

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM HEMOTERAPIA E
BIOTECNOLOGIA

VIRGÍLIO DA COSTA FARNESE

**Mobilização de células progenitoras hematopoéticas com citarabina em dose
intermediária**

Ribeirão Preto

2023

VIRGÍLIO DA COSTA FARNESE

Mobilização de células progenitoras hematopoéticas com citarabina em dose intermediária

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de mestre no programa de Mestrado Profissional em Hemoterapia e Biotecnologia

Orientador: Dr. Renato Luiz Guerino Cunha

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Farnese, V. C.

Mobilização de células progenitoras hematopoéticas com citarabina em dose intermediária. Ribeirão Preto, 2023.

56 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Hemoterapia

Orientador: Cunha, Renato Luiz Guerino.

1. Mobilização. 2. Células progenitoras hematopoéticas. 3. Citarabina. 4. Transplante de medula óssea.

Nome: Farnese, V. C.

Título: Mobilização de células progenitoras hematopoéticas com citarabina em dose intermediária

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em hemoterapia.

Aprovada em: _____

Banca examinadora:

Prof. (a) Dr.(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. (a) Dr.(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. (a) Dr.(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

À minha esposa, Ingrid, por todo o amor e
confiança depositados em mim e no meu
trabalho. Ao meu filho Arthur, por me motivar a
ser sempre melhor.

AGRADECIMENTOS

A realização desse projeto contribuiu para o planejamento, instituição, consolidação e melhorias do serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Agradeço dessa forma, todos aqueles que de alguma forma participaram desse sonho de melhorar a assistência aos pacientes com neoplasia em tratamento no Sistema Único de Saúde no município de Uberlândia.

À equipe do Hemocentro Regional de Uberlândia, que acreditou que seria possível realizar coleta de células tronco nas suas dependências e lutou arduamente para a instituição de protocolos e melhorias no atendimento dos pacientes.

À equipe do CETEBIO, representada pela Dra. Karen de Lima Prata, que com toda a competência que lhe é comum, possibilitou a incorporação da modalidade terapêutica na região, auxiliando em processos que não seriam possíveis sem a experiência consolidada após muitos anos de processamento celular.

Aos diretores e colegas do Hospital de Clínicas de Uberlândia, em especial ao Dr. Eurípedes Rodrigues Barra e Dr. Luiz Claudio de Carvalho Duarte, que apoiaram e confiaram incondicionalmente nesse projeto.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, aos coordenadores e professores do mestrado profissional em hemoterapia e biotecnologia, ao meu orientador Dr. Renato Luiz Guerino Cunha, que com seu empenho no ministério das disciplinas e organização do programa de pós graduação, mesmo em período de isolamento imposto pela pandemia de Covid19, permitiram que esse trabalho fosse concluído.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

“O homem disse que tinha de ir embora – antes queria me ensinar uma coisa muito importante: - Você quer conhecer o segredo de ser um menino feliz para o resto da sua vida? - Quero – respondi. O segredo se resumia em três palavras, que ele pronunciou com intensidade, mãos nos meus ombros e olhos nos meus olhos: - Pense nos outros. Na hora achei esse segredo meio sem graça. Só bem mais tarde vim a entender o conselho que tantas vezes na vida deixei de cumprir. Mas que sempre deu certo quando me lembrei de segui-lo, fazendo-me feliz como um menino.”

Fernando Sabino

RESUMO

FARNESE, V. C. **Mobilização de células progenitoras hematopoéticas com citarabina em dose intermediária**. 2023. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023

Mobilização de células progenitoras hematopoéticas (CPH) em pacientes com programação de transplante de células tronco hematopoéticas autólogo (TCTH) usualmente é realizada através de fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) ou combinação de G-CSF com quimioterapia. A escolha muitas vezes é baseada em características dos pacientes, número de células progenitoras desejadas e características do serviço. Em países em desenvolvimento limitações em centros de transplante incluem envio de amostra para realização de dosagem de CD34 e processamento da bolsa de aférese em centro distante daquele que realizou a coleta, restrição de datas para aférese, e utilização de máquinas de aférese que processam baixas volemias, que requerem um protocolo de mobilização que permita a coleta de CPH nessas condições. Foi analisado de forma retrospectiva a eficácia e segurança de 69 mobilizações consecutivas com citarabina na dose de 1200 mg/m^2 combinado com G-CSF em pacientes com neoplasia hematológica e tumor de células germinativas. O percentual de pacientes que coletaram pelo menos 2×10^6 células CD34/kg foi de 95%, com 89% dos pacientes requerendo apenas 1 aférese. Entre os pacientes que tiveram sucesso na coleta, 77% iniciaram a coleta no 16º dia e até 97% dos pacientes no 17º dia de mobilização. O número mediano de CPH coletado foi $11,68 \times 10^6$ CD34/kg e o número de células CD34 em sangue mobilizado no dia anterior à coleta foi 85,13 células/ μl . O aumento do número de linhas de tratamento ($p=0,04$) e realização de TCTH anterior ($p=0,01$) impactam negativamente o número de células CD34 mobilizadas, sem diferença na taxa de sucesso de coleta em pacientes em segundo TCTH ($p=0,24$). A contagem de células linfomonucleadas acima de 1000 células/ μl apresentou correlação com o sucesso na coleta ($p=0,003$), podendo substituir a dosagem de células CD34 em serviços que não dispõem de citometria ou realizam a dosagem com grande intervalo entre a coleta. Os pacientes apresentaram 6% de trombocitopenia grau 3 ou 4, com incidência de transfusão de plaquetas de 3%. Transfusão de hemácias foi necessária em 11% dos pacientes e não foi observado neutropenia febril. Nos concluímos que citarabina em dose intermediária associada a G-CSF é altamente eficaz, previsível e relativamente segura em promover

mobilização de CPH, podendo ser utilizado em centros de países em desenvolvimento ou em pacientes com risco de falha de mobilização, contribuindo para a expansão de serviços que realizam TCTH.

Palavras-chave: Mobilização. Células progenitoras hematopoéticas. Citarabina. Transplante de medula óssea.

ABSTRACT

FARNESE, V. C. **Hematopoietic stem cell mobilization with intermediate dose cytarabine.** 2023. Dissertation (Masters) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023

Hematopoietic stem cell (HSC) mobilization in patients with programming intention of autologous stem cell transplantation (ASCT) is usually performed using granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) or combination of G-CSF with Hemotherapy. The choice is often based on the characteristics of the patients, on the number of desired stem cells and on the characteristics of the service. In developing countries, limitations of transplant centers include sending blood samples and apheresis bag to perform CD34 count and processing of the apheresis bag to laboratories far from the one that performed the collection, restriction of dates for apheresis, and use of apheresis machines that process low blood volumes, which require a mobilization protocol that allows the collection of HSC under these conditions. We retrospectively analyzed the efficacy and safety of 69 consecutive mobilizations with cytarabine at a combined dose of 1200 mg/m² and G-CSF in patients with hematologic malignancy and germ cell tumor. The percentage of patients who collected at least 2x10⁶ CD34 cells/kg was 95%, with 89% of patients requiring only 1 apheresis. Among patients who were successful in the collection, 77% of them started the collection on the 16th day and 97% on the 17th day of mobilization. The median number of HSC collected was 11.68 x10⁶ CD34/kg and the number of CD34 cells in blood mobilized in the day before the apheresis was 85.13 cells/μl. The increase of the number of lines of treatment (p=0.04) and previous ASCT (p=0.01) impacted negatively the number of mobilized CD34 cells, with no difference in the success of rate in patients undergoing a second ASCT (p=0.24). The dosage of lymphomononuclear cells above 1000 cells/μl correlated with successful collection (p=0.003) and could replace the dosage of CD34 cells in services that do not have cytometry or carry out the measurement of the sample with a long interval between collections. Thrombocytopenia grade 3 or 4 was observed in 6% of the patients, with a 3% incidence of platelet transfusion. Red blood cell transfusion was required in 11% of patients and febrile neutropenia was not observed. We conclude that intermediate dose of cytarabine is highly effective, predictable and relatively safe in promoting HSC mobilization, and can be used in centers in developing countries and in patients with a high risk of failure, contributing to the expansion of services that perform ASCT.

