



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em
Transplante de Medula Óssea**

FELICIANO DOMINGOS LEMBE MANGOVO

**IMPORTÂNCIA DA FARMACOCINÉTICA DO BUSSULFANO NO
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA E NA MONITORIZAÇÃO**

**Rio de Janeiro
2025**

FELICIANO DOMINGOS LEMBE MANGOVO

**IMPORTÂNCIA DA FARMACOCINÉTICA DO BUSSULFANO NO
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA E NA MONITORIZAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento
nos Moldes Fellow em Transplante de
Medula Óssea.

Orientador: Leonardo Javier Arcuri, MD. PhD.

Revisora: Shirley Burburan, MD. PhD.

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

M277i Mangovo, Feliciano Domingos Lembe.

Importância da farmacocinética do bussulfano no transplante de medula óssea e na monitorização. / Feliciano Domingos Lembe Mangovo. – Rio de Janeiro, 2025.
23 f. il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Moldes Fellow) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2025.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Javier Arcuri.
Revisora: Prof^a. Dr^a. Shirley Burburan.

1. Bussulfano. 2. Transplante de Medula Óssea. 3. Monitorização Terapêutica da Drogas. 4. Hepatopatia Veno-Oclusiva. I. Arcuri, Leonardo Javier. II. Instituto Nacional de Câncer. III. Título.

CDD 615.7042

FELICIANO DOMINGOS LEMBE MANGOVO

Importância da farmacocinética do bussulfano no transplante de medula óssea e na monitorização

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Transplante de Medula Óssea.

Aprovado em: 29 de Agosto de 2025.

Examinadores:

Leonardo Javier Arcuri



Maria Claudia Rodrigues Moreira

Documento assinado digitalmente
 MARIA CLAUDIA RODRIGUES MOREIRA
Data: 12/11/2025 09:23:05-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Simone Cunha Maradei Pereira

Documento assinado digitalmente
 SIMONE CUNHA MARADEI PEREIRA
Data: 13/11/2025 13:16:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Rio de Janeiro

2025

Dedico este trabalho a minha esposa,
Creusa Mangovo, as minhas filhas, Ayana
e Alana Mangovo, aos meus pais, Sameul
Mangovo em memória e Catarina Lembe
Mangov e ao meu orientador, que
muito incentivaram, que sempre me
apoaram e cuja participação foi essencial
para a elaboração do
presente trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pela vida, pela proteção, por me fortalecer nos momentos de fraqueza e por nunca desistir de mim.

Aos meus professores, pela transmissão do conhecimento e pela paciência durante toda a minha formação.

A todos os especialistas do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer (CEMO-INCA), assim como aos demais profissionais — com destaque especial à equipe de enfermagem — que contribuíram com seus conhecimentos, experiências, dedicação, amor à profissão e responsabilidade no trabalho.

Agradeço também aos meus colegas residentes e fellows, pela convivência, pela troca de ideias e por tudo o que compartilhamos ao longo desta jornada.

Aos pacientes e seus familiares, pela confiança, pelos desafios e por todos os momentos difíceis e bons que vivenciamos juntos durante minha formação.

À minha esposa e à minha filha, por cada instante em que abri mão da presença de vocês para poder estudar. Todo esse esforço também é de vocês.

RESUMO

MANGOVO, Feliciano Domingos Lembe. Importância da farmacocinética do bussulfano no transplante de medula óssea e monitorização. Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow de Transplante de Medula Óssea) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

O bussulfano (Bu) é um agente alquilante amplamente utilizado em regimes de condicionamento para transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Devido à sua estreita janela terapêutica e variabilidade interindividual na farmacocinética (PK), a monitorização terapêutica da droga (TDM) é crucial para otimizar a eficácia e minimizar a toxicidade. Este trabalho tem como objetivo revisar criticamente a farmacocinética do busulfano, os parâmetros de exposição e sua relação com os desfechos clínicos, com base em oito estudos recentes. A análise revelou que a exposição ideal ao busulfano, medida pela AUC (área sob a curva), está fortemente associada à sobrevida, risco de recidiva e toxicidades, especialmente a doença veno-oclusiva hepática (VOD). Estratégias como TDM baseada em modelagem farmacocinética e ajuste de dose são fundamentais para alcançar exposições terapêuticas desejadas. Conclui-se que o monitoramento farmacocinético do busulfano deve ser parte integrante do manejo em pacientes submetidos ao TCTH.

