

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia

LUNA CLARA FRANÇA DA SILVA

Perfil de Utilização de Imunossuppressores para Profilaxia de Doença Enxerto Versus Hospedeiro em Pacientes Submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Rio de Janeiro

2019

LUNA CLARA FRANÇA DA SILVA

Perfil de Utilização de Imunossupressores para Profilaxia de Doença Enxerto Versus Hospedeiro em Pacientes Submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia.

Orientadora: Me. Andrea Almeida Tofani
Coorientadora: Me. Carolina Lopes Martins

Rio de Janeiro

2019

S586p Silva, Luna Clara França.

Perfil de utilização de imunossupressores para profilaxia de doença de enxerto versus hospedeiro em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas / Luna Clara França da Silva. – Rio de Janeiro : INCA 2019.

33f.

Orientadora: Andrea Almeida Tofani.

Coorientadora: Carolina Lopes Martins.

Monografia (Residência Multiprofissional em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019.

1. Doença Enxerto-Hospedeiro. 2. Imunossupressores.
3. Transplante de Células Tronco Hematopoética – tratamento farmacológico. I. Tofani, Andrea Almeida. II. Martins, Carolina Lopes. III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

616.99419

LUNA CLARA FRANÇA DA SILVA

Perfil de Utilização de Imunossuppressores para Profilaxia de Doença Enxerto Versus Hospedeiro em Pacientes Submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Avaliado e Aprovado por:

Me. Andrea Almeida Tofani

Dr. Mario Jorge Sobreira da Silva

Dra. Vanessa Índio do Brasil da Costa

Data: 11/03/2019

Rio de Janeiro

2019

RESUMO

Introdução: Imunossuppressores apresentam alta toxicidade associada à estreita faixa terapêutica, devendo ter controle de níveis séricos. Assim, é necessário o estudo de utilização de medicamentos em clínicas que os utilizam, fornecendo uma visão geral de seu consumo e uso racional em uma dada população. **Objetivo:** Identificar o perfil de utilização de imunossuppressores para profilaxia de doença enxerto versus hospedeiro em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, em um centro de transplante de medula óssea. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal. Os imunossuppressores utilizados em 2017 foram classificados segundo um sistema de classificação internacional, seu consumo expresso em Dose Diária Definida e seus protocolos analisados segundo as Diretrizes para profilaxia de doença enxerto contra hospedeiro do Consenso da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea de 2015. **Resultados:** O regime de condicionamento mieloablativo foi o mais frequente (51,7%). O protocolo de imunossupressão mais prescrito foi ciclosporina com metotrexato (37,9%). Dos 29 pacientes elegíveis, 23 (79,3%) tiveram protocolos seguindo recomendações do consenso de 2015. Metotrexato, ciclosporina intravenosa e micofenolato foram responsáveis por 85,64% do consumo. **Conclusão:** Nesse trabalho, só foi possível identificar um perfil de uso de imunossuppressores e realizar comparações dentro da instituição devido à escassez de estudos de utilização desses medicamentos. Portanto, novos estudos devem ser realizados a fim de promover seu uso racional e elaborar políticas públicas com acesso a esses medicamentos.

Palavras-chave: Uso de Medicamentos; Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas, Imunossuppressores; Farmacoepidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Immunosuppressants have high toxicity associated with a narrow therapeutic range, and should have control of serum levels. Thus, it is necessary to study the use of drugs in clinics that use them, providing an overview of their consumption in a given population. **Objective:** Identify the profile of the use of Immunosuppressants for prophylaxis of graft versus host disease in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation in a bone marrow transplant center. **Methods:** It is a cross-sectional study. The immunosuppressants used in 2017 were classified according to an international classification system, their consumption expressed in Defined Daily Dose and their protocols analyzed according to the consensus of the Brazilian society of bone marrow transplantation of 2015. **Results:** The myeloablative conditioning regimen was the most frequent (51,7%). The most prescribed immunosuppressive protocol was cyclosporine with methotrexate (37.9%). Of the 29 eligible patients, 21 (79,3%) had protocols following 2015 consensus recommendations. Methotrexate, intravenous cyclosporine and mycophenolate were responsible for 85.64% of consumption. **Conclusion:** In this study, it was only possible identify a profile of Immunosuppressants use and to make comparisons within the institution due to the scarcity of studies of the use of these drugs. Therefore, new studies should be conducted to promote their rational use and to develop public policies with access to these drug.

Key words: Drug Utilization; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Immunosuppressive Agents; Pharmacoepidemiology.

RESUMEN

Introducción: Inmunosupresores presentan una alta toxicidad asociada a la estrecha banda terapéutica, debiendo tener control de niveles séricos y alta vigilancia en cuanto a toxicidad y efectividad. Así, es necesario el estudio de uso de medicamentos en clínicas que los utilizan, proporcionando una visión general de su consumo en una determinada población. **Objetivo:** Identificar el perfil de uso de Inmunosupresores para profilaxia de enfermedad injerto contra huésped en pacientes sometidos al trasplante de células madre hematopoyéticas en un centro de trasplante de médula ósea. **Métodos:** Se trata de un estudio transversal. Los Inmunosupresores utilizados en 2017 se clasificaron según un sistema de clasificación internacional, su consumo expresado en Dosis Diaria Definida y sus protocolos analizados según el consenso de la sociedad brasileña de trasplante de médula ósea de 2015. **Resultados:** El régimen de condicionamiento mieloablativo fue el más frecuente (51,7%). El protocolo de inmunosupresión más prescrito fue ciclosporina con metotrexato (37,9%). De 29 pacientes elegibles, 23 (79,3%) tuvieron protocolos siguiendo recomendaciones del consenso de 2015. Metotrexato, ciclosporina intravenosa y micofenolato fueron responsables del 85,64% del consumo. **Conclusión:** En este trabajo, sólo fue posible identificar un perfil de uso de Inmunosupresores y realizar comparaciones dentro de la institución debido a la escasez de estudios de utilización de esos medicamentos. Por lo tanto, nuevos estudios deben ser realizados a fin de promover su uso racional y elaborar políticas públicas con acceso a esos medicamentos.