Keywords: Mobilization. Hematopoietic stem cell. Cytarabine. Bone marrow transplantation

LISTA DE ILUSTRACOES

Figura 1 – Esquema proposto de mobilização com citarabina e G-CSF, considerando dias de aplicação de medicações e datas propostas para coleta de CPH por aférese 25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos pacientes submetidos a mobilização de células progenitoras hematopoéticas	27
Tabela 2. Idade, número de linhas de tratamento e fatores de risco de falha de coleta nos pacientes submetidos a mobilização com citarabina	29
Tabela 3. Características das coletas de CPH realizadas	30
Tabela 4. Distribuição do CD34 pré em relação a resposta a última linha de tratamento	31
Tabela 5. Distribuição do CD34 pré em relação a categoria do diagnóstico	31
Tabela 6. Distribuição do CD34 pré em relação a radioterapia	31
Tabela 7. Distribuição do CD34 pré em relação a idade superior a 65 anos	32
Tabela 8. Distribuição do CD34 pré em relação a realização de TMO anterior	32
Tabela 9. Estimativa do coeficiente de correlação de Spearman entre o número de linhas de tratamento e número de fatores de risco em relação ao CD34 pré	32
Tabela 10. Ajuste do modelo de regressão linear entre o número de linhas de tratamento e número de fatores de risco em relação ao CD34 pré	33
Tabela 11. Relação das variáveis qualitativas em relação a eficácia	34
Tabela 12. Distribuição do número de fatores de risco em relação a eficácia	35
Tabela 13. Eventos adversos relacionados a mobilização	35
Tabela 14. Tempo para enxertia e duração de internação após TCTH	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μ l	Microlitros
ABTO	Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos
ACD-A	Dextrose citrato A
CD34	Cluster de diferenciação 34
CPH	Células Progenitoras Hematopoéticas
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CXCL12	Fator derivado de células do estroma 1
CXCR4	Receptor 4 de quimiocina CXC
G-CSF	Fator de crescimento de colônias de granulócitos
IMWG	International Myeloma Working Group
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de células tronco hematopoéticas
USP	Universidade de São Paulo
WBCs/kg	Células nucleadas por quilograma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Fatores de crescimento como agentes mobilizadores e o desenvolvimento de máquinas de aférese para coleta de CPH	17
1.2 Inibidores de integrina	19
1.3 Quimiomobilização	20
1.4 Citarabina em dose intermediária como agente mobilizador de CPH	21
2 MATERIAL E MÉTODO	24
2.1 População estudada	24
2.2 Mobilização e coleta de CPH	24
2.3 Análise estatística	25
3 RESULTADOS	27
3.1 População estudada	27
3.2 Eficiência da mobilização	29
3.3 Aférese	33
3.4 Eventos adversos relacionados à mobilização	35
3.5 Impacto da mobilização nos resultados do TCTH	36
4 DISCUSSÃO	37
5 CONCLUSÕES	44
SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	45
BIBLIOGRAFIA	46

1 INTRODUÇÃO

Alta dose de quimioterapia seguido de transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo é uma estratégia crucial no tratamento de neoplasias hematológicas, entre elas o mieloma múltiplo (ATTALL *et al.*, 1996) e linfomas refratários ou em recaída (PHILLIP *et al.*, 1995; SCHMITZ *et al.*, 2002). O TCTH ainda é a única opção curativa de neoplasias hematológicas como leucemias agudas, alguns tumores sólidos e doenças genéticas, como imunodeficiências congênitas (COPELAN, 2006). As células progenitoras hematopoéticas transplantadas são ainda essenciais para o restabelecimento da produção sanguínea em pacientes com aplasia e outras discrasias sanguíneas (LUCARELLI *et al.*, 1995) e são capazes de restaurar a imunidade de alguns pacientes com doença autoimune (SYKES; NIKOLIC, 2005).

Aproximadamente 50.000 TCTH são realizados anualmente (MENENDEZ-GONZALEZ; HOGGATT, 2021). No Brasil, conforme dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), foram realizados em 2022 aproximadamente 3.990 TCTH autólogos e alogênicos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ORGÃOS, 2023).

Inicialmente as células progenitoras hematopoéticas (CPH) eram coletadas diretamente da medula óssea, requerendo anestesia e múltiplas aspirações da crista ilíaca e outros sítios (ANDERLINI *et al.*, 2001). O uso de CPH mobilizadas vem substituindo o método tradicional por oferecer várias vantagens ao paciente e doador, contribuindo para a expansão do número de transplantes realizados anualmente (PULSIPHER *et al.*, 2009). A coleta de CPH de sangue periférico através de aférese é menos invasiva e está associada a diminuição de eventos adversos ao doador ou paciente, com consequente redução do tempo para recuperação (RUSSEL; GRATWOHL; SCHMITZ, 1996). Além disso, pacientes transplantados com CPH periféricas mobilizadas recebem maior número de células tronco hematopoéticas, expressas como células CD34+, com menor risco de falha de enxertia, menor tempo de neutropenia e consequentemente menor risco de infecções (BESINGER *et al.*, 1995)

Em condições normais, a maioria das células progenitoras hematopoéticas residem na medula óssea, com apenas uma pequena parte presente na circulação (BONIG; PAPAYANNOPOULOU, 2003). A mobilização das CPH da medula óssea para sangue periférico foi descrita pela primeira vez em 1977, quando foi evidenciado um aumento de 4

vezes do número de CPH em sangue de voluntários saudáveis que foram submetidos a aplicação de endotoxinas (CLINE; GOLDE, 1977). Desde então uma série de agentes, incluindo fatores de crescimento hematopoéticos, citocinas, inibidores de integrinas, quimioterápicos e neurotransmissores têm sido associados a mobilização de CPH e aprovados pelas agências regulatórias para uso clínico em pacientes submetidos a TCTH (HOPMAN; DIPERSIO, 2014).

Na medula óssea, as CPH estão localizadas em nichos específicos onde fazem parte de um complexo microambiente. Esses nichos são compostos de diferentes subgrupos de células, incluindo células progenitoras ósseas, osteoblastos, células vasculares endoteliais, células do estroma mesenquimal, células neuronais e outras células hematopoéticas como macrófagos e megacariócitos, cada uma dessas com funções especializadas (BIANCO, 2011). Os nichos de CPH tem localização perivascular e são ainda ricamente inervados por fibras mielinizadas e não mielinizadas, com grande associação entre terminações simpáticas e osteoblastos, osteoclastos e células mesenquimais (DEKRUIJF; FIBBE; VANPEL, 2020).

Em condições normais, a secreção circadiana de noradrenalina pelo sistema nervoso simpático nos nichos de CPH perivasculares diminuem a expressão de CXCL12 (fator derivado de células do estroma 1) um ligante do CXCR4 (receptor 4 de quimiocina CXC), ricamente expresso pelas células mesenquimais e endovasculares. CXCR4 é uma integrina que está envolvida na retenção das CPH em seu nicho na medula óssea (SHASTRI *et al.*, 2017). Estudos recentes têm questionado o papel dos osteoblastos na regulação dos nichos de CPH (WINKLER *et al.*, 2013), e revelado um papel indireto dos macrófagos e megacariócitos na regulação e manutenção da homeostase dos nichos através de sua atividade em células não hematopoéticas como células do estroma (DEKRUIJF *et al.*, 2018). A interação dessas células e compartimentos levam a secreção ou inibição de integrinas e seus ligantes, mantendo a homeostase desses sítios e foram extensivamente estudadas nas últimas décadas, levando ao atual conhecimento na mobilização de CPH (DEKRUIJF; FIBBE; VANPEL, 2020).

1.1 Fatores de crescimento como agentes mobilizadores e o desenvolvimento de máquinas de aférese para coleta de CPH

Originalmente, G-CSF (fator de crescimento de colônias de granulócitos) foi aprovado em 1991 para tratamento de neutropenia após quimioterapia, porém, mesmo antes de sua

aprovação, uma série de estudos reportaram o aumento do número de CPH periféricas na sua utilização (DUHRSEN *et al.*, 1988). A mobilização mediada por G-CSF está associada a uma série de mecanismos, incluindo redução do número de osteoblastos e células mesenquimais levando a uma diminuição da produção de CXCL12 e conseqüentemente da ação de CXCR4 (PETIT *et al.*, 2002). O acúmulo de microvesículas de miRNA na medula óssea após administração de G-CSF leva a redução de VCAM1 (molécula 1 de adesão vascular), ligante de VLA4 (very late antígeno 4), uma integrina presente na superfície das células tronco hematopoéticas (SALVUCCI *et al.*, 2012). O aumento das proteases promovida pelo aumento de neutrófilos com conseqüente liberação de radicais óxidos ainda aumenta a permeabilidade vascular, contribuindo para a mobilização de CPH para o sangue periférico (CHRISTOPHERSON *et al.*, 2003).

O uso de G-CSF na dose de 5 a 10mcg/kg ao dia por 5 a 7 dias leva a mobilização de CPH para o sangue periférico e tem sido nos últimos 20 a 30 anos, o procedimento padrão para coleta de CPH de doadores e pacientes submetidos a TCTH (LUO *et al.*, 2022). No entanto, a utilização unicamente de G-CSF pode apresentar alto índice de falha de mobilização, que pode ocorrer em até 40% dos pacientes a depender da população estudada, o que pode não ser adequado para aqueles considerados mal mobilizadores, sobretudo pacientes idosos, que utilizaram quimioterapia citotóxica ou radioterapia durante o tratamento da neoplasia (PUSIC *et al.*, 2008).

Os estudos dos mecanismos envolvendo as células tronco hematopoéticas, seu nicho e processo de mobilização foram essenciais para a utilização de CPH periféricas na prática clínica, porém a coleta dessas células só foi possível através do desenvolvimento de máquinas de aférese, que após a mobilização de CPH, são capazes de promover sua coleção (GASOVA *et al.*, 2005).

De acordo com Bojanic *et al.* (2011), encontram-se disponíveis várias máquinas de aférese aprovadas para essa utilização, que podem ser divididas entre aquelas que processam baixas volemias, com volume processado entre 10 e 15 litros (2 a 3 vezes o volume sanguíneo do paciente) e aquelas capazes de processar altas volemias, entre 15 e 30 litros de sangue (entre 3 e 6 volemias).