Palavras chaves: bussulfano, transplante de medula óssea, monitorização terapêutica da droga, VOD.

ABSTRACT

MANGOVO, Feliciano Domingos Lembe. **Importance of busulfan pharmacokinetics in bone marrow transplantation and monitoring.** Final paper. (Fellowship in Bone Marrow Transplant) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Busulfan (Bu) is an alkylating agent widely used in conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Due to its narrow therapeutic window and interindividual variability in pharmacokinetics (PK), therapeutic drug monitoring (TDM) is crucial to improve efficacy and minimize toxicity. This work aims to critically review busulfan pharmacokinetics, exposure intervals, and their relationship to clinical trials, based on eight recent studies. An analysis revealed that optimal busulfan exposure, measured by AUC (area under the curve), is strongly associated with survival, risk of relapse, and toxicity, especially hepatic veno-occlusive disease (VOD). Strategies such as TDM based on pharmacokinetic modeling and dose adjustment are essential to achieve desired therapeutic outcomes. It is concluded that busulfan pharmacokinetic monitoring should be an integral part of the management of patients undergoing HSCT.

Keywords: busulfan, bone marrow transplantation, therapeutic, drug monitoring, VOD.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	METODOLOGIA	2
3	DESENVOLVIMENTO	3
3.1	Propriedades farmacológicas do Bussulfano	3
3.2	Exposição sistêmica e janela terapêutica	5
3.3	Importância da Monitorização Terapêutica (TDM).....	5
3.4	Calcular a próxima dose do Bu com base na AUC.....	6
4	RESULTADOS.....	7
4.1	Dosagem de BU e farmacocinética	7
4.2	Toxicidade do regime	8
4.3	Enxertia	9
4.4	GVHD	9
4.5	Mortalidade sem recaída, recaída e sobrevida	10
4.6	Limitações do estudo.....	11
5	CONCLUSÕES	12
	REFERÊNCIAS.....	13

1 INTRODUÇÃO

O bussulfano (Bu) é um agente alquilante bifuncional do ácido desoxirribonucleico (ADN) do tipo alquilsulfonato desenvolvido na década de 1950 e aplicado pela primeira vez no tratamento da leucemia mielóide crónica devido às suas propriedades mielossuppressoras e efeitos antitumorais (Bufferi *et al.*, 2014; Salman *et al.*, 2017).

No início do transplante de medula óssea, o condicionamento mieloablativo com irradiação corpórea total era o mais utilizado. Porém, esta abordagem pode causar complicações como distúrbios endócrinos, atraso no desenvolvimento intelectual e tumores secundários. Então, nos anos 80, como alternativa à irradiação corporal total, introduziu-se o regime de condicionamento baseado em quimioterapia (Bartelink *et al.*, 2012).

O Bu é um agente de quimioterapia frequentemente utilizado em diferentes regimes de condicionamento na preparação de doentes candidatos a transplantes de células progenitoras hematopoiéticos (TCPH) tanto em doenças malignas como não malignas (Bartelink *et al.*, 2016; Salmon *et al.*, 2017; Weil *et al.*, 2017). Atualmente, é usado, por exemplo, em associação com a ciclofosfamida (Cy) ou com a fludarabina (Flu), em doses tanto mieloablativas quanto de intensidade reduzida (Brooks *et al.*, 2018; Kikuchi *et al.*, 2021).

Apesar do Bu ser apenas ligeiramente solúvel em água, podem encontrar-se tanto formulações orais como intravenosas (IV) deste fármaco. No entanto, a formulação IV é preferível à oral dado que existe uma menor variabilidade na exposição ao fármaco decorrente das alterações na absorção (Tem Brink *et al.*, 2014).

Devido à elevada variabilidade farmacocinética (PK) intra e inter-individual do Bu e à sua estreita margem terapêutica, é de extrema importância a monitorização das concentrações séricas deste fármaco. Estudos demonstraram que, em adultos, uma alta exposição ao Bu leva a uma maior toxicidade, principalmente a síndrome de obstrução sinusoidal hepática (SOS), doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) e mucosite grave. Uma exposição a baixos níveis de Bu está relacionada com um aumento da rejeição do transplante (Tem Brink *et al.*, 2014; Salmon *et al.*, 2017).