Palabras clave: Utilización de Medicamentos; Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas; Inmunosupresores; Farmacoepidemiología.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	MÉTODOS	11
3	RESULTADOS.....	14
4	DISCUSSÃO	17
5	CONCLUSÃO	22
	REFERÊNCIAS	23
	Apêndice.....	29

Perfil de Utilização de Imunossupressores para Profilaxia de Doença Enxerto Versus Hospedeiro em Pacientes Submetidos ao Transplante de Células-Tronco

Hematopoiéticas

Utilization Profile of Immunosuppressants for Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Patients Submitted Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Perfil de Uso de Imunossupressores para Profilaxia de Doença Enxerto Versus Hospedeiro em Pacientes Submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Luna Clara França da Silva¹; Carolina Lopes Martins²; Andrea Almeida Tofani³

CONTRIBUIÇÕES

Luna Clara França da Silva trabalhou na concepção e planejamento do estudo, coleta de dados e redação final. Andrea Almeida Tofani e Carolina Lopes Martins trabalharam na concepção e planejamento do estudo e na revisão crítica do manuscrito.

Declaração de conflito de interesses: Nada a declarar.

¹ Farmacêutica. Residente Multiprofissional em Oncologia. Serviço de Farmácia. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* lunaclara.fs@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-9285-2109>

² Farmacêutica. Mestre pelo programa de Farmacologia e Química Medicinal - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Serviço de Farmácia. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* carolinamartins0104@hotmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-3236-0732>

³ Farmacêutica. Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Serviço de Farmácia. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* atofani@inca.gov.br. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-7145>

Endereço para correspondência: Luna Clara França da Silva. Rua Pedro José Alves, 405 - Flamengo. Maricá (RJ), Brasil. CEP 24903795. *E-mail:* lunaclara.fs@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) ou Transplante de Medula Óssea (TMO) é um tratamento realizado em pacientes com doenças hematológicas malignas e benignas, imunodeficiências, erros inatos de metabolismo, alguns tumores sólidos, além de doenças autoimunes^{1,2}.

O TCTH apresenta taxas de morbidade e mortalidade significativas: é uma modalidade de tratamento de alto custo e envolve um tratamento farmacológico complexo³. Muitos dos protocolos de condicionamento são mieloablativos, ou seja, são regimes com doses elevadas de quimioterapia e por isso mielotóxicas. Em caso de pacientes com alto risco de mortalidade relacionado ao transplante, pacientes idosos, com graves comorbidades ou receptores de segundo transplante, esse tipo de condicionamento pode não ser essencial para o controle da doença⁴. Devido a isso, foram desenvolvidos regimes de condicionamento não mieloablativos e de intensidade reduzida, também chamado de RIC (sigla em inglês: *reduced intensity conditioning*) com graus variáveis de efeitos mielossupressores para reduzir as células malignas e com menos toxicidades hematológicas^{4,5}.

Após o transplante, devido à intensa imunossupressão ocasionada pelos quimioterápicos antineoplásicos na fase de condicionamento, o paciente apresenta aplasia medular onde ocorre deficiência imune importante que o torna vulnerável às infecções bacterianas, fúngicas, virais e parasitárias, necessitando utilizar inúmeros antimicrobianos⁶.

Além das complicações infecciosas, os pacientes estão sujeitos a complicações não infecciosas, tais como doença veno-oclusiva hepática (DVOH), mucosite, lesão pulmonar, doença enxerto versus hospedeiro (DECH), entre outras. No entanto, a mais grave e potencialmente fatal em transplante alogênico é a DECH, caracterizada como uma síndrome

sistêmica que ocorre em pacientes que recebem linfócitos imunocompetentes. Nesse quadro clínico, ocorre uma reação imunológica entre o tecido do hospedeiro e os linfócitos T transplantados⁷.

Aproximadamente 50% dos pacientes que realizam transplante alogênico podem apresentar DECH, apesar da profilaxia com imunossupressores. A mortalidade pode atingir 20% e a doença pode ter vários graus de gravidade⁸. Mesmo após longos períodos após o transplante, 60 a 80% dos pacientes submetidos ao TCTH apresentam algum grau de atividade da doença e indicação de utilização de agentes imunossupressores⁹. A diferença de sexo entre o doador e o receptor, idade do paciente, regime de condicionamento, protocolo de profilaxia utilizado, fonte das células progenitoras, comorbidades pré TCTH e compatibilidade HLA (sigla em inglês: *Human leukocyte antigen*) são alguns fatores de risco para a DECH^{9,10}.

Na profilaxia da DECH, o paciente é submetido a um protocolo clínico com imunossupressores com a finalidade de controlar a ação das células T residuais provenientes do sangue do doador evitando a rejeição. Na década de 1980, foi estabelecida uma combinação padrão de imunossupressores para a profilaxia de DECH, na qual utilizavam inibidor de calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina) em combinação com metotrexato¹¹. Outras combinações como sirolimo com tacrolimo, ciclosporina ou tacrolimo com micofenolato também são utilizadas e dependem do regime de condicionamento (mieloablativo, RIC ou não mieloablativo) e do tipo de TCTH⁹.

Por serem de alta toxicidade associado à estreita faixa terapêutica, esses medicamentos devem ter controle de nível sérico e alta vigilância quanto à toxicidade e efetividade. Além disso, apresentam inúmeras interações medicamentosas, levando a um

aumento ou diminuição dos níveis séricos, podendo ocorrer toxicidade ou falha terapêutica. Portanto, devem ser frequentemente monitorados e ajustados apropriadamente, principalmente em se tratando de paciente em TCTH que utilizam esquemas terapêuticos complexos com um grande número de medicamentos^{12,13}.

