. **Journal of Neoplasm**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 1, 2017. Disponível em: <https://neoplasm.imedpub.com/the-hematologic-toxicity-of-methotrexate-in-patients-with-autoimmune-disorders.php?aid=18427>. Acesso em: 12 set. 2023.

RAMASWAMI, Ramya; BAYER, Ronald; GALEA, Sandro. Precision Medicine from a Public Health Perspective. **Annual Review of Public Health**, [s. l.], v. 39, p. 153–168, 2018.

ROSEN, Gerald *et al.* Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. **Cancer**, [s. l.], v. 43, n. 6, p. 2163–2177, 1979.

ROUSSEAU, A. *et al.* Bayesian estimation of methotrexate pharmacokinetic parameters and area under the curve in children and young adults with localised osteosarcoma. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 41, n. 13, p. 1095–1104, 2002.

SAND, T E; JACOBSEN, S. Effect of Urine pH and Flow on Renal Clearance of Methotrexate. [s. l.], v. 456, p. 453–456, 1981.

SAVIC, Radojka M. *et al.* Effect of Weight and Maturation on Busulfan Clearance in Infants and Small Children Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 19, n. 11, p. 1608–1614, 2013.

SCAGLIONE, F *et al.* Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. [s. l.],

SCHUMACHER, Gerald E.; BARR, Judith T. Therapeutic drug monitoring: Do



the improved outcomes justify the costs?. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 405–409, 2001.

SCHWARTZ GJ, Brion LP, Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 3:571, 1987.

SENERCHIA, Andreza A. *et al.* Results of a randomized, prospective clinical trial evaluating metronomic chemotherapy in nonmetastatic patients with high-grade, operable osteosarcomas of the extremities: A report from the Latin American Group of Osteosarcoma Treatment. **Cancer**, [s. l.], v. 123, n. 6, p. 1003–1010, 2017.

SHEVCHUK YM, Taylor DM: Aminoglycoside volume of distribution in pediatric patients. *DICP* 24:273, 199

SIMON, N. *et al.* Impact of ABCC2 polymorphisms on high-dose methotrexate pharmacokinetics in patients with lymphoid malignancy. **The Pharmacogenomics Journal** 2013 13:6, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 507–513, 2012. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/tpj201237>. Acesso em: 25 ago. 2023.

SMITA, Pattanaik *et al.* Therapeutic drug monitoring for cytotoxic anticancer drugs: Principles and evidence-based practices. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 12, n. December, p. 1–17, 2022.

SRI RANGANATHAN, Shalini. Medicines for children: Rationale and recent advances. **Journal of the Postgraduate Institute of Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 48, 2017.

VAN DRIEST, Sara L.; CHOI, Leena. Real-World Data for Pediatric Pharmacometrics: Can We Upcycle Clinical Data for Research Use?. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 106, n. 1, p. 84–86, 2019.

VEAL, Gareth J; BODDY, Alan V. Chemotherapy in newborns and preterm babies. [s. l.], 2012.

VEAL, Gareth J.; HARTFORD, Christine M.; STEWART, Clinton F. Clinical Pharmacology in the Adolescent Oncology Patient. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 28, n. 32, p. 4790, 2010. Disponível em:

/pmc/articles/PMC3018345/. Acesso em: 15 ago. 2023.

WÄHLBY, Ulrika *et al.* Models for time-varying covariates in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. [s. l.], p. 367–377, 2004.

WATANABE, Masahiro *et al.* Developing population pharmacokinetic parameters for high-dose methotrexate therapy: implication of correlations among developed parameters for individual parameter estimation using the Bayesian least-squares method. **Biological & pharmaceutical bulletin**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 916–921, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882404/>. Acesso em: 19 abr. 2023.

WIPPEL, Brittany *et al.* Safety and efficacy of high-dose methotrexate for osteosarcoma in adolescents compared with young adults. **Cancer Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 111–116, 2019.

WU, Jia Feng. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics for Patients with Inflammatory Bowel Diseases: How, When, and for Whom?. **Gut and Liver**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 515–524, 2022.

YOUNG, Elizabeth P. *et al.* Risk factors associated with delayed methotrexate clearance and increased toxicity in pediatric patients with osteosarcoma. **Pediatric Blood & Cancer**, [s. l.], v. 67, n. 4, p. e28123, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.28123>. Acesso em: 24 ago. 2023.

ZAO, Jamie H. *et al.* Performance of Busulfan Dosing Guidelines for Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Conditioning. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 21, n. 8, p. 1471–1478, 2015.

ZHANG, Wei *et al.* Delayed High-dose Methotrexate Excretion and Influencing Factors in Osteosarcoma Patients. **Chinese Medical Journal**, [s. l.], v. 129, n. 21, p. 2530, 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC5125329/>. Acesso em: 24 ago. 2023.

ZHANG, Wei *et al.* Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate after intravenous administration in chinese osteosarcoma patients from a single institution. **Chinese Medical Journal**, [s. l.], v. 128, n. 1, p. 111–118, 2015.