Pela relevância do tema, neste estudo realizamos uma revisão da literatura dos estudos publicados de 2012 a 2024 sobre a farmacocinética do bussulfano no transplante de medula óssea.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho, realizado no âmbito do Trabalho de Conclusão de Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Transplante de Medula Óssea, foi elaborado recorrendo a uma pesquisa bibliográfica, na literatura disponível em PubMed. Foram utilizados neste trabalho diversos artigos científicos, escritos quase na sua totalidade na língua inglesa.

No decurso da pesquisa, foram utilizados como descritores os termos “busulfan”, “pharmacokinetics”, “pharmacodynamics”. A pesquisa foi realizada de outubro de 2024 a junho de 2025, sendo que os artigos incluídos nesta revisão apresentam um limite temporal de 13 anos, com datas de publicação entre 2012 até 2024, onde foi dada prioridade às publicações mais recentes, para garantir uma maior atualidade da informação descrita. Os critérios de inclusão abrangeram artigos que analisam a farmacocinética do Bu e o impacto da monitorização do seu nível sérico no desfecho do transplante de medula óssea.

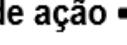
3 DESENVOLVIMENTO

3.1 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DO BUSSULFANO

O Bu (1,4-butanodiol-dimetilsulfonato), farmacologicamente, é um agente alquilante bifuncional do tipo alquilsulfonato. Com base em dados obtidos com humanos, o Bu foi classificado pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro como sendo cancerígeno. Tem baixa solubilidade em água e, embora seja um potente mielosupressor, é um fraco imunosupressor, sendo que numa dose que provoca 50% de redução na mielopoiese observa-se apenas uma ligeira diminuição do número de linfócitos. Podemos encontrar estas e mais algumas propriedades do Bu descritas na tabela 1 (Tem Brink *et al.*, 2014).

O Bu apresenta meia-vida entre 2 a 3 horas, é metabolizado principalmente no fígado por conjugação com glutationa e sua distribuição é de aproximadamente 0,7 L/kg. A biodisponibilidade oral é variável, levando à preferência pelo uso intravenoso, que permite controle mais preciso da exposição (Bartelink *et al.*, 2012; Salmon *et al.*, 2017).

Quadro 1: Propriedades do bussulfano

Fórmula	 1,4-butanodiol-dimetilsulfonato
Química	Solubilidade em água
Mecanismo de ação	 Direto
Dados pré-clínicos	Distribuição
	Fígado, Pulmões, Cérebro e Rim
Mieloablação	 +++
Citotoxicidade	Imunossupressão
Efeitos adversos	 VOD, convulsões.

Fonte: adaptado de Galaup; Paci, 2013.

3.1.1 Vias de administração, regimes posológicos

O Bu tanto pode ser administrado por via oral como por via IV. Ao utilizar formulações orais de Bu, os níveis sanguíneos de Bu variam muito entre os indivíduos, principalmente por causa das diferenças na absorção intestinal e dos efeitos de primeira passagem (Kikuchi *et al.*, 2021). Essas mudanças imprevisíveis na farmacocinética foram um dos grandes impulsos no desenvolvimento de uma formulação IV de Bu, aprovada pela FDA em 1999. A formulação IV Bussulfex IV (Otsuka Pharmaceutical Co.) comercializada nos EUA e Busilvex™ na Europa, é a principal forma de dosagem usada na prática clínica, atualmente. ((Myers *et al.*, 2017).

A formulação IV foi introduzida com o objetivo de reduzir a variabilidade farmacocinética intra e inter-individual na exposição, a toxicidade e a MRT induzida pelo Bu oral, melhorando assim a segurança do regime de condicionamento de TCPH (Kikuchi *et al.*, 2021). No entanto, apesar desta via de administração eliminar as diferenças que possam advir da absorção, ainda se observa uma grande variabilidade inter-individual na farmacocinética do Bu, particularmente em crianças (Bartelink *et al.*, 2016).

Para o pré-transplante, em adultos, a dose inicial recomendada de Bu IV é de 0,8 mg/kg de peso corporal ajustado a cada seis horas, numa perfusão de 2 horas, durante um total de 4 dias (16 doses) ou então numa infusão individual de 3,2 mg/kg, numa perfusão de três horas, de 24 em 24 horas, num total de 4 doses (Patel *et al.*, 2022).