Dessa forma, se faz necessário em um ambiente hospitalar, o estudo de utilização de medicamentos (EUM) em clínicas que usam imunossupressores de forma profilática e terapêutica. Os EUM fornecem uma visão geral do uso de medicamentos em uma dada população, além de esclarecer métodos, objetivos e finalidades¹⁴. São úteis para a assistência farmacêutica e regulação sanitária, pois permitem identificar os grupos populacionais vulneráveis ao uso irracional e as classes terapêuticas empregadas de modo inadequado^{15,16}. São utilizados para comparar medicamentos e tratamentos, trazendo um menor custo para a instituição além de um melhor retorno ao paciente¹⁷.

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo identificar o perfil de utilização de medicamentos imunossupressores para profilaxia de DECH em pacientes submetidos ao TCTH em um centro de referência brasileiro.

2 MÉTODOS

O trabalho trata-se de um estudo transversal, realizado em um centro de transplante de medula óssea brasileiro. Para execução do estudo, foram utilizados dados de sistemas eletrônicos da instituição, que contém as prescrições médicas e prontuários de pacientes internados para realização de TCTH alogênicos (aparentado, não aparentado e haploidênticos), no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2017. Foram excluídos pacientes com idade menor ou igual a 18 anos.

Para análise das variáveis sociodemográficas, as variáveis utilizadas foram: sexo, idade, religião, escolaridade, estado civil e etnia. Para análise das variáveis clínicas dos pacientes, utilizamos as doenças de base que foram classificadas segundo a classificação internacional de doenças (CID). Para análise das variáveis que envolveram a escolha da profilaxia para DECH, utilizou-se a doença base que originou o transplante, tipo de transplante, fonte do transplante e regime de condicionamento. Para avaliação da conformidade do uso de protocolos de imunossupressão utilizou-se como base as recomendações padrão atuais para profilaxia de DECH do Consenso da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) de 2015 descrito a seguir⁹:

- *Transplantes alogênicos aparentados e com condicionamentos mieloablativos*: associação de um inibidor de calcineurina (CSA ou TCL) iniciado no dia (D) anterior ao TCTH (D-1) mais MTX (D+1, D+3, D+6 e D+11).
- *Transplantes alogênicos aparentados e com condicionamentos RIC ou não mieloablativos*: MMF a partir do D+1 e CSA ou TCL iniciado no D-1¹².

- *Transplantes não aparentados mieloablativos, RIC ou não mieloablativos*: o ATG demonstra redução da DECHc e melhora da qualidade de vida, portanto, podem ser incluídos nesses regimes e é administrado antes do TCTH²⁶.
- *Transplantes haploidênticos mieloablativos, RIC ou não mieloablativos*: a profilaxia padrão é a mesma dos aparentados RIC e não mieloablativos (CSA/TCL + MMF), porém, iniciados do D+5 e com adição de ciclofosfamida em altas doses após a infusão do enxerto (D3 e D4).

Os imunossuppressores padronizados e utilizados no estudo foram aqueles prescritos para profilaxia de DECH e foram classificados segundo o sistema internacional de classificação de medicamentos *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC, sigla em inglês), criado pelo *Norwegian Medicinal Depot* (NMD, sigla em inglês), na qual organiza os medicamentos disponíveis de forma clara e divididos em grupos, e seu consumo foi expresso em dose diária definida (DDD/100 leitos/dia). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a DDD é a dose média de manutenção assumida por dia para um medicamento usado para sua principal indicação em adultos de 70Kg^{17,18}. A fórmula utilizada está descrita a seguir¹⁹:

$$\text{DDD}/100 \text{ leitos/dia} = [(\text{quantidade de medicamentos consumidos em g}) / (\text{DDD estabelecida para o medicamento (OMS)} \times \text{período de observação em dias} \times \text{n}^\circ \text{ de leitos disponíveis} \times \text{taxa de ocupação})] \times 100$$

Para o cálculo da DDD, os dados do consumo em gramas de imunossuppressores padronizados foram retirados de prescrições eletrônicas. O total de pacientes-dias foi obtido do sistema eletrônico de registro de internações. De acordo com a metodologia ATC/DDD

recomendada pelo Grupo de Estudos de Utilização de Medicamentos da OMS (WHO Drug Utilization Research Group), os registros de consumo de medicamentos podem ser utilizados como fonte de dados para esses estudos. A DDD de cada medicamento estabelecida pela OMS encontra-se listada no Quadro 1. As informações sobre taxa de ocupação foram obtidas do registro de internação da instituição.

Foi realizada a análise das variáveis categóricas e dicotômicas através de estatísticas descritivas e frequências relativas e absolutas realizadas no software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 22).

O presente estudo foi iniciado somente após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o número CAAE 90590418.8.0000.5274.

3 RESULTADOS

Durante o ano de 2017, foram internados 211 pacientes na instituição, destes, 43 (20,4%) internaram para realização de TCTH alogênicos e após o critério de exclusão (≤ 18 anos), 29 (13,7%) pacientes foram elegíveis para o estudo. Os demais pacientes internaram para TCTH autólogo, para doação de medula óssea e por intercorrências relacionadas ao TCTH.

Conforme Tabela 1, as maiores prevalências dos pacientes incluídos foram sexo masculino (62,1%), pacientes com idade entre 19 e 29 anos (41,4%), brancos (65,5%), com ensino fundamental incompleto (24,1%), solteiros (51,7%) e católicos (48,3%).