## **7. ANEXOS**



## PARECER DO CEP – BUSSULFANO



UFRGS - PRÓ-REITORIA DE  
PESQUISA DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO RIO GRANDE DO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Desenvolvimento e implantação de modelo farmacocinético populacional para o monitoramento terapêutico do bussulfano em pacientes pediátricos atendidos no serviço de hematologia do HCPA como estratégia para redução da morbi/mortalidade associada a transplantes

**Pesquisador:** Teresa Cristina Tavares Dalla Costa

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 69940317.7.0000.5347

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.713.246

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto de pesquisa que tem como pesquisador responsável Teresa Dalla Costa, intitulado "Desenvolvimento e implantação de modelo farmacocinético populacional para o monitoramento terapêutico do bussulfano em pacientes pediátricos atendidos no serviço de hematologia do HCPA como estratégia para redução da morbi/mortalidade associada a transplantes" a ser executado de 12/2017 a 11/2019 e que pretende desenvolver um modelo farmacocinético populacional (POPPK) para o monitoramento terapêutico do bussulfano em pacientes pediátricos atendidos no serviço de hematologia do HCPA.

Como hipótese, os pesquisadores informam que "possibilitará a otimização do condicionamento utilizando o bussulfano em transplantes de células tronco hematopoiéticas realizados pelo SUS, que arca com 90% dos custos efetivos associados a esses procedimentos no país. Atualmente, essa estratégia não é utilizada em hospitais brasileiros e seus resultados poderão servir de embasamento para a definição de rotinas e protocolos associados a esses transplantes."

Foi apresentada uma fundamentação teórica bem estruturada, considerando aspectos relativos à transplante de células-tronco hematopoiéticas, bussulfano e aplicabilidade ao SUS.

**Endereço:** Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro  
**Bairro:** Farrroupilha **CEP:** 90.040-060  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propeq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 2.713.246

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_945712.pdf	12/06/2018 16:06:54		Aceito
Cronograma	Cronograma_novo.pdf	12/06/2018 16:06:21	Teresa Cristina Tavares Dalla Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_assentimento.pdf	12/06/2018 16:05:46	Teresa Cristina Tavares Dalla Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_novo.pdf	12/06/2018 16:05:05	Teresa Cristina Tavares Dalla Costa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoN.pdf	12/06/2018 16:04:07	Teresa Cristina Tavares Dalla Costa	Aceito
Outros	ParecerCOMPESQFAR.pdf	19/06/2017 15:46:39	Teresa Cristina Tavares Dalla Costa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaHCPA.pdf	19/06/2017 15:13:47	Teresa Cristina Tavares Dalla Costa	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoPPSUS2017assinada.pdf	19/06/2017 14:53:53	Teresa Cristina Tavares Dalla Costa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaufrgs.pdf	19/06/2017 14:21:45	Teresa Cristina Tavares Dalla Costa	Aceito

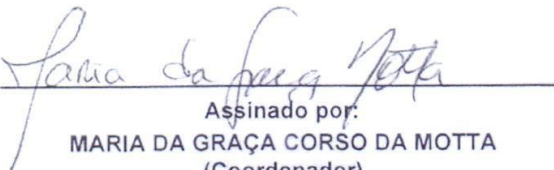
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

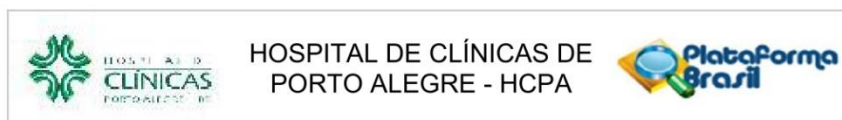
Não

PORTO ALEGRE, 14 de Junho de 2018

  
Assinado por:  
MARIA DA GRAÇA CORSO DA MOTTA  
(Coordenador)

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro  
Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propeq.ufrgs.br

## PARECER DO CEP METOTREXATO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** MODELAGEM FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL DO METOTREXATO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA E OSTEOSARCOMA

**Pesquisador:** Lauro José Gregianin

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 36870920.0.0000.5327

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.058.718

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo do projeto e das Informações Básicas da Pesquisa "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_2130286\_E2.pdf", de 27/04/2023.

Dentre os quimioterápicos mais utilizados no tratamento de pacientes oncológicos pediátricos, encontra-se o metotrexato (MTX), empregado em protocolos terapêuticos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) e osteosarcoma (OS), que são as neoplasias que mais acometem crianças e adolescentes. Tem uma estreita janela terapêutica, portanto, pequenas variações na concentração plasmática podem ser subterapêuticas ou tóxicas, causando danos hematopoiéticos, como anemia, leucopenia e trombocitopenia, também danos gastrintestinais e hepáticos. Em altas doses, ocorre principalmente danos renais devido a produção do metabólito 7-hidroxi-MTX, que se cristaliza no néfron e diminui a excreção renal. Por isso, após a administração do fármaco é realizado o resgate com leucovorina, que neutraliza o MTX, diminuindo sua disponibilidade no organismo, e de medidas que favorecem a eliminação renal, como alcalinização da urina. Para que seja assegurada a eficácia e segurança do uso do MTX, é importante a implementação do monitoramento terapêutico desse fármaco nos hospitais. A construção de modelos farmacocinéticos populacionais (popPK) auxilia o monitoramento terapêutico, pois leva em

**Endereço:** Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
**Bairro:** Rio Branco **CEP:** 90.410-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br





HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA



Continuação do Parecer: 6.058.718

PORTO ALEGRE, 15 de Maio de 2023

---

**Assinado por:**  
**Daisy Crispim Moreira**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
**Bairro:** Rio Branco **CEP:** 90.410-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 05 de 05