A dose inicial, em doentes obesos, deve ser baseada no peso ideal ajustado, segundo a Agência Europeia do Medicamento, e de acordo com o seu nomograma. O peso ideal ajustado permite minimizar as diferenças na clearance entre as várias categorias do índice de massa corporal (Bazinet *et al.*, 2019).

Na população pediátrica (0-17 anos), Nguyen *et al.* desenvolveram um nomograma de cinco grupos para Bu IV com diferentes doses com base no peso (Bognár *et al.*, 2024). A dosagem recomendada pela EMA para o Bu IV corresponde a 5 grupos definidos representados na tabela 2. A dose indicada é recomendada em intervalos de 6h, ou seja, considerando crianças com menos de 9 kg, a dose total diária de Bu IV será de 4 mg/kg/dia. (quadro 2) (Tem Brink *et al.*, 2014).

Quadro 2 - Dose recomendada de Bu na população pediátrica,

Peso corporal (kg)	Dose (mg/kg)
< 9	1,00
9 a 16	1,20
16 a 23	1,10
>23 a 34	0,95
>34	0,80

Fonte: adaptado de Galaup; Paci, 2013.

3.2 EXPOSIÇÃO SISTÊMICA E JANELA TERAPÊUTICA

Diversos estudos definem a AUC ideal total do Bu entre 74–101 mg*h/L em regimes de quatro dias. Exposições abaixo desse intervalo estão associadas a falhas de enxerto e recidiva, enquanto exposições acima aumentam o risco de toxicidades, como a VOD (Brooks *et al.*, 2018; Kikuchi *et al.*, 2021).

3.3 IMPORTÂNCIA DA MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA (TDM)

A TDM permite ajustes de dose baseados em medições reais de exposição plasmática do Bu. Estudos mostraram que a dosagem guiada por PK resulta em melhores desfechos clínicos comparados à dosagem fixa (Anderson *et al.*, 2017; Weil *et al.*, 2017). A administração de Bu com TDM em dias 1 e 2 mostrou maior precisão na obtenção da exposição alvo do que TDM apenas no primeiro dia (Bartelink *et al.*, 2016). O número ideal de amostras e os intervalos entre elas também depende do método utilizado para o cálculo da AUC, pelo que se recomenda um esquema com 4 amostras de sangue, para garantir dados suficientes caso alguma amostra seja inutilizada por um erro de manuseio, para equilibrar a necessidade de atingir a janela terapêutica do Bu. Em qualquer dos casos, a linha de infusão deve ser lavada com soro fisiológico após cada infusão, na mesma velocidade da infusão do Bu, para garantir que o paciente receba a dose completa no tempo correto (Domingos *et al.*, 2024).

3.4 CALCULAR A PRÓXIMA DOSE DO Bu COM BASE NA AUC

Após o cálculo da $AUC_{0-\infty}$ (área sob a curva do tempo zero até ao infinito) após a primeira dose de Bu, a dose subsequente deve ser ajustada caso a AUC real esteja fora da faixa alvo desejado (Domingos *et al.*, 2014).

Com a disponibilidade de softwares específicos, a próxima dose de Bu é normalmente sugerida automaticamente. A maioria desses programas também exibe:

- A AUC obtida após a cada dia de administração.
- E a AUC cumulativa projetada.

Se a dose aumenta ou diminui, a AUC muda proporcionalmente.

Fórmula simplificada para o cálculo manual da próxima dose:

$$\text{Nova dose} = \text{dose atual} \times \left(\frac{AUC\ alvo}{AUC\ observada} \right).$$

Essa abordagem assume uma farmacocinética linear, ou seja, a exposição (AUC) varia diretamente com a dose. Isso funciona bem com o Bu, especialmente nas primeiras administrações.

4 RESULTADOS

Dos setenta e dois pacientes transplantados, as características foram semelhantes entre os três níveis, nível um com 40, nível dois com 29 e o nível três com 3 pacientes respetivamente, excepto a status de performance (PS) e a profilaxia para GVHD. O nível um parecia ter uma proporção maior de pacientes com o PS de Karnofsky de 100% e, para a profilaxia da GVHD foram randomizados para receber FK e MTX ou FK e MMF (Perkins *et al.*, 2012).