Da amostra avaliada de pacientes, o diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) foi o mais prevalente e teve um total de 13 pacientes (44,8%), seguida de anemia aplásica idiopática com 7 (24,1%). O tipo de TCTH mais realizado foi o alogênico aparentado com 12 pacientes (41,4%), seguidos de 11 (37,9%) alogênicos não aparentados e 6 (20,7%) haploidênticos. Dos 29 pacientes, apenas 1 fez a coleta das células-tronco hematopoiéticas (CTH) a partir do sangue periférico (3,4%). Os demais foram provenientes da medula óssea 28 (96,6%). O regime de condicionamento mieloablativo foi o mais frequente e foi realizado em um total de 15 pacientes (51,7%). Todos os pacientes realizaram protocolo de profilaxia para DECH com no mínimo 2 imunossupressores: o mais prescrito foi a combinação de ciclosporina com metotrexato, realizado em 11 pacientes (37,9%) (Tabela 2).

Os protocolos de imunossupressão utilizados variaram de acordo como regime de condicionamento, tipo de TCTH e compatibilidade do transplante. A Tabela 3 descreve os pacientes de acordo com o tipo de TCTH/regime de condicionamento e protocolo de

imunossupressão. Do total de pacientes elegíveis, 23 (79,3%) tiveram em seus protocolos de imunossupressão, as recomendações padrão descritas no Consenso SBTMO 2015.

Todos os pacientes submetidos ao TCTH alogênicos aparentados com regime de condicionamento mieloablativo e RIC (11 pacientes) utilizaram a associação de ciclosporina (CSA) com metotrexato (MTX) como profilaxia de DECH, sendo que os únicos 2 que fizeram o regime RIC, apresentaram-se diferentes das recomendações do Consenso da SBTMO que sugere o protocolo com CSA/TCL + MMF. Apenas 1 paciente fez transplante alogênico aparentado não mieloablativo e utilizou a associação de CSA com micofenolato (MMF) e ciclofosfamida pós transplante (CY-pós). As recomendações padrão do Consenso SBTMO 2015, sugerem apenas a associação de CSA/TCL + MMF.

Pacientes que realizaram TCTH não aparentado com regime de condicionamento mieloablativos, utilizaram em sua maioria (5 pacientes - 83,3%), a associação de CSA com MTX e imunoglobulina antitimócitos (ATG). No entanto, 1 (16,7%) paciente substituiu CSA por tacrolimo (TCL) nesse mesmo protocolo. Já com relação aos 3 pacientes não aparentados de condicionamento não mieloablativo, 2 utilizaram TCL + MMF e CY-pós (66,7%) e 1 CSA + MMF + CY-pós (33,7%), diferentes das diretrizes padrão para o tratamento da DECH segundo Consenso SBTMO 2015, na qual é sugerido CSA/TCL + MTX + ATG. O condicionamento RIC para os alogênicos não aparentados teve como protocolo de profilaxia para DECH a associação de CSA + MTX + ATG em seus 2 pacientes.

Três pacientes que realizaram TCTH haploidênticos não mieloablativo utilizaram CSA + MMF + CY-pós (75%). No entanto, 1 (25,0%) substituiu CSA por TCL nesse mesmo protocolo. Apenas 2 haploidênticos tiveram o regime RIC e todos utilizaram TCL + MMF + CY-pós.

Dos 29 pacientes, 4 pacientes (13,8%) tiveram por um período curto de tempo, a substituição da CSA por TCL (inibidores de calcineurina).

O estudo quantitativo da utilização de imunossupressores foi baseado na comparação das DDD desses medicamentos ao longo do ano de 2017. A figura 1 mostra a variação do consumo mensal, expressa em DDD/100 leitos-dia no período estudado. O MTX, CSA Intravenoso (IV) e MMF foram responsáveis por 85,6% do consumo dos imunossupressores selecionados, sendo que o MTX foi o de maior DDD (45,9 DDD/100 leitos-dia) ao longo do ano. É possível observar oscilações durante o ano e picos de consumo nos meses de junho e outubro para esses medicamentos, acompanhando os meses com maior número de pacientes transplantados: 4 pacientes em junho e 4 pacientes em outubro. Em outros meses, o número de TCTH oscilou entre 1 e 3 pacientes.

Em junho, 30,4% dos pacientes internados fizeram uso de MTX (30,4 DDD/100 leitos-dia), enquanto 13,7% dos pacientes fizeram uso de CSA IV (13,7 DDD/100 leitos-dia) e 8,4% fizeram dose padrão de MMF (8,5 DDD/leitos-dia). Em outubro, 27,6%, 20,3% e 5,6% dos pacientes fizeram uso de dose padrão de MTX, CSA IV e MMF, respectivamente. O ATG teve seu maior consumo no mês de maio (2,3 DDD/100 leitos-dia). Com relação ao tacrolimo VO, não foi observado consumo de janeiro a abril, assim como em agosto a dezembro; tendo seu maior consumo em julho (4,6 DDD/100 leitos-dia), já o tacrolimo IV teve aumento de consumo de janeiro a junho e uma queda em julho e não houve consumo de agosto a dezembro.

Não foi possível realizar o cálculo da DDD para a ciclofosfamida, pois esta não apresenta DDD estabelecida pela ATC/DDD Index 2019/WHO.

4 DISCUSSÃO

Este é um estudo pioneiro deste centro de referência em oncologia na qual aborda o perfil de utilização de imunossuppressores em pacientes que realizaram TCTH.

O perfil epidemiológico encontrado neste trabalho apresenta resultados semelhantes a outros estudos^{20,21} tais como o estudo realizado por Abreu e colaboradores, onde a prevalência da população que realizou TCTH alogênico foi de pacientes do sexo masculino (59%), católicos (38,5%), com ensino fundamental (33,3%), média de idade de 31,3 anos e solteiros (53,8%). Nos resultados do presente estudo com relação a raça, no entanto, prevaleceu a população branca (65,5%), semelhante ao estudo de Castro Junior²¹.