Equipamentos que processam baixas volemias são disponíveis em maior número de centros, utilizados principalmente para a doação de sangue e hemocomponentes. Máquinas de aférese capazes de processar grandes volemias, apesar da menor disponibilidade, geralmente

são preferidas para a coleta de CPH, uma vez que o maior processamento de sangue resulta na coleta de maior número de células CD34+ por sessão de aférese, levando a menores taxas de falha de mobilização e um menor número de sessões para atingir a quantidade de células desejadas (MAJADO *et al.*, 2009). As principais desvantagens do processamento de grandes volemias são a maior incidência de eventos adversos devido a maior exposição de anticoagulantes a base de citrato utilizados durante a circulação extracorpórea, com diminuição de cátions divalentes como cálcio e magnésio, além de trombocitopenia por perdas na bolsa de CPH (BOJANIC *et al.*, 2011).

1.2 Inibidores de integrina

Plerixafor (AMD3100) é um seletivo e reversível inibidor de CXCR4, desenvolvido inicialmente para tratamento de pacientes infectados por HIV, que demonstrou aumento de leucócitos em sangue periférico, incluindo células progenitoras hematopoéticas (HENDRIX *et al.*, 2000). Em estudos subsequentes, Hubel *et al.* (2004) demonstraram que a interação de CXCR4 e o seu ligante CXCL12 resulta em quimiotaxia e aumento da mobilização de CPH para o sangue periférico. No estudo pivotante fase III, pacientes com mieloma múltiplo foram randomizados conforme a utilização de G-CSF associado a Plerixafor ou placebo, com 71,6% (106/148) pacientes no grupo que utilizaram Plerixafor contra 34,4% (53/154) pacientes que utilizaram apenas G-CSF alcançando o objetivo primário de coleta de pelo menos 6×10^6 CD34/kg em até 2 aféreses (DIPERSIO *et al.*, 2009a). Outros estudos do mesmo autor têm demonstrado resultados semelhantes em pacientes com linfoma, com maior número de CPH coletadas, menor taxa de falha de mobilização e menor número de aféreses utilizadas quando comparado a G-CSF (DIPERSIO *et al.*, 2009b).

Apesar da eficácia em diferentes grupos de pacientes, a sua utilização esbarra em custos relacionados a medicação. Com objetivo de melhorar a relação custo-benefício da droga, estudos tem avaliado se o uso preemptivo de Plerixafor em pacientes mal mobilizadores poderia aumentar a eficácia da coleta em pacientes com alto risco de falha de mobilização. Costa *et al.* (2010) reportaram que a contagem de células CD34+ em sangue de pacientes mobilizados pode ser um importante fator na utilização de Plerixafor, que foi capaz de aumentar a eficácia da coleta e reduzir custos relacionados a sua utilização, reservando a medicação para pacientes com alto risco de falha.

Embora o uso preemptivo seja capaz de aumentar a taxa de sucesso de coleta de pacientes mal mobilizadores, a ausência de estudos comparando a estratégia em relação a outros agentes mobilizantes, como a quimioterapia associada a G-CSF e os altos custos da sua utilização, limitam seu uso rotineiro na prática clínica (ALBAKRI; TASHKANDI; ZHOU, 2020). Recentemente Luo *et al* (2022) publicaram uma meta-análise que incluiu 44 estudos randomizados que avaliaram a mobilização e coleta de CPH em pacientes com hematopatias malignas. Plerixafor apresentou maior número de CPH coletada e maior taxa de sucesso de coleta de pelo menos $4 \text{ a } 6 \times 10^6 \text{ CD34}^+ \text{kg}$ quando comparado a G-CSF em pacientes com mieloma múltiplo e linfoma não Hodgkin, embora o resultado pareça ser inferior a utilização de quimiomobilização com citarabina em pacientes com mieloma múltiplo (Luo *et al.*, 2022). No Brasil, plerixafor é aprovado pela ANVISA como agente mobilizante em pacientes com linfoma não Hodgkin ou mieloma múltiplo, no entanto a medicação não é disponível no sistema público de saúde, que representa a maior parte dos pacientes submetidos a TCTH no país.

1.3 Quimiomobilização

Segundo Song *et al.* (2019) a estratégia de quimiomobilização pode aumentar o número de células progenitoras circulantes e conseqüentemente, levar a um maior número de células coletadas. Pode ser útil especialmente em pacientes com doença ativa, pela ação antitumoral, embora estudos não tenham demonstrado impacto nas taxas de resposta completa, tempo para progressão ou sobrevida global em relação a utilização de G-CSF isoladamente (ARORA; MAJHAIL; LIU, 2019).

Embora a estratégia leve a coleta de maior número de CPH, a sua utilização esbarra em efeitos adversos relacionados a quimioterapia, como neutropenia febril, cardiotoxicidade e necessidade de hospitalização, com aumento de custos relacionados ao procedimento (GAZITT *et al.*, 2000). Além disso, a cinética da mobilização pode ser indefinida, principalmente em esquemas que utilizam ciclofosfamida, dificultando a programação da coleta em serviços ambulatoriais com funcionamento apenas em dias úteis (BASHEY *et al.*, 2007)

Apesar da utilização de quimioterapia na mobilização de CPH ser uma estratégia amplamente utilizadas na prática clínica, embasada em ampla literatura com diferentes esquemas e doses de utilização, existem poucos estudos controlados comparando os diferentes

quimioterápicos em relação a custos, segurança, efetividade e melhor opção a depender das características dos pacientes, entre elas a neoplasia de base, resposta ao tratamento anterior, idade, comorbidades, entre outros. (GIRALT *et al.*, 2014). Dessa forma a escolha do quimioterápico é baseada em características do paciente e práticas institucionais. Altas doses de ciclofosfamida e etoposide são as drogas mais utilizadas para a mobilização de pacientes com mieloma múltiplo (FEDORCZUK *et al.*, 2020). Em pacientes com linfoma, utiliza-se comumente o regime de resgate como parte da mobilização, seguido de G-CSF em alta dose (HOPMAN; DIPERSIO, 2014).

O número de CPH transplantadas tem sido associado a importantes desfechos relacionados ao TCTH, e tem se estabelecido um mínimo de 2×10^6 células CD34/kg de peso corporal para realização de transplantes autólogo. Segundo Giralt *et al.* (2014) a administração de $< 2 \times 10^6$ de células CD34 está associada ao atraso na recuperação de neutrófilos e a administração de $< 1 \times 10^6$ pode levar a aumento da transfusão de componentes sanguíneos e falha de enxertia. Por outro lado, a infusão de $> 3,5 \times 10^6$ está associada a enxertia de neutrófilos e plaquetas precoce (ORAN *et al.*, 2005). Alguns estudos têm estabelecido benefícios na infusão de altas contagens de células CD34+, com a infusão de $> 6 \times 10^6$ associada a melhora das contagens plaquetárias a longo prazo, embora não haja diferença no tempo de enxertia plaquetária (STIFF *et al.*, 2011). O transplante com infusão de $> 10 \times 10^6$ está associado a um menor tempo para enxertia de neutrófilos em 1 a 2 dias e enxertia plaquetária precoce entre 2 e 4 dias (KETTERER *et al.*, 1998) e segundo Benedetti *et al.* (1999), a infusão de $> 15 \times 10^6$ CD34+ pôde até mesmo eliminar a necessidade de transfusão de plaquetas e reduzir o tempo de trombocitopenia inferior a 50 mil plaquetas. Maior alvo de células CD34 é necessário se múltiplos transplantes são programados, como em pacientes com mieloma múltiplo ou pacientes com tumor de células germinativas que se planeja realizar duplo transplante (DUONG *et al.*, 2014).

Dessa forma, considerando o índice de falha com G-CSF, o benefício na administração de maiores doses de CPH, e necessidade de realização de múltiplos transplantes em casos selecionados, estratégias têm sido desenvolvidas para melhorar o desfecho de mobilização para TCTH (WEI X; WEI Y, 2023).

1.4 Citarabina em dose intermediária como agente mobilizador de CPH

Recentemente Luo *et al* (2022) publicaram uma meta-análise considerando os principais estudos randomizados comparando a utilização de G-CSF com outros esquemas de mobilização, incluindo inibidores de integrina e quimiomobilização com diferentes quimioterápicos em pacientes com neoplasias hematológicas. Em pacientes com mieloma múltiplo, a utilização de Plerixafor com G-CSF, ciclofosfamida com G-CSF e citarabina em dose intermediária com G-CSF foram associados à maior número de CPH coletadas em relação a G-CSF isoladamente. Entre as opções de agentes mobilizantes, a citarabina em dose intermediária mostrou a maior probabilidade de ser o melhor regime de mobilização. Além disso, a quimiomobilização com citarabina e G-CSF ou a utilização de Plerixafor, além de maior número de CPH coletadas, também demonstraram maior taxa de sucesso de coleta, considerando um alvo de pelo menos $4 \text{ a } 6 \times 10^6$ CD34/kg em comparação com G-CSF e ciclofosfamida combinado com G-CSF.