4.1 DOSAGEM DE BU E FARMACOCINÉTICA

Cinquenta e um pacientes (71%) necessitaram de ajustes de dose, e 63 (88%) atingiram sua AUC alvo. Em nove pacientes (12%) cujas AUCs médias ficaram fora do intervalo alvo para baixo. A faixa de doses necessárias para atingir a AUC alvo variou em até duas vezes. Para cada nível de AUC, não houve diferenças significativas e a AUC alvo. Os parâmetros PK observados nesta população foram semelhantes aos previamente relatados em pacientes recebendo Bu IV em esquema semelhante. Como esperado, a AUC e a concentração máxima aumentaram proporcionalmente com a dose administrada. A depuração (clearance), no entanto, foi significativamente diferente entre a dose 1 e a dose 4 para todos os níveis. Média da dose 1:103,9 mL/min/m² vs. dose 4:90,2 mL/min/m²; P<0,001. Assim como a meia-vida (dose 1:169,9 minutos vs. dose 4:191,5 minutos: P<0,0001, pelo que não houve diferença significativa no volume de distribuição médio entre as doses 1 e 4. A AUC média de Bu associada a toxicidade mínima foi de 98 mg*h/L (5800 µM*min), enquanto que AUCs ≥114 mg*h/L (≥6800 µM*min) resultaram em VOD/SOS em até 100% dos pacientes. A faixa terapêutica parece estar entre 98 a 114 mg*h/L (Perkins *et al.*, 2012).

Os valores de AUCs e da concentração no estado de equilíbrio entre 0 e 6 horas, estimadas por análise não compartmental, foram mais baixos quando medidos em apenas uma ocasião, em comparação com medições feitas em várias ocasiões, após infusões prolongadas, após um maior intervalo entre a infusão e a primeira amostra e quando esquemas de amostragem limitados foram utilizados (Bartelink *et al.*, 2016).

Segundo Anderson, foram identificados 34 pacientes no grupo de dose fixa de

Bu que atingiram níveis médios diários de AUC de 101 mg*h/L (6000 μ M*min \pm 10%), e 68 pacientes do grupo do Bu guiado por PK com características semelhantes (Anderson *et al.*, 2017).

4.2 TOXICIDADE DO REGIME

As toxicidades foram avaliadas até o D+100 por nível. A toxicidade limitante da dose da dose do Bu foi a VOD/SOS, apesar da profilaxia com o ursodiol. Dos 40 pacientes (0%) do nível um, dois pacientes (7%) do nível dois e todos os 3 pacientes (100%) do nível três desenvolveram VOD/SOS; de realçar que 4 dos 5 casos confirmados por biópsia, o tempo mediano para o início da complicação foi de 43 dias após o TMO, e esteve significativamente associada à AUC média diária ($P<0,007$) (Perkins *et al.*, 2012).

A incidência de VOD/SOS associada a exposição ao Bu foi de 12,6% (n=88) dos pacientes, de acordo com os critérios modificados de seattle ou Baltimore. A análise de regressão univariada mostrou que a magnitude da exposição ao Bu não foi associada ao desenvolvimento de VOD/SOS na população estudada, mas sim o número de agentes alquilantes no regime de condicionamento foi um modificador de efeito significativo, independentemente da AUC do Bu, o que difere do trabalho do Andersson, onde não houve diferença estatisticamente significativa em relação a toxicidades graves nos grupos avaliados (Anderson *et al.*, 2017; Bognár *et al.*, 2022; Bognár *et al.*, 2024).

O grupo de alta dose de Bu, um paciente desenvolveu miocardiopatia dilatada após os primeiros 100 dias, e outro desenvolveu fibrose pulmonar 8 meses após o TMO. Nenhum caso de cardiototoxicidade ou fibrose pulmonar foi observado no grupo de baixa dose do Bu até o último acompanhamento (Mori *et al.*, 2023)

Outras diferenças significativas de toxicidade entre os três níveis foram observadas na frequência e gravidade de (Perkins *et al.*, 2012):

- a) Hiperbilirrubinemia: atribuída à VOD/SOS;
- b) Dermatite: geralmente leve, autolimitada, e se apresentava como hiperpigmentação de áreas de dobras (no nível um); mais generalizada com queixas de sensibilidade local, com casos de dermatite grau 3 ou 4 com bolhas e descamação, associadas a maiores AUCs médias diárias do Bu (níveis dois e três);
- c) Toxicidade pulmonar: houve um caso de pneumonite intersticial grau 3

no nível um (provavelmente relacionado ao Bu; um caso de edema pulmonar grau 5 associado a infarto de miocárdio grau 5 (nível dois); e um caso de dispneia/hipóxia grau 3 (nível três), relacionado a ascite induzida por VOS/SOS.