LMA foi a doença maligna hematológica de maior número de TCTH alogênicos, o que coincide com resultados apontados na literatura^{3,20}. Apenas 1 paciente fez TCTH com coleta de sangue periférico e apresentava LMA como doença base, os demais utilizaram medula óssea. Apesar de ter menos incidência de recaída e a “pega” (recuperação da MO) mais rápida com a coleta de sangue periférico, esta pode ocasionar maior frequência de DECH crônica e maior mortalidade tardia. As CTH do sangue periférico têm maiores tendências de serem usadas em doenças malignas mais avançadas^{22,23}.

Quanto aos tipos de TCTH há um equilíbrio entre os aparentados e não aparentados e a maioria dos condicionamentos são mieloablativos, isso justifica a prevalência do uso de CSA/TCL + MTX, que é utilizado em pacientes que realizam transplantes aparentados e não aparentados com regime mieloablativos⁹.

Em muitos centros de TCTH, utilizam-se o protocolo padrão para profilaxia de DECH em transplantes aparentados e não aparentados, que consiste em MTX associado com inibidores de calcineorina (CSA ou TCL)^{9,24,25}. Neste estudo, dos 23 pacientes que realizaram

TCTH aparentado e não aparentado, 18 (78,2%), continham em seu protocolo de imunossupressão, o padrão CSA/TCL + MTX acrescidos ou não de ATG. Esse tipo de profilaxia baseada nos inibidores de calcineurina (CSA e TCL) está relacionado com 25% a 40% do surgimento de DECH aguda e 40% a 60% de DECH crônica, o que sugere um bom controle da DECH²⁶. Alguns estudos mostram que a combinação de CSA + MMF tem o intuito de reduzir as toxicidades relacionadas ao uso do MTX em pacientes que realizam condicionamentos RIC e não mieloablativo, principalmente em função de comorbidades^{24,27,28,29}.

Ainda sobre os resultados do estudo, verificou-se que 3 pacientes alogênicos não aparentados e 1 alogênico aparentado ambos de condicionamento não mieloablativo utilizaram a plataforma HAPLO de imunossupressão: TCL/CSA + MMF + CY-pós, sendo essa diferente do proposto pelas recomendações padrão para a profilaxia de DECH segundo Consenso da SBTMO 2015. Apesar do protocolo CSA + MTX funcionar bem para TCTH alogênicos aparentados e não aparentados, nos haploidênticos ele está associado com uma incidência maior de DECH, mesmo com a adição de ATG. Devido a isso, houve a necessidade de se desenvolver novos mecanismos de imunossupressão, como por exemplo, a adição de CY-pós em doses altas no D+3 e D+4. Essa estratégia foi bem sucedida em TCTH haploidênticos, o que levou aos estudos em TCTH aparentados e não aparentados^{26,30}. Outros estudos sugerem a combinação de TCL + MMF + CY-pós com resultados semelhantes para TCTH haploidênticos e TCTH alogênicos aparentados e não aparentados^{26,31,32,33}.

Esse é um estudo descritivo de utilização de medicamentos que teve como objetivo identificar o perfil do uso de imunossupressores para a profilaxia de DECH, também de forma quantitativa. Para avaliar e mensurar o consumo de medicamentos em hospitais pode-se usar

vários tipos de medidas e a mais utilizada é a DDD preconizada pela OMS. Ela mostra aproximadamente, a proporção de uma população que recebe todos os dias um tratamento farmacológico padrão e permite que os grupos de medicamentos sejam padronizados e seu uso seja comparado entre países, regiões, locais de atenção à saúde e até mesmo dentro de uma determinada instituição^{18,34}.

Os resultados obtidos no cálculo da DDD estão relacionados com o tipo de TCTH e o condicionamento realizado. As curvas de CSA IV, MTX e ATG foram semelhantes no estudo, essa tendência é devido ao fato de que pacientes que realizam TCTH alogênico aparentado mieloablativo podem utilizar CSA + MTX e os não aparentados CSA + MTX + ATG³⁵, portanto seus consumos podem oscilar de maneira semelhante pois são usados em associação.

De janeiro a março, houve apenas 4 TCTH alogênicos, onde 2 foram haploidênticos e que geralmente não é consenso o uso da associação padrão de CSA IV + MTX, por isso houve uma baixa da DDD desses medicamentos nesse período.

Em abril, ocorreu apenas 1 TCTH não aparentado cujo o protocolo de imunossupressão incluía TCL + MTX. Nesse período até meados de maio, houve desabastecimento de CSA IV, tendo sido substituída por TCLIV.

Entre os meses de maio e julho, o número de TCTH alogênicos aparentados, não aparentados e haploidênticos totalizou 9 e verificou-se a maior utilização da associação padrão de inibidor de calcineurina (CSA/TCL) e MTX.

Em agosto e setembro, houve apenas 2 TCTH não aparentados e de outubro a dezembro, o número de TCTH alogênicos aparentados e não aparentados aumentaram para

9, justificando assim o aumento das DDD de CSA e MTX na qual ocorreram picos no mês de outubro.

A DDD para MMF, que é usado nos TCTH aparentados com regimes não mieloablativo e RIC e nos haploidênticos, acompanhou os aumentos de DDD nos meses de junho e outubro em função do aumento do número de TCTH e teve um aumento crescente de outubro a dezembro devido aos TCTH haploidênticos realizados nesse período.

A DDD da ciclosporina e tacrolimo VO aumenta no final do ano. Isso é em razão da interrupção do medicamento parenteral passando para a formulação oral.

Cabe ressaltar que em regimes de condicionamento mieloablativos, o paciente tem altas chances de desenvolver mucosite oral³⁶, devido a isso, quando o paciente é internado, são utilizados medicamentos por via intravenosa. A CSA VO, por exemplo, só é administrada aproximadamente 1 mês após o transplante, normalmente próximo a data da alta, pois o paciente já se recuperou da mucosite e consegue deglutir normalmente⁹. Isso pode justificar o fato da CSA VO não ter sido consumida no mês de janeiro e seu aumento em fevereiro.