Giebel *et al.* (2013) usaram o esquema de dose intermediária de citarabina associado a G-CSF com dose total de citarabina de 1600 mg/m^2 , dividido em 2 dias, 2 infusões ao dia, total de 4 infusões, para mobilização de pacientes com linfomas, incluindo 60% de pacientes previstos como mal mobilizadores, com alta taxa de sucesso, alcançando uma marca de única aférese para coleta de CPH em 91% dos casos. Calderón-Cabrera *et al.* (2015) utilizaram a mesma estratégia de quimiomobilização, porém incluiu apenas pacientes que apresentaram falha a pelo menos uma mobilização prévia e utilizaram menor dose de citarabina, 1200 mg/m^2 dividido em 3 dias, com 96,8% de taxa de sucesso ao coletar pelo menos $2 \times 10^6/\text{Kg}$ de células CD34+. Callera A., Rosa e Callera F. (2019) publicaram estudo no qual realizaram quimiomobilização com citarabina em 81 pacientes, incluindo pacientes com mieloma múltiplo, linfoma, tumor de células germinativa e leucemia mieloide aguda não promielocítica, com eficácia de 98% em pacientes com mieloma e 88% em pacientes com as demais neoplasias. No entanto sua estratégia incluiu dose maior de citarabina, 1600 mg/m^2 e necessidade de internação de pacientes durante a mobilização, além de reportar maiores taxas de trombocitopenia e transfusão de plaquetas quando comparado a menor dose de citarabina.

A estratégia de quimiomobilização pode ser a única adequada, quando se pretende alto número de células CD34+ circulantes, como alternativa de se minimizar possíveis falhas de coletas em máquinas de aférese que processam baixas volemias. Por apresentar alta taxa de sucesso em apenas uma única coleta e pela sua previsibilidade quando comparada a esquemas

com ciclofosfamida, a quimomobilização com dose intermediária de citarabina pode ser uma alternativa interessante em serviços que não dispõem de citometria de fluxo para realização de contagem de células CD34+ em sangue mobilizado imediatamente antes do procedimento para guiar decisões ou naqueles onde a data da coleta deve ser previsível, como em serviços de aférese em hemocentros que funcionam apenas em dias úteis, diminuindo as chances do pico de células CD34+ acontecer aos finais de semana.

2 MATERIAIS E METODOS

2.1 População estudada

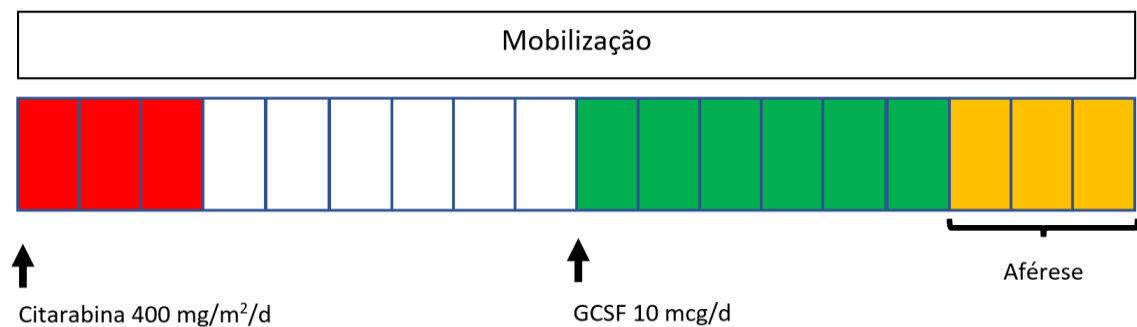
Estudo retrospectivo com objetivo de analisar entre o período de fevereiro de 2018 até junho de 2021 os resultados de mobilizações realizadas com citarabina em dose intermediária e G-CSF no Hemocentro Regional de Uberlândia em pacientes com neoplasias hematológicas malignas e tumor de células germinativas com programação de TCTH autólogo. As mobilizações acontecerem de forma consecutiva independente da neoplasia, idade, resposta ao tratamento quimioterápico prévio ou outra condição relacionada ao paciente, conforme protocolo da instituição. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local e conduzido de acordo com a declaração de Helsinki. O diagnóstico de mieloma múltiplo e amiloidose foi estabelecido de acordo com os critérios do International Myeloma Working Group (IMWG). O diagnóstico de linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin foram estabelecidos de acordo com a classificação de tumores hematopoéticos e tecidos linfoides da Organização Mundial de Saúde, revisão de 2017. As informações coletadas incluíam características demográficas dos pacientes, tipo de doença e estágio ao diagnóstico, tipo de tratamento realizado, resposta ao tratamento antes da realização da mobilização, número de células CD34+ em sangue periférico antes da coleta de CPH, número de células coletadas e número de aféreses para atingir o alvo de pelo menos 2×10^6 CD34+. Os dados relacionados a toxicidade relacionada a mobilização incluíram número de hemoconcentrados transfundidos, número e dias de internações durante a mobilização, episódios de infecções e citopenias secundária ao procedimento de acordo com os critérios Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versão 5.0. Finalmente foram coletados dados relacionados ao transplante como dias para enxertia de neutrófilos e tempo de internação.

2.2 Mobilização e coleta de CPH

Foi utilizado citarabina em dose intermediária, 400 mg/m² ao dia em 3 dias consecutivos, em regime ambulatorial. G-CSF subcutâneo na dose de 10mcg/kg/d dividido em

2 aplicações ao dia, em regime ambulatorial, foi iniciado após 7 dias do término da quimioterapia e continuado até o último dia de aférese. A dosagem de CD34 em amostra de sangue mobilizado foi realizada no dia anterior ao programado para a coleta, por limitações na realização do exame no serviço. Foram utilizadas as máquinas de aférese de fluxo intermitente Haemonetics MCS+ que processa baixa volemia por dia de coleta entre fevereiro de 2018 a março de 2020 e a máquina de aférese Spectra Óptia, capaz de processar grandes volemias, entre agosto de 2019 até a junho de 2021. A coleta foi programada para o 16º dia da mobilização, podendo ainda ser realizada no 17º ou 18º dia, caso fosse necessário mais de 1 dia de coleta ou o paciente não mobilizasse de maneira adequada na data proposta. Plerixafor poderia ser utilizado, se disponível, como estratégia de resgate em pacientes mal mobilizadores. O anticoagulante aplicado foi solução de dextrose citrato A (ACD-A) quando processado até 3 volemias e heparina nos casos que foram processados 4 ou mais volemias. O número de células CD34+ coletadas foi medido por citometria de fluxo. O sucesso da coleta foi definido com o alvo de pelo menos 2×10^6 CD34+ células/kg.

Figura 1. Esquema de mobilização com citarabina em dose intermediária associado a G-CSF



Fonte: Produção do autor

2.3 Análise estatística

Inicialmente foi feito a caracterização das variáveis na amostra. As variáveis qualitativas foram resumidas considerando as frequências absolutas e relativas. Já as variáveis quantitativas foram apresentadas considerando as medidas de posição central (média e mediana) e as medidas de dispersão (desvio padrão, intervalo interquartil e valores mínimos e máximos).

O teste qui-quadrado foi aplicado para verificar se existe uma associação das variáveis qualitativas em relação a variável eficácia. Quando a frequência foi menor do que cinco e foi possível foi aplicado o teste exato de Fischer. O teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras independentes foi aplicado para verificar se existe diferença estatística entre as variáveis quantitativas e os desfechos binários de interesse. O teste não paramétrico de Kruskal Wallis foi aplicado para verificar se existe diferença estatística entre as variáveis quantitativas e as variáveis categóricas de interesse.

O coeficiente de correlação de Spearman foi considerado para verificar se existe uma correlação entre as variáveis de interesse. Esse coeficiente varia de -1 até 1 sendo que valores próximos a -1 indicam uma relação inversa, valores próximos a 0,2 uma correlação leve, próximos a 0,5 correção moderada e valores próximos a 1 uma relação positiva.

Foi realizado um modelo de regressão linear para verificar quais as variáveis se correlacionam com a dosagem de CD34 de sangue mobilizado. As análises foram implementadas no programa SAS versão 9.4

3. RESULTADOS

3.1 População estudada

Foram realizadas 69 quimiomobilizações com citarabina em dose intermediária e fator de crescimento derivado de colônias (G-CSF) em pacientes com mieloma múltiplo, amiloidose primária, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin e tumor de células germinativas, com objetivo de realizar transplante de células tronco hematopoéticas autólogo, entre os meses de fevereiro de 2018 a junho de 2021, no Hemocentro Regional de Uberlândia - MG. A mediana de idade dos pacientes foi de 56 anos (variação de 20-75), dos quais 21,4% tinham mais de 65 anos e 46 pacientes (66%) eram do sexo masculino.

O mieloma múltiplo foi a neoplasia mais comum que levou os pacientes a transplante, acometendo 36 dos pacientes (52%), seguido por 10 pacientes com linfoma de Hodgkin (14%), 6 paciente com linfoma difuso de grandes células B (8%), 6 pacientes com linfoma T (8%), 4 pacientes com tumor de células germinativas (6%), 3 pacientes com linfoma de células do manto (4%), 2 pacientes com linfoma folicular (3%), 1 paciente com macroglobulinemia de Waldenstrom (1%) e 1 paciente com amiloidose primária (1%).

A maioria dos pacientes realizou mobilização pela 1ª vez (87%). Nove pacientes já haviam sido mobilizados anteriormente, sendo 6 pacientes para realização de 2º TCTH, dois pacientes por falha de mobilização com apenas G-CSF e um paciente que realizou mobilização para TCTH anteriormente em outro serviço, não tendo realizado TCTH na ocasião, sendo optado por fazer nova coleta de CPH para 1º TCTH autólogo.

Tabela 1. Características dos pacientes submetidos a mobilização de células progenitoras hematopoéticas.