Não houve convulsões à administração do Bu com profilaxia com o lorazepam. A profilaxia de convulsões por bussulfano é necessária, já que o mesmo pode causar neurotoxicidade e convulsões, quando administrado em altas doses, e para prevenir este efeito, podemos fazer a profilaxia anticonvulsivantes com o levetiracetam ou a fenitoína. O levetiracetam tem um perfil de interações medicamentosas mais favorável, a fenitoína aumenta a depuração do Bu, provavelmente por meio da indução da glutationa-S-transferase. Também há relatos de psicose com o bussulfano.

Dada a morbidade com hospitalizações prolongadas e dois óbitos entre os três primeiros pacientes tratados no nível três, o tratamento nesse nível foi interrompido, e o nível dois foi declarado como a AUC máxima tolerada pelo protocolo.

4.3 ENXERTIA

Embora todos os pacientes tivessem a pega primária de neutrófilos, o tempo foi significativamente diferente entre os níveis, com uma mediana de 16 dias (nível um); 14 dias (nível dois) e 12 dias (nível três); ($P=0,02$) O tempo mediano de enxertia de neutrófilos no trabalho de Mori, coincide com o nível três, 11,5 dias no grupo de dose baixa de Bu, e de 12 dias no grupo de alta dose de Bu. Quanto a pega plaquetária foi semelhante nos três níveis ($P=0,12$). Quatro pacientes nunca tiveram recuperação plaquetária, dos quais três permaneceram dependentes de transfusão após o D+100. A pega plaquetária foi de 11,5 dias no grupo de dose baixa de Bu e de 14 dias no grupo de alta dose de Bu. Não houve diferença entre os níveis quanto ao quimerismo, e sem registro de caso de falência primária do enxerto. Segundo o Mori, 69 dos 70 pacientes tiveram enxertia primária sustentada. Com um caso de falha primária de enxerto no grupo de dose baixa do Bu, em um paciente masculino de 50 anos com SMD com doença persistente no momento do TMO. Não houve diferença significativa na incidência cumulativa de enxertia de neutrófilos ou plaquetas (Perkins *et al.*, 2012; Mori *et al.*, 2023).

4.4 GVHD

A sua incidência foi avaliada apenas em pacientes que receberam FK e MTX,

já que os regimes de profilaxia da GVHD aguda diferiram significativamente entre os níveis. As incidências cumulativas de GVHD aguda graus II a IV foram: 87,1% no nível um; 72,7% no nível dois e 100% no nível três ($P=0,05$); sem diferença significativa em GVHD graus III a IV ($P=0,76$) ou GVHD crônica entre os 3 níveis ($P=0,13$). No trabalho de BARTELINK, a GVHD aguda grau II-IV foi de 15,3% e de GHVD crônica aos 2 anos foi de 8,9% (Bartelink *et al.*, 2016).

Já, de acordo o Andersson e Mori, não houve diferenças estatisticamente significativas na GVHD aguda grave (Andersson *et al.*, 2017; Mori *et al.*, 2023).

4.5 MORTALIDADE SEM RECAÍDA, RECAÍDA E SOBREVIDA

A maioria das mortes ocorreu por recaída, infecção ou GVHD, sendo semelhante entre os níveis de AUC. Não houve diferença significativa em nenhum desfecho. Segundo o Artelink, a fonte do doador, a estado sorológico para CMV do receptor e do Doador, o regime de dosagem de Bu, o uso de seroterapia, o sexo, a idade, a disparidade no HLA, a remissão da doença maligna de base não afetaram a sobrevida livre de eventos, o que coincide com o trabalho de Perkins. A sobrevida livre de eventos em 2 anos foi de 77,0% na AUC ideal 78-10 mg*h/L (4500-600 $\mu\text{M}^*\text{min}$); 52,3% com AUC < 58 mg*h/L (< 3446 $\mu\text{M}^*\text{min}$); 66,1% com uma AUC entre 58-86 mg*h/L (3446 – 5109 $\mu\text{M}^*\text{min}$); 49,5% com a AUC >101 mg*h/L (6000 $\mu\text{M}^*\text{min}$). A AUC ideal rediziu a probabilidade de falha de enxertia ou recidiva da doença, enquanto que uma AUC >101 mg*h/L (6000 $\mu\text{M}^*\text{min}$), aumentou o risco de toxicidade aguda, mortalidade relacionada ao transplante, independentemente de serem doenças malignas como benignas (Perkins *et al.*, 2012; Bartelink *et al.*, 2016; Bognár *et al.*, 2022; Bognár *et al.*, 2024)