A DDD para o medicamento ATG apresenta algumas pequenas variações ao longo dos meses. Em alguns casos, ele foi substituído pela CY-pós em TCTH não aparentados, o que pode justificar uma baixa na DDD.

A escassez de estudos que falam de DDD de imunossupressores em TCTH foi uma justificativa para a realização do trabalho, a fim de preencher lacunas de conhecimento e contribuir para a literatura. No estudo de Garner, Tett e Stazz (2016), a equipe de farmácia de uma universidade australiana realizou um estudo com alguns imunossupressores utilizando a DDD³⁷.

Uma limitação foi o pequeno número da população estudada ($n = 29$), além da delimitação de não ter sido possível calcular a DDD para a ciclofosfamida, utilizada como imunossupressão após o transplante, uma vez que não temos referência da DDD estabelecida para esse medicamento pela ATC/DDD Index 2019/WHO.

Novas medidas como a “Dias de Terapia” (*Days of therapy* - DOT) vêm sendo adotadas para o aprimoramento das análises em algumas classes de medicamentos, como por exemplo, os antimicrobianos. Essa ferramenta pode ser bastante útil para o monitoramento e a análise dos mesmos, que em alguns aspectos, mostra-se melhor e com maior relevância que a DDD³⁸. A DDD de fato é arbitrária e não leva em consideração a faixa de doses por paciente, já que a mesma determina uma dose em gramas, independentemente do peso. A DOT/1000 pacientes-dia não subestima ou superestima o uso do medicamento, ela descreve o uso real por unidade de tempo, e devido a isso, muitos autores acreditam que esta medida é mais apropriada³⁹.

Outra limitação do estudo é o fato de que as doses padrões de imunossupressores, assim como doses de medicamentos para pediatria, são calculadas por peso do paciente. Além disso, o período de uso de imunossupressores para a profilaxia de DECH varia com o tipo de TCTH e pode chegar a 180 dias⁹, o que sugere que a DOT poderia ser uma melhor opção de medida nesta análise. Nesse estudo transversal apenas avaliamos o consumo dos imunossupressores enquanto os pacientes que realizaram TCTH alogênicos estiveram internados.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo aborda o perfil epidemiológico e de utilização de imunossupressores em uma instituição oncológica, sua realização justifica-se em função de haverem poucos EUM relacionados ao tema, contribuindo assim para o enriquecimento da literatura. O uso adequado de imunossupressores na profilaxia da ocorrência de DECH aguda e crônica está diretamente ligado ao sucesso do transplante e diminuição da mortalidade desses pacientes. Imunossupressores são medicamentos que necessitam ter seus níveis séricos monitorados, já que pacientes transplantados são, geralmente, polimedicados e estão mais susceptíveis às interações medicamentosas com os mesmos. Os EUM permitem avaliação das tendências de uso do medicamento, verificação de seu uso racional e a comparação de dados de medicamentos, interna e externamente aos locais de estudo. Neste estudo, todos os pacientes fizeram associação de no mínimo 2 imunossupressores e a grande maioria seguiu as Recomendações Padrão Nacional. No entanto, em relação à análise quantitativa dos imunossupressores, só foi possível identificar o perfil de consumo dos mesmos e realizar comparações somente dentro da instituição. A DDD como medida de análise apresenta uma escassez de estudos qualitativos e quantitativos com métodos para EUM imunossupressores em TCTH. Os resultados obtidos sugerem novos estudos para a escolha do melhor método de análise de consumo desses medicamentos, de maneira a garantir seu uso racional e oferecer resultados que contribuam para a elaboração de políticas públicas com acesso a esses medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Zago MA, Falcão R, Covas DT, Pasquini R. Fundamentos e Biologia do Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas. In Tratado de hematologia. 1a. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2012; 711-729.
2. Vigorito AC, De Souza AC. Transplante de células-tronco hematopoiéticas e a regeneração da hematopoese. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31(4): 280-284.
3. Gratwohl A, et al. Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. JAMA. 2010; 303(16): 1617-24.
4. Martino R, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicentre study. British journal of haematology. 2001; 115(3): 653-659.
5. Nakamura R, Forman SJ. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation: considerations for evidence-based GVHD prophylaxis. Expert Review of Hematology. 2014; 7(3): 407-421.
6. Riul S, Aguillar OM. Contribuição à organização de serviços de transplante de medula óssea e a atuação do enfermeiro. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 1997; 5(1): 49-57.
7. Silva MM, Bouzas LFS, Filgueira AL. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2005; 80(1): 69-80.
8. Molldrem JJ, et al. Overexpressed differentiation antigens as targets of graft vs host leukemia reactions. Curr Opin Hematol. 2002; 9: 503-508.

9. Moreira MCR, Vigorito AC, Tavares RCBS, Silva MM, Colturato VAR, Azevedo WM. Diretrizes para o diagnóstico, profilaxia e tratamento de doença do enxerto contra hospedeiro aguda. 2015; 64. Acesso em 05 de dezembro de 2018. Disponível em: <http://www.sbtmo.org.br/aula.php?id=22>
10. Dezern AE, Luznik L, Fuchs EJ, Jones RJ, Brodsk, RA. Post-transplantation cyclophosphamide for GVHD prophylaxis in severe aplastic anemia. *Bone marrow transplantation*. 2011; 46(7): 1012-1013.
11. Cutler C, et al. Tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2014; 124(8): 1372–1377.
12. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E, Campbell B, Soiffer R. Important Drug Interactions in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: What Every Physician Should Know. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012; 18(7): 989–1006.
13. Corrêa PM, et al. Immunosuppressive serum levels in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: pharmaceutical care contribution. *Pharmacy Practice*. 2016; 14(2): 683.
14. Oliveira EA. Estudo da utilização de medicamentos em pacientes hipertensos e diabéticos: Uma abordagem farmacoepidemiológica. *Infarma*. 2004; 16(1–2): 73–7.
15. Rozenfeld S, Valente J. Estudos de utilização de medicamentos: considerações técnicas sobre coleta e análise de dados. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2004; 13(2): 115–23.

16. Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. (Orgs.). Farmácia Clínica e Atenção farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
17. Melo DO, Ribeiro E, Storpirtis S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006; 42(4): 475–85.
18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2019. Oslo: World Health Organization, 2018. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 26 de dezembro de 2018.
19. Onzi PS, Hoffman SP. Avaliação do consumo de antimicrobianos injetáveis de um hospital privado no ano de 2009. *Bras. Farm*. 2011; 2(2): 20-25.
20. Abreu MHNG, Oliveira IR, Resende RG, Cardoso, NMM, Correia-Silva JDF, Gomez RS. Análise sociodemográfica e clínica de pacientes submetidos ao transplante alogênico de células-troncos hematopoiéticas. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*. 2012; 12(3): 345-350.
21. Castro Júnior CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. *J Pediatria*. 2003; 79(5): 413-22.
22. Pasquini R, Coutinho E. Fundamentos e biologia do transplante de células-tronco hematopoiéticas. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Tratado de hematologia*. 2013; São Paulo: Atheneu, 711-29.
23. Holtick U, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; (4).

24. Ruutu T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2012; 47, 1459-146.
25. Nash RA, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*. 2000; 96(6): 2062-8.
26. Moiseev IS, et al. Risk-adapted GVHD prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in adults after related, unrelated, and haploidentical transplantations. *European journal of haematology*. 2018; 100(5): 395-402.
27. Piñana JL et al. MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis after reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45(9): 1449-56.
28. Perkins J et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(7): 937-947.
29. Weber T, Niestadtkötter J, Wienke A, Müller-Tidow C, Müller LP. Enteric-coated mycophenolate sodium containing Gv HD prophylaxis reduces Gv HD rate after allogeneic HSCT. *European journal of haematology*. 2016;97(3): 232-238.
30. Ringdén O. GVHD prophylaxis made safe, easy, and inexpensive. *Blood*. 2014; 124(25): 3672-3673.
31. Luznik L et al. HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Post

- transplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(6): 641–650.
32. Luznik L et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*. 2010; 115(16): 3224-3230.
33. Luzni, L, Jalla S, Engstrom LW, Iannone R, Fuchs EJ. Durable engraftment of major histocompatibility complex–incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and post transplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2001; 98(12): 3456-64.
34. Castro CGSO. Estudos de Utilização de Medicamentos: noções básicas. Editora FIOCRUZ; 2000. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/zq6vb>
35. Ruutu T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone marrow transplantation*. 2014; 49(2): 168-173.
36. Cutler C, et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate-and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005; 11(5): 383-388.
37. Gardiner KM, Tett SE, Staats CE. Multinational Evaluation of Mycophenolic Acid, Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus, and Everolimus Utilization. *Ann Transplant*. 2016; 21: 1-11
38. Agência Nacional de Vigilância sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>

39. Guillot J, Lebel D, Roy H, Ovetchkine P, Bussières JF. Usefulness of defined daily dose and days of therapy in pediatrics and obstetrics-gynecology: a comparative analysis of antifungal drugs (2000–2001, 2005–2006, and 2010–2011). *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 19(3): 196-201.

APÊNDICE

Quadro 1. Valores de DDD estabelecidos para os imunossupressores pela OMS

Código ATC	Imunossupressor	DDD	Unidade de medida	Via de administração
L04AD01	Ciclosporina	0,25	g	VO e IV
L04AA4	ATG	0,1	g	IV
L04AA06	Micofenolato Mofetil	2	g	VO e IV
L04AD02	Tacrolimo	5	mg	VO e IV
L04AX03	Metotrexato	2,5	mg	VO e IV
L01AA01	Ciclofosfamida	NE	-	-

Legenda: VO = Via Oral; IV = Via intravenosa; ATG = Imunoglobulina antitimócitos (coelho); NE = Não Existe

Fonte: **ATC/DDD Index 2019/ WHO**

Tabela 1: Perfil sociodemográficas do paciente que realizaram TCTH alogênicos - 2017

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	18	62,1
Feminino	11	37,9
Idade (anos)		
19 – 29	12	41,4
30 – 49	10	34,5
50 – 60	7	24,1
Raça		
Branco	19	65,5
Pardo	6	20,7
Negro	3	10,3
Não informado	1	3,4
Escolaridade		
Ensino Fundamental Incompleto	7	24,1
Ensino Fundamental Completo	6	20,7
Ensino Médio Completo	6	20,7
Ensino Médio Incompleto	4	13,8
Ensino Superior Completo	4	13,8
Ensino Superior Incompleto	1	3,4
Analfabeto	1	3,4
Estado civil		
Solteiro	15	51,7
Casado	13	44,8
Divorciado	1	3,4
Religião		
Católico	14	48,3
Evangélico	13	44,8
Cristão	1	3,4
Sem religião	1	3,4

Tabela 2. Características Clínicas e Terapêuticas dos pacientes (n=29)