Sexo	n	%
Feminino	23	33,33
Masculino	46	66,67
Diagnostico		
Amiloidose	1	1,45
Linfoma Anaplásico	1	1,45

Linfoma Angioimunoblástico	1	1,45
Linfoma Folicular	2	2,9
Linfoma T NOS	4	5,8
Linfoma de Hodgkin	10	14,49
Linfoma de células do Manto	3	4,35
Linfoma difuso de grandes células B	6	8,7
Macroglobulinemia de Waldenstrom	1	1,45
Mieloma Múltiplo	36	52,17
Tumor de células germinativas	4	5,8
Categoria do diagnóstico		
Gamopatia	38	55,07
Linfoma Não Hodgkin	17	24,64
Linfoma de Hodgkin	10	14,49
Tumor solido	4	5,8
Resposta a última linha de tratamento		
Resposta Completa	27	39,71
Resposta parcial	35	51,47
Refratário	6	8,82
Idade (categoria)		
Inferior a 65 anos	55	78,57
Superior a 65 anos	15	21,43
Radioterapia antes da mobilização		
Não	58	84,06
Sim	11	15,94
Mobilização anterior		
Primeira mobilização	60	86,96
Segunda mobilização	9	13,04
TCTH anterior		
Não	63	91,3
Sim	6	8,7
Presença de fatores de risco para falha de mobilização		
Ausente	16	23,19
Presente	53	76,81

Entre os pacientes que realizaram mobilização para TCTH, o número mediano de linhas de tratamento foi 1 (0 a 4), dos quais 11 pacientes (15%) realizaram radioterapia durante o tratamento antineoplásico. Vinte e sete pacientes (39%) encontravam-se em resposta completa no momento da coleta de CPH, 35 (51%) em resposta parcial e 6 pacientes (8,8%) eram refratários a última linha de quimioterapia.

Para avaliação de critérios relacionados a falha de mobilização, foram considerados fatores de risco que incluíam diagnóstico de linfoma ou tumor de células germinativas devido

maior uso de quimioterapia citotóxica durante o tratamento prévio ao TCTH, utilização de mais de uma linha de tratamento independente da neoplasia, refratariedade ao tratamento anterior, realização de radioterapia, idade superior a 65 anos e segundo TCTH. Entre os 69 pacientes submetidos a mobilização de CPH, a mediana de número de fatores de risco foi 2 (0-4), nos quais 53 pacientes (76,8%) tinham algum fator de risco para falha de mobilização.

Tabela 2. Idade, número de linhas de tratamento e fatores de risco de falha de coleta nos pacientes submetidos a mobilização com citarabina

Variável	Média	Des. Pad.	Med	Q1	Q3	Min.	Max.
Idade	51,72	15,16	56	42	63	20	75
Número de linhas de tratamento	1,68	0,85	1	1	2	0	4
Número de fatores de risco	1,49	1,08	2	1	2	0	4

3.2 Eficiência da mobilização

Das 69 mobilizações realizadas, 66 pacientes (95%) tiveram sucesso em atingir o alvo pretendido de pelo menos 2×10^6 CD34/kg, com mediana de $11,68 \times 10^6$ células CD34/Kg coletadas (2,07 - 42,92). A mediana de células CD34 em sangue periférico mobilizado realizado no dia anterior a coleta de CPH foi de 85,13 células por μl (0,59 - 921,78) e o número de células linfomononucleadas circulantes medida imediatamente antes da coleta, 2750 (700 a 7300).

O número mediano de aféreses realizadas foi de 1 (1-3), sendo que 59 dos 66 pacientes submetidos a coleta (89%) necessitaram de apenas 1 aférese para atingir o alvo de células CD34/kg pretendido. Das 66 coletas de CPH realizadas com sucesso, 51 (77%) aconteceram no 16º dia de mobilização e 64 (97%) aconteceram até o 17º dia. Todas as coletas foram realizadas até o 18º dia.

Quatro pacientes necessitaram de Plerixafor em associação a quimiomobilização por não atingirem número de células CD34+ circulantes em sangue periférico suficientes para aférese e tiveram sucesso na coleta de CPH, embora 2 pacientes tenham realizado a contagem após apenas 1 dia de atraso da data prevista de coleta, com número de células tronco circulantes medidas no dia anterior em sangue periférico ainda em ascensão, e provavelmente não

necessitariam da medicação. Plerixafor foi utilizado em um paciente com tumor de células germinativas em resposta parcial, com objetivo de realizar dois TCTH (tandem) com alvo de células coletadas de 5×10^6 CD34/kg e em um paciente com mieloma múltiplo em segundo TCTH, que também necessitou do uso da medicação na ocasião do primeiro TCTH devido falha em mobilizar apenas com G-CSF.

As três falhas de mobilização aconteceram em pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS) com múltiplos fatores de risco para tal, por apresentarem doença neoplásica em atividade no momento da coleta (2 pacientes com linfoma não Hodgkin refratários), tendo os pacientes utilizado mais de 3 linhas de quimioterapia e/ou radioterapia previamente ao procedimento ou já terem realizado TCTH previamente (1 paciente com mieloma múltiplo). Não é possível afirmar se os pacientes poderiam ser resgatados com Plerixafor no mesmo protocolo de quimiomobilização, uma vez que a medicação não é disponível no SUS.

Tabela 3. Características das coletas de CPH realizadas.

Variável	N. Obs.	Média	Des. Pad.	Med	Q1	Q3	Min.	Max.
Sucesso na Coleta	66/69 (95%)							
Células Coletadas	66	13,73	9,66	11,68	5,39	18,06	2,07	42,92
Número de Aféreses	66	1,12	0,37	1	1	1	1	3
CD34 pré coleta	67	144,21	190,67	85,13	17,35	190,46	0,59	921,78
Cel. Linfomononucleadas	46	3085,35	1765,99	2750	1800	3900	700	7300
16º dia	51/66 (77%)							
17º dia	13/66 (20%)							
18º dia	2/66 (3%)							
Coletas com 1 aférese	59/66 (89%)							
Uso de Mozobil	4/69 (5,8%)							

Uma vez que a contagem de células CD34 em sangue periférico foi colhida em todos os pacientes submetidos a mobilização de CPH e que o número se correlaciona ao sucesso na coleta de CPH, e ainda pelo pequeno número de pacientes com falha de coleta e por se tratar de uma variável quantitativa, foi avaliado se variáveis relacionadas ao paciente ou tratamento empregado se correlacionam com a contagem de CD34 de sangue mobilizado.

A resposta a última linha de tratamento não apresentou correlação com a dosagem de CD34 pré, embora a mediana tenha variado entre 55,35 (8,37 - 324,58) em pacientes refratários

a 90,65 (0,95 a 511,1) em pacientes com resposta completa, $p = 0,9607$. A dosagem de CD34 em sangue mobilizado também não apresentou diferença estatística conforme a categoria de diagnóstico, com mediana de 118,64 (0,59 a 921,78) em pacientes com gamopatias, a 24,91 (1,88 a 190,46) em pacientes com linfoma de Hodgkin $p=0,11$. Da mesma forma não houve diferença em pacientes mobilizados quanto a realização previa de radioterapia, com mediana de CD34 pré de 85,13 (0,59 a 921,78) em pacientes que não realizaram radioterapia e 97,6 (4,9 a 390,87) em pacientes submetidos ao tratamento ($p=0,4981$) e quanto ao grupo de idade, com mediana de células CD34+ pré de 79,59 (0,59 a 617,81) para pacientes com idade inferior a 65 anos e 107,79 (0,95 a 921,78) em pacientes idosos ($p=0,3282$).

Tabela 4. Distribuição do CD34 pré em relação a resposta a última linha de tratamento.

Resposta a última linha de tratamento	N. Obs.	Média	Des. Pad.	Med	Q1	Q3	Min	Max.	P-valor
Resposta Completa	27	110,49	122,94	90,65	20,99	173,61	0,95	511,1	0,9607
Refratário	5	121,74	133,75	55,35	29,93	190,46	8,37	324,58	
Resposta Parcial	34	160,37	224,86	85,13	13,55	205,61	0,59	921,78	

P-valor referente ao teste Kruskal Wallis.

Tabela 5. Distribuição do CD34 pré em relação a categoria do diagnóstico.

Categoria do diagnóstico	N. Obs.	Média	Des. Pad.	Med	Q1	Q3	Min.	Max.	P-valor
Gamopatia	38	196,2	230,51	118,64	27,67	275,06	0,59	921,78	0,1159
Linfoma Não Hodgkin	16	68,71	83,7	39,42	12,61	107,81	0,82	333,75	
Linfoma de Hodgkin	10	73,54	81,04	24,91	8,02	173,61	1,88	190,46	
Tumor solido	3	124,02	109,96	97,23	29,93	244,9	29,93	244,9	

P-valor referente ao teste Kruskal Wallis.

Tabela 6. Distribuição do CD34 pré em relação a radioterapia.

Radioterapia	N. Obs.	Média	Des. Pad.	Med	Q1	Q3	Min.	Max.	P-valor
Não	57	143,88	199,29	85,13	13,69	174,01	0,59	921,78	0,4981
Sim	10	146,1	139,59	97,6	28,82	275,06	4,9	390,87	

P-valor referente ao teste de Wilcoxon para amostras independentes.

Tabela 7. Distribuição do CD34 pré em relação a idade superior a 65 anos.