Os pacientes do grupo do Bu baseado na PK tiveram maior sobrevida em comparação com os pacientes do grupo de dose fixa de Bu. E que pacientes com mutações em FLT-3 apresentaram pior prognóstico (Andersson *et al.*, 2017)

Os pacientes com baixa dose de Bu apresentaram uma sobrevida global de 21 meses com 19 meses no grupo de alta dose do Bu. Sem diferença significativa quanto à progressão entre os dois grupos. Pois as curvas de Kaplan-Meier indicaram diferenças não significativas na sobrevida global e na sobrevida livre de recaída entre os grupos de dose baixa e de dose alta. Embora os pacientes com DRM positiva apresentassem mediana de OS e RFS mais curtas do que aqueles com DRM

negativas, embora essas diferenças não fossem significativas. Ocorreram 19 NRM em toda a coorte, sendo a GHVD aguda a principal causa de NRM nesses casos (Mori *et al.*, 2023).

4.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como limitações podemos citar:

- Heterogeneidade nos modelos de TDM: ausência de padronização nos esquemas de monitorização do Bu, com variação entre dias de coleta e critérios de ajuste de dose.
- Variabilidade inter e intraindividual: os estudos frequentemente destacam elevada variabilidade na exposição sistêmica ao Bu, mesmo com formulação IV e TDM.
- Diferenças entre populações etárias: falta de consenso sobre alvos de exposição ideais em crianças, adolescentes e adultos, dificultando extração direta entre grupos etários.
- Desfechos clínicos mal definidos: alguns estudos não demonstraram claramente correlações entre exposição (AUC) e desfechos clínicos como sobrevida, toxicidade ou rejeição do enxerto.
- Falta de consenso nos valores ideais de AUC: há divergências nos limites superiores e inferiores da AUC consideradas ideais para minimizar a toxicidade e maximizar a eficácia, sobretudo em regimes combinados.
- Estudos com populações heterogêneas: muitos estudos agrupam doenças hematológicas distintas (malignas e benignas), comprometendo a especificidade da avaliação da exposição ideal.

5 CONCLUSÕES

A PK desempenha um papel decisivo nos desfechos clínicos de pacientes submetidos ao TCPH alogênico. As evidências acumuladas nos estudos revisados apontam que há uma correlação robusta entre a exposição sistêmica ao fármaco, expressa pela AUC (área sob a curva), e os principais eventos clínicos: rejeição do enxerto, recaída da doença, toxicidade hepática e mortalidade relacionada ao tratamento.

Foi consensual que o Bu possui uma janela terapêutica estreita, com alta variabilidade interindividual em sua depuração e volume de distribuição. Tal característica justifica fortemente a adoção do TDM. A exposição ideal cumulativa está geralmente situada entre 78 e 101 mg*h/L (4500 – 6000 $\mu\text{M}^*\text{min}$ por dia, por quatro dias); faixa na qual se observa o melhor equilíbrio entre eficácia e segurança. Exposições superiores a 9000 $\mu\text{M}^*\text{min}/\text{dia}$ (152 mg*h/L) foram consistentemente associadas às síndromes de obstrução sinusoidal (SOS) e aumento da mortalidade não relacionada à recaída.

Estudos comparativos demonstraram que a diluição da variabilidade PK por meio de esquemas com ajuste de dose guiado por TDM ou modelagem PK populacional proporciona melhores taxas de sobrevida, menor toxicidade hepática e menor risco de falha do enxerto em comparação com esquemas de dose fixa. Isso é particularmente revelante em crianças, pacientes com doença ativa e naqueles que utilizam esquemas condicionantes com fludarabina.

Se faz necessário o desenvolvimento de protocolos simplificados e ferramentas digitais de baixo custo para implementação do TDM em países com infraestrutura limitada. Além disso, é importante haver um consenso internacional sobre os limites ideais de exposição (AUC) para diferentes populações (adultos, pediátricos, doenças hematológicas específicas).