Variáveis	n	%
Doença Base		
C 92.0 Leucemia mielóide aguda (LMA)	13	44,8
D 61.3 Anemia aplástica idiopática	7	24,1
D 46.2 Anemia refratária com excesso de blastos	3	10,3
C 91.0 Leucemia linfóide aguda (LLA)	3	10,3
D 46.3 Anemia refratária com excesso de blastos com transformação	1	3,4
D 61.0 Anemia aplástica constitucional	1	3,4
C 94.5 Mielofibrose aguda	1	3,4
Tipo de Transplante		
Alogênico aparentado	12	41,4
Alogênico não aparentado	11	37,9
Haploidêntico	6	20,7
Fonte do Transplante		
Medula Óssea	28	96,6
Sangue Periférico	1	3,4
Regime de Condicionamento		
Mieloablativo	15	51,7
RIC	6	20,7
Não mieloablativo	8	27,6
Protocolo de Imunossupressão		
CSA + MTX	11	37,9
CSA + MTX + ATG*	7	24,1
CSA + MMF + CY-pós	5	17,2
TCL + MMF + CY-pós	5	17,2
TCL+ MTX + ATG*	1	3,4

Legenda: n = número de casos; RIC = Regime de intensidade reduzida (sigla em inglês: reduced intensity conditioning); CSA = Ciclosporina; MTX = Metotrexato; ATG = Imunoglobulina antitímocitos; MMF = Micofenolato; CY-pós = Ciclofosfamida pós-transplante; TCL = Tacrolimo; * na fase de condicionamento

Tabela 3. Distribuição de pacientes de acordo com o Tipo de TCTH, Regime de Condicionamento e Protocolo de Imunossupressão

Tipo de TCTH/Regime de condicionamento	Protocolo de Imunossupressão N					Total
	CSA + MTX	TCL + MMF + CY-pós	TCL+ MTX + ATG	CSA + MMF + CY-pós	CSA + MTX + ATG	
Alogênico aparentado mieloablativo	9	-	-	-	-	9
Alogênico aparentado não mieloablativo	-	-	-	1	-	1
Alogênico aparentado RIC	2	-	-	-	-	2
Alogênico não aparentado mieloablativo	-	-	1	-	5	6
Alogênico não aparentado não mieloablativo	-	2	-	1	-	3
Alogênico não aparentado RIC	-	-	-	-	2	2
Haploidêntico não mieloablativo	-	1	-	3	-	4
Haploidêntico RIC	-	2	-	-	-	2

Legenda: TCTH = Transplante de células-tronco hematopoiéticas; n = número de casos; CSA = Ciclosporina; MTX = Metotrexato; TCL = Tacrolimo; MMF = Micofenolato; CY-pós = Ciclofosfamida pós-transplante; ATG = Imunoglobulina antitimócitos; RIC = Condicionamento de intensidade reduzida (sigla em inglês: reduced intensity conditioning).

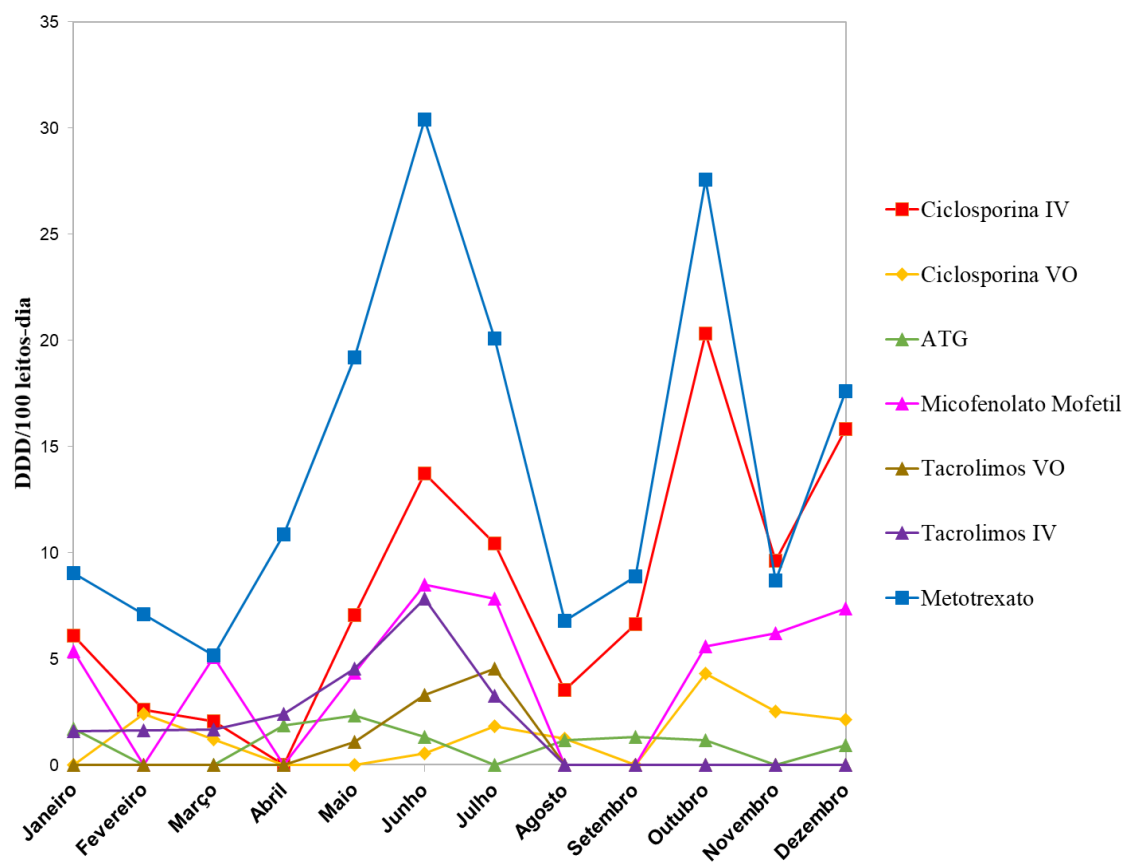


Figura 1. Variação do consumo mensal dos imunossupressores, expresso em DDD por 100 leitos-dia em 2017.

Legenda: IV = intravenoso; VO = via oral; ATG = imunoglobulina antitimócitos