Idade superior a 65 anos	N. Obs.	Média	Des. Pad.	Med	Q1	Q3	Min.	Max.	P-valor
Não	52	124,91	148,21	79,59	13,61	184,68	0,59	617,81	0,3282
Sim	15	211,14	291,88	107,79	26,35	275,06	0,95	921,78	

P-valor referente ao teste de Wilcoxon para amostras independentes.

Por último foi avaliado se a realização de TCTH anterior foi um fator capaz de reduzir o número de células CD34+ circulantes em pacientes mobilizados com citarabina. Pacientes em segundo TCTH tiveram mediana de células CD34+ de 4,26 (0,59 a 324,58), inferior àqueles pacientes em primeiro TCTH 90,65(0,82 a 921,78) $p=0,0105$.

Tabela 8. Distribuição do CD34 pré em relação a realização de TMO anterior.

TMO anterior	N. Obs.	Média	Des. Pad.	Med	Q1	Q3	Min.	Max.	P-valor
Não	61	152,76	194,25	90,65	26,35	190,46	0,82	921,78	0,0105
Sim	6	57,31	130,95	4,26	2,69	7,51	0,59	324,58	

P-valor referente ao teste de Wilcoxon para amostras independentes.

Foi avaliado ainda se o número de células CD34+ em sangue periférico mobilizado se correlaciona com o número de linhas de tratamento antes da realização de TCTH e o número de fatores de risco para falha de mobilização. Em análise univariada, o coeficiente de correlação de Spearman revelou uma correlação negativa quanto ao aumento do número de linhas de tratamento ($<0,0001$) e número de fatores de risco para falha de mobilização (0,0013) em relação a dosagem de CD34 pré. Após ajuste do modelo de regressão linear, foi observado que apenas o número de linhas de tratamento ($p = 0,0413$) se correlaciona com a dosagem de CD34+ em pacientes mobilizados com citarabina.

Tabela 9. Estimativa do coeficiente de correlação de Spearman entre o número de linhas de tratamento e número de fatores de risco em relação ao CD34 pré.

Número de linhas de tratamento Número de fatores de risco

CD34 pré	-0,48117 <,0001	-0,38474 0,0013
Número de linhas de tratamento		0,80587 <,0001

Tabela 10. Ajuste do modelo de regressão linear entre o número de linhas de tratamento e número de fatores de risco em relação ao CD34 pré.

Variável	DF	Parameter Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
Intercept	1	286,943	49,979	5,74	<0,0001
Número de linhas de tratamento	1	-82,620	39,683	-2,08	0,0413
Número de fatores de risco	1	-4,892	30,690	-0,16	0,8738

3.3 Aférese

Acesso venoso central foi providenciado para todos os pacientes com objetivo de coleta de CPH. Entre fevereiro de 2018 a agosto de 2019 para a coleta de CPH foi utilizada a máquina de aférese de fluxo intermitente capaz de processar baixas volemias, Haemonetics. Entre agosto de 2019 e março de 2020 a coleta poderia ser realizada através da Haemonetics ou Cobe Optia, capaz de processar grandes volemias devido fluxo contínuo e a partir de abril de 2020 todas as coletas foram realizadas pela Cobe Optia. O número de pacientes que realizaram coleta de CPH através da máquina Haemonetics foi 26, todos eles sendo capazes de coletar o alvo pretendido. Quarenta de três pacientes realizaram a coleta através da Cobe Optia, com 40 pacientes atingindo pelo menos 2×10^6 CD34/kg (93%) e 3 (6,98%) pacientes apresentando falha de coleta ($p = 0,2852$).

Com objetivo de avaliar a eficácia do procedimento conforme neoplasia de diagnóstico, os pacientes foram categorizados em gamopatia, incluindo pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose sistêmica, linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin e tumores sólidos. Embora o percentual de sucesso tenha sido inferior em pacientes com linfoma não Hodgkin, 88,24% contra 97% em pacientes com mieloma múltiplo e 100% em pacientes com linfoma de Hodgkin e tumores sólidos, o pequeno número de falhas pode não ter sido capaz de revelar relevância estatística ($p=0,3685$). Da mesma forma, quando os pacientes foram categorizados quanto a

refratariedade a última linha de tratamento e TCTH anterior, não houve diferença entre os grupos ($p=0,2421$). Por último foi avaliado se o número de fatores de risco para falha de mobilização apresentou diferença entre os pacientes que apresentaram falha ou sucesso na coleta de CPH. O número médio de fatores de risco em pacientes com falha de mobilização foi de 2,67 (2-4) enquanto nos pacientes que foram capazes de mobilizar e realizar a coleta de CPH, 1,44 (0-4) $p=0,09$.

A contagem de células CD34+ de sangue periférico mobilizado foi realizada no dia anterior a coleta de CPH devido restrições do serviço. Devido tal limitação, foi realizado avaliação se a contagem de 10 células CD34+/ μ l no dia anterior poderia se correlacionar com sucesso da coleta de CPH. Todos os 56 pacientes com contagem de CD34 em sangue mobilizado superior a 10/ μ l tiveram sucesso na coleta. Treze pacientes tiveram contagem inferior a 10 CD34+/ μ l, com 10 pacientes com sucesso na coleta (76,92%) e 3 pacientes com falha (23,08%) ($p=0,0055$). Da mesma forma foi avaliado se a contagem de células linfomononucleadas realizada através de hemograma imediatamente antes da coleta de CPH poderia ser indicativo de sucesso. O exame estava disponível em 46 dos 69 pacientes submetidos a mobilização. Todos os pacientes com pelo menos 1000 células linfomononucleadas em sangue periférico tiveram sucesso na coleta de CPH. Entre os pacientes com valores inferiores a 1000, 3 pacientes (75%) apresentaram falha de coleta enquanto 1 paciente (25%) teve sucesso na coleta de pelo menos 2×10^6 CD34/kg ($p=0,0003$).

Tabela 11. Relação das variáveis qualitativas em relação a eficácia.

	Eficácia da coleta		P-valor
	Falha	Sucesso	
Máquina de aférese			
Haemonetics	0 (0)	26 (100)	0,2852
Optia	3 (6,98)	40 (93,02)	
Categoria do diagnóstico			
Gamopatia	1 (2,63)	37 (97,37)	0,3685
Linfoma Não Hodgkin	2 (11,76)	15 (88,24)	
Linfoma de Hodgkin	0 (0)	10 (100,00)	
Tumor solido	0 (0)	4 (100,00)	
Refratário a última linha			
Não	2 (3,17)	61 (96,83)	0,2421
Sim	1 (16,67)	5 (83,33)	
TMO anterior			
Não	2 (3,17)	61 (96,83)	0,2421

Sim	1 (16,67)	5 (83,33)	
CD34 pré >10 no dia anterior			
Não	3 (23,08)	10 (76,92)	0,0055
Sim	0 (0)	56 (100,00)	
Células linfomononucleadas >1000 no dia da coleta			
Não	3 (75,00)	1 (25,00)	0,0003
Sim	0 (0)	42 (100,00)	

P-valor referente ao teste qui-quadrado.

Tabela 12. Distribuição do número de fatores de risco em relação a eficácia.

Eficácia	N. Obs.	Média	Des. Pad.	Med	Q1	Q3	Min.	Max.	P-valor
Falha	3	2,67	1,15	2	2	4	2	4	0,0975
Sucesso	66	1,44	1,05	2	1	2	0	4	

P-valor referente ao teste de Wilcoxon para amostras independentes.

3.4 Eventos adversos relacionados à mobilização

Durante o processo de mobilização foram realizados hemogramas seriados com objetivo de avaliar a toxicidade relacionada ao tratamento, ajustes de parâmetros de aférese e tomada de decisão em conjunto com a contagem de CD34 previamente a coleta de CPH. A análise de toxicidade foi realizada a partir dos exames, que foram realizados em até 2 dias anteriores ao programado para a coleta de CPH até o dia posterior da aférese.

A toxicidade mais comumente atribuída a citarabina foi hematológica, com 10% dos pacientes apresentando anemia, 24% dos pacientes neutropenia e 6% dos pacientes apresentando plaquetopenia grau 3 ou grau 4.

Tabela 13. Eventos adversos relacionados a mobilização

Toxicidade hematológica, n (%)	G1	G2	G3	G4
Anemia	28 (43%)	20 (31%)	8 (13%)	0
Neutropenia	3 (5%)	3 (5%)	8 (12%)	8 (12%)

Plaquetopenia	37 (57%)	12 (18%)	2 (3%)	2 (3%)
---------------	----------	----------	--------	--------

Dos 69 pacientes mobilizados com citarabina, 8 (11%) necessitaram de transfusão de concentrados de hemácias e 2 (3%) dos pacientes necessitaram de transfusão de plaquetas. A decisão de realizar transfusão foi tomada juntamente entre a equipe de aférese e assistencial baseada em sintomas de anemia, presença de sangramento ativo, com alvo de 50 mil plaquetas para pacientes em programação de passagem de cateter, 10 mil plaquetas como profilaxia primária em pacientes sem sangramento ativo e valor de hematócrito superior a 30% para aférese e coleta de CPH.

Nenhum dos pacientes apresentou neutropenia febril durante a quimiomobilização e nenhum dos pacientes precisou ser internado por complicações relacionadas ao procedimento.

3.5 Impacto da mobilização nos resultados do TCTH

Dos 66 pacientes que realizaram coleta de CPH, 64 pacientes foram submetidos a TCTH, dos quais 2 pacientes realizaram 2 transplantes (tandem), totalizando 66 TCTH realizados. Todos os pacientes tiveram enxertia de neutrófilos e plaquetas dentro do período habitual, com exceção de 1 paciente que faleceu por septicemia 3 dias após o transplante, sem tempo hábil para enxertia medular. O número mediano de dias para enxertia de neutrófilos (contagem de neutrófilos acima de 500 por 2 dias consecutivos) foi de 10 dias (7-13) e o número de dias de internação após a realização do transplante foi de 12 dias (10-19).

Tabela 14. Tempo para enxertia e duração de internação após TCTH

Variável	N. Obs.	Média	Des. Pad.	Med	Q1	Q3	Min.	Max.
Dias para enxertia	64	9,89	1,01	10	9	10	7	13
Dias de internação após TMO	61	12,85	2,1	12	11	14	10	19

4. DISCUSSÃO

Aproximadamente 24.000 autotransplantes são realizados anualmente na Europa e 14.000 nos Estados Unidos (PASSWEG *et al.*, 2016). De acordo com dados da ABTO, o Brasil realizou no ano de 2022 aproximadamente 3.990 TCTH incluindo transplantes autólogos e alogênicos, número muito inferior ao realizado em países desenvolvidos. Embora a oferta do tratamento venha aumentando anualmente, o número de TCTH realizados no país ainda é inferior ao adequado, levando a filas por leitos para a realização do procedimento em serviços de referência, concentrados principalmente na região sudeste do Brasil (CORREA *et al.*, 2022). Vários fatores dificultam a ampliação do número de TCTH realizados no país, incluindo financiamento, recursos humanos, infraestrutura, regulação e interiorização da medicina. Entre os processos críticos para a realização de TCTH, a coleta por aférese, processamento e criopreservação de CPH provavelmente são os mais importantes, restritos a poucos serviços especializados, impedindo sua ampliação em centros que não dispõem de tais recursos (JAIMOVICH *et al.*, 2017). Mesmo hospitais que dispõem de leitos para tratamento de pacientes oncológicos muitas vezes não dispõem de laboratórios de processamento celular e os pacientes são encaminhados para serviços especializados para realização de TCTH.

Uberlândia é o segundo município mais populoso de Minas Gerais, localizado no sudeste do Brasil (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICAS, 2023). Embora conte com serviço especializado no tratamento de pacientes com neoplasias hematológicas e hemocentro regional com serviço de aférese para doação de plaquetas e hemácias, não possuía até o ano de 2018 serviço de TCTH. Com o objetivo de atender pacientes do município e da região de forma integral, recebeu autorização do Sistema Nacional de Transplantes para realização de TCTH em pacientes da saúde suplementar em 2018 e do Sistema Único de Saúde em 2020.

Apesar de estrutura de internação com filtro, pressão positiva com fluxo laminar, controle de umidade e temperatura, posto de enfermagem próprio, leitos de isolamento e equipe especializada, a coleta de CPH deveria ser realizada no hemocentro regional, com limitações em relação a realização de contagem de células CD34 por citometria de fluxo, com necessidade de transporte da amostra para a capital do estado a 700 km de distância e demora de até 18 horas para resultado. Além disso, a máquina de aférese utilizada para doação de hemocomponentes, que seria também utilizada para coleta de CPH, processa apenas baixas volemias e embora

possa ser utilizada para este fim, pode requerer maior número de sessões para atingir o alvo adequado de células progenitoras para TCTH. Outra limitação é o funcionamento do hemocentro apenas em dias úteis, que somado ao tempo de transporte de amostras para realização de exames e envio da bolsa de CPH ao laboratório de processamento celular em Belo Horizonte, permitiria a coleta em apenas 3 dias da semana. Tais limitações, comuns em serviços do interior do Brasil e em outros países em desenvolvimento, requerem protocolos locais para o pleno funcionamento e necessidade de adequações no processo de mobilização de CPH, que permitam superar tais dificuldades.

O esquema de mobilização escolhido idealmente deve apresentar baixa toxicidade, permitindo sua realização em pacientes previamente tratados para neoplasia maligna com esquemas citotóxicos, muitas vezes idosos e imunossuprimidos. Deve permitir a coleta do número de CPH desejado com necessidade de poucas sessões de aférese devido à distância do centro de coleta e o centro de criopreservação, com necessidade de transporte das bolsas de CPH coletadas para processamento. Deve permitir altas contagens de CD34 em sangue periférico mobilizado, de tal forma que seja capaz de superar o processamento de baixas volemias em máquinas de aférese de fluxo intermitente, semelhantes à de doação de plaquetas ou hemácias. Deve ser ainda reprodutível, com cinética previsível, permitindo coleta dentro do período programado e por último eficiente, com taxa de sucesso que permita a implementação de tais protocolos e pleno funcionamento do centro de transplantes apesar das limitações impostas.

A utilização de G-CSF com ou sem quimioterapia usualmente é empregada com objetivo de mobilizar CPH, enquanto o uso preemptivo de Plerixafor é usualmente limitado a pacientes com maior risco de falha ou como segunda linha de tratamento (ANTAR *et al.*, 2015). No entanto, a melhor estratégia de mobilização ainda é incerta devido o pequeno número de estudos randomizados e o esquema utilizado muitas vezes é individualizado de acordo com características dos pacientes e do centro transplantador (LUO *et al.*, 2022). Embora a utilização de citocinas como G-CSF seja a principal medicação utilizada com objetivo de mobilização de CPH, pode apresentar índice de falha de 20 a 50%, com número de CPH coletadas relativamente baixo quando comparado a quimiomobilização, impedindo seu uso rotineiro quando o procedimento de aférese permite apenas o processamento de baixas volemias (GILRAT *et al.*, 2014).

A estratégia de quimiomobilização é capaz de promover a mobilização de maior número de células CD34 e conseqüentemente permitir a coleta de maior quantidade de CPH em relação

a G-CSF, porém esbarra em maior toxicidade (SONG *et al.*, 2019). Embora o tratamento seja amplamente realizado na prática clínica, existem poucos estudos randomizados comparando a quimiomobilização com a utilização de G-CSF e o melhor esquema posológico, dosagem e medicação quimioterápica a ser utilizada continuam indefinidos (LUO *et al.*, 2022).

Quimiomobilização com ciclofosfamida foi comparada com G-CSF em estudo randomizado em pacientes com linfoma não Hodgkin (GAZITT *et al.*, 2000). A adição de ciclofosfamida na dose de $5\text{g}/\text{m}^2$ permitiu coleta de maior quantidade de CPH comparado com G-CSF, no entanto o número de sessões de aférese para coleta de 1×10^9 células nucleadas por quilograma (WBCs/kg) foi similar nos dois grupos, sem diferença nas taxas de enxertia de neutrófilos e plaquetas. Em outro estudo randomizado para avaliação de pacientes com mieloma múltiplo, 44 pacientes foram mobilizados com G-CSF ou $6\text{g}/\text{m}^2$ de ciclofosfamida. O número de células CD34 coletadas foi maior no grupo que utilizou ciclofosfamida em comparação a G-CSF ($33,4 \times 10^6$ contra $5,8 \times 10^6$). No entanto o número de pacientes que coletaram o alvo de pelo menos 4×10^6 , o suficiente para duplo transplante, não foi diferente entre os grupos (77% de pacientes com G-CSF e 82% de pacientes que utilizaram ciclofosfamida (DESIKAN *et al.*, 1998). Novamente o tempo para enxertia foi similar em ambos os grupos. Os pacientes que utilizaram ciclofosfamida apresentaram maior taxa de hospitalizações para tratamento de infecções decorrentes de neutropenia, maior incidência de citopenias com necessidade de transfusão de hemocomponentes, eventos cardíacos e cistite hemorrágica relacionados a quimioterapia.

Um estudo recente randomizou 69 pacientes com mieloma múltiplo após tratamento de indução contendo lenalidomida para mobilização com $2\text{g}/\text{m}^2$ de ciclofosfamida e não revelou diferença estatística em alcançar pelo menos 3×10^6 CD34/kg para um único transplante ou 6×10^6 para um duplo TCTH com 1 ou 2 sessões de aférese em comparação com G-CSF (SILVENNOINEN *et al.*, 2016). Nesse estudo o uso de Plerixafor preemptivo foi permitido, levando a um viés na comparação entre os grupos. Os pacientes mobilizados com ciclofosfamida apresentaram contagens de células CD34 em sangue antes da primeira aférese similares a pacientes com G-CSF, porém com diferença antes da segunda coleta $45 \times 10/\mu\text{l}$ (9 – 140) e $33 \times 10/\mu\text{l}$ (18 – 95), $P = 0.032$. No mesmo estudo, pacientes mobilizados com ciclofosfamida deveriam realizar aférese para coleta de CPH a partir do 10º dia do início da mobilização, se a dosagem de células CD34 em sangue periférico fosse maior que $10/\mu\text{l}$. Apesar da mediana de dias para atingir o pico de CD34 tenha sido 11, o intervalo variou entre 10 e 15 dias.

Em nossa instituição foi padronizado a mobilização com citarabina em dose intermediária baseado em estudos retrospectivos com alta eficácia e previsibilidade de coleta em pacientes com mieloma múltiplo e linfoma não Hodgkin, incluindo pacientes mal mobilizadores ou que haviam falhado a mobilização anterior. Giebel *et al.* (2013) incluíram 70 mobilizações consecutivas realizadas com citarabina na dose de $400\text{mg}/\text{m}^2$ duas vezes ao dia, em dois dias, dose total de $1600\text{mg}/\text{m}^2$ entre julho de 2011 e março de 2012 em pacientes não mobilizados anteriormente e comparou os resultados retrospectivamente com 37 pacientes mobilizados com ciclofosfamida na dose total de $4\text{g}/\text{m}^2$ dividido em dois dias que realizaram mobilização entre 2010 e 2011. Entre os pacientes mobilizados com citarabina, 84% coletaram entre o dia 13 e 15 de mobilização, com média de CPH coletadas de $14,5 \times 10^6$ CD34/kg, nos quais 91% dos pacientes necessitaram de apenas uma única aférese, contra $5,1 \times 10^6$ CD34/kg em pacientes que utilizaram ciclofosfamida. No estudo 97% dos pacientes com citarabina foram capazes de coletar pelo menos 2×10^6 CD34/kg e 83% pelo menos 5×10^6 enquanto no grupo mobilizado com ciclofosfamida 62 e 49% dos pacientes foram capazes de alcançar as mesmas marcas, respectivamente.

Calderon-Cabrera *et al.* (2015) mobilizaram 33 pacientes com linfoma que haviam falhado ao esquema anterior de mobilização, incluindo 2 pacientes que apresentaram falha com Plerixafor, com mediana de 3 linhas de tratamento prévios. Foi utilizada citarabina na dose de $400\text{mg}/\text{m}^2$ em 3 dias, dose total de 1200mg, associado a G-CSF na dose de 10 a $12\text{mcg}/\text{kg}/\text{d}$. O estudo demonstrou 96,8% de eficácia em alcançar pelo menos $2,5 \times 10^6$ CD34/kg. A mediana de dias entre o fim da citarabina e a aférese foi 13 (12-20). Diferente do estudo anterior, os pacientes não requereram internação para aplicação de quimioterapia, por se tratar de dose única diária.

Callera A, Rosa e Callera F (2019) também avaliaram em estudo retrospectivo 81 mobilizações consecutivas utilizando citarabina na dose de $1600\text{mg}/\text{m}^2$ em 2 dias, com necessidade de internação para a infusão da quimioterapia, em pacientes com neoplasia hematológica e tumor de células germinativas, com 98% de eficácia em atingir 5×10^6 em pacientes com mieloma múltiplo e 88% de eficácia em atingir 2×10^6 em pacientes com linfoma, tumores sólidos e mieloma múltiplo em segundo TCTH. Entre os pacientes do primeiro e segundo grupo, respectivamente 33% e 63% receberam transfusão de plaquetas e 24 dos 81 pacientes mobilizados receberam transfusão de hemácias.

Czerw *et al.* (2019) compararam de forma randomizada citarabina em dose intermediária na dose de $1600\text{mg}/\text{m}^2$ associado a G-CSF contra apenas G-CSF em pacientes

com mieloma múltiplo. O grupo com citarabina foi capaz de coletar 5×10^6 CD34/kg em 98% dos casos, com necessidade de uma única aférese em 86% das vezes. No grupo que utilizou apenas G-CSF a taxa de falha foi de 30% e apenas 41% dos pacientes foram capazes de coletar com 1 aférese. A maior taxa de sucesso nos pacientes mobilizados com citarabina foi atribuída ao maior número de células CD34/ μ l circulantes, 346 células/ μ l (11 a 1044) contra 40 células/ μ l (1 a 326) em pacientes mobilizados com G-CSF. Os resultados foram capazes, pela primeira vez, de demonstrar eficácia superior de quimomobilização em comparação a CGSF, diferente dos estudos anteriores com ciclofosfamida nos quais demonstravam um maior número de células coletadas, porém com eficácia e número de aféreses semelhantes entre os grupos. Os pacientes que utilizaram citarabina apresentaram maior incidência de toxicidade hematológica, incluindo 9% de neutropenia grau 3 e 25% de neutropenia grau 4, com duração mediana de neutropenia de 2 dias. Como consequência 4 pacientes apresentaram infecção e foram tratados com antibioterapia. O grupo mobilizado com citarabina apresentou ainda 27% de trombocitopenia grau 3 e 48% grau 4, com duração mediana de 3 dias (1 a 5 dias), com 34% dos pacientes necessitando de transfusão de plaquetas. A incidência de transfusão de hemácias foi de 7% e não diferiu entre os grupos.

A utilização de citarabina em dose intermediária associada a G-CSF com objetivo de promover mobilização e coleta de CPH no nosso centro, da mesma forma que nos estudos anteriores, foi capaz de fornecer alta taxa de sucesso em coletar pelo menos 2×10^6 CD34/kg, com 95% dos pacientes sendo capazes de realizar a coleta de CPH acima desse valor e 89% dos pacientes requerendo apenas 1 aférese para atingir o alvo requerido. O resultado se deve ao alto número de células CD34/ μ l em sangue periférico mobilizado, com mediana de 85,13 CD34/ μ l no dia anterior a coleta (0,59 - 921,78), permitindo que a coleta fosse realizada mesmo em máquina de aférese com processamento de baixa volemia em todos os 26 pacientes que utilizaram o equipamento, sem diferença estatística em relação a máquina de aférese de processamento de grandes volemias, que apresentou 93% de eficácia ($p = 0,2852$).

Semelhante aos estudos anteriores, a mobilização se mostrou previsível, com 77% dos pacientes que realizaram coleta de CPH iniciando a aférese no dia 16 e até 97% dos pacientes no dia 17, permitindo que a coleta fosse realizada dentro do período programado. A reprodutividade aliada a eficiência do protocolo permitiu que os pacientes fossem submetidos ao procedimento mesmo tendo sido coletado amostra de sangue para CD34 no dia anterior ao programado para a aférese. Treze pacientes mobilizados tiveram contagem de menos de 10 células CD34/ μ l no dia anterior a primeira sessão de aférese. Apesar do nível baixo, alguns

pacientes foram submetidos a coleta por decisão da equipe transplantadora por se tratar de exame realizado no dia anterior, com até 18 horas de atraso em relação ao momento da aférese e apresentaram 76% de sucesso na coleta. Com objetivo de avaliar se a dosagem de CD34 >10 células/ μ l no dia anterior se associa ao sucesso em coletar pelo menos 2×10^6 CD/kg foi realizado teste qui quadrado que confirmou associação com a sucesso na coleta ($p = 0,0055$). Da mesma forma foi avaliado se o teste poderia ser substituído pela contagem de células linfomononucleadas em hemograma realizado imediatamente antes da aférese. A dosagem superior a 1000 células foi atingida em 42 dos 46 pacientes que tiveram o teste avaliado, com 100% de sucesso de coleta neste grupo. Entre os 4 pacientes que tiveram nível menor que 1000 células linfomononucleadas/ μ l, apenas 1 (25%) foi capaz de coletar o número de células CD34/kg programado ($P = 0,0003$). O resultado é importante por permitir que a dosagem de células linfomononucleadas em pacientes mobilizados com citarabina possa ser utilizada para tomada de decisão quanto a realização de aférese, podendo auxiliar centros de transplante que não possuem citometria e necessitam de envio de amostra para dosagem de CD34 para outra localidade, com atraso no resultado do exame.

O estudo também demonstrou que a resposta ao tratamento anterior, o diagnóstico de linfoma ou tumor de células germinativa e a realização de segundo transplante não se associaram a taxa de sucesso de coleta. A soma desses e demais fatores de risco, incluindo idade superior a 65 anos, radioterapia e mais de uma linha de tratamento da mesma forma não se associou a taxa de sucesso na coleta. Quando se avalia o número de células CD34 em sangue periférico mobilizado pré coleta, apenas a realização de segundo TCTH, se correlaciona com a menor contagem de CD34/ μ l ($p=0,01$), embora não esteja associado a falha de coleta. Em análise univariada a soma de fatores de risco, além do aumento do número de linhas de tratamento se correlaciona negativamente com a dosagem de células CD34 mobilizadas, porém em análise multivariada apenas o número de linhas de quimioterapia se correlaciona com a dosagem de células CD34/ μ l em sangue periférico pré coleta ($p=0,04$).

O nosso estudo, diferente dos demais estudos com citarabina em dose intermediária, utilizou a dose total de $1200\text{mg}/\text{m}^2$ dividida em 3 dias em pacientes que, em sua maioria, não haviam realizado mobilização anterior. A infusão de uma dose única diária tem a vantagem de não necessitar de internação para aplicação da quimioterapia no período noturno, permitindo que a mobilização ocorresse em ambiente ambulatorial. A dose inferior de citarabina comparada aos estudos com $1600\text{mg}/\text{m}^2$ pode ter contribuído para a menor toxicidade do tratamento, não sendo observado nenhum episódio de neutropenia febril ou internação para

tratamento de complicações relacionadas a mobilização. Além disso foi observado apenas 6% dos pacientes apresentando plaquetopenia grau 3 ou grau 4, com 3% dos pacientes com necessidade de transfusão de plaquetas conforme o protocolo local e 11% dos pacientes necessitando transfusão de hemácias, números inferiores aos demais estudos que utilizaram dose superior de citarabina.

Todos os pacientes que realizaram coleta de CPH, com exceção de 2 pacientes que