REFERÊNCIAS

- ANDERSSON, B. S. *et al.* Fludarabine with pharmacokinetically guided IV busulfan is superior to fixed-dose delivery in pretransplant conditioning of AML/MDS patients. **Bone Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 52, p. 580–587, 2017. DOI: [10.1038/bmt.2016.322](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.322).
- BARTELINK, I. H. *et al.* Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. **The Lancet Haematology**, [s. l.], v. 3, n. 11, p. e526–e536, 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30114-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30114-4).
- BARTELINK, I. 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.
- BAZINET, A.; POPRADI, G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. **Current Oncology**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 187–191, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3747/co.26.5033>.
- BOGNÁR, Tim *et al.* Association between the magnitude of intravenous busulfan exposure and development of hepatic veno-occlusive disease in children and young adults undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Transplantation and Cellular Therapy**, [s. l.], v. 28, p. 196–202, 2022. DOI: [10.1016/j.jtct.2022.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.01.013)
- BOGNÁR, TIM *et al.* Busulfan exposure target attainment in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single day versus a multiple day therapeutic drug monitoring regimen. **Transplantation and Cellular Therapy**, [s. l.], v. 30, p. 1007.e1–1007.e10, 2024. DOI: [10.1016/j.jtct.2024.07.015](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2024.07.015).
- BROOKS, K. M. *et al.* Test dose pharmacokinetics in pediatric patients receiving once-daily IV busulfan conditioning for hematopoietic stem cell transplant: A reliable approach? **Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 58, n. 3, p. 332–339, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.1049>.
- BUFFERY, P. J. *et al.* Thirteen years' experience of pharmacokinetic monitoring and dosing of busulfan: Can the strategy be improved? **Therapeutic Drug Monitoring**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 86–92, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0b013e31829dc940>
- DOMINGOS, V. *et al.* A practical guide to therapeutic drug monitoring in busulfan: recommendations from the Pharmacist Committee of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). **Bone Marrow Transplantation**, [s. l.], 2024. DOI: [10.1038/s41409-024-02413-0](https://doi.org/10.1038/s41409-024-02413-0).
- GALAUP, A.; PACI, A. Pharmacology of dimethanesulfonate alkylating agents: Busulfan and treosulfan. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 333–347, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1517/17425255.2013.737319>.

KIKUCHI, T. *et al.* Pharmacokinetics of intravenous busulfan as condition for hematopoietic stem cell transplantation: comparison between combinations with cyclophosphamide and fludarabine. **International Journal of Hematology**, v. [s. l.], 113, n. 1, p. 128–133, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02990-y>.

MORI, S. *et al.* Evaluation of different pharmacokinetically guided IV busulfan exposure ranges on adult patient outcomes after hematopoietic stem cell transplantation. **Annals of Hematology**, [s. l.], v. 102, p. 181–190, 2023. DOI: [10.1007/s00277-022-05042-z](https://doi.org/10.1007/s00277-022-05042-z).

MYERS, A. L. *et al.* Clarifying busulfan metabolism and drug interactions to support new therapeutic drug monitoring strategies: a comprehensive review. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, [s. l.], v. 13, p. 901–923, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2017.1360277>.

PALMER, J. *et al.* Personalizing busulfan-based conditioning: considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 1915– 1925, 2016. DOI: [10.1016/j.bbmt.2016.07.013](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.07.013).

PATEL, R.; TADI, P. **Busulfan**. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555986/#article18732.s3>. 2025

PERKINS, J. B. *et al.* Maximally tolerated busulfan systemic exposure in combination with fludarabine as conditioning before allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 1099– 1107, 2012. DOI: [10.1016/j.bbmt.2011.12.584](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.12.584)

SALMAN, B. *et al.* Therapeutic drug monitoring-guided dosing of busulfan differs from weight-based dosing in hematopoietic stem cell transplant patients. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 70–78, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.03.003>. 2025.

TEN BRINK, M. H. *et al.* Personalized busulfan and treosulfan conditioning for pediatric stem cell transplantation: the role of pharmacogenetics and pharmacokinetics. **Drug Discovery Today**, [s. l.], v. 19, n. 10, p. 1572–1586, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2014.04.005>.

WEIL, E. *et al.* Evaluation of the pharmacokinetics and efficacy of a busulfan test dose in adult patients undergoing myeloablative hematopoietic cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 952–957, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.02.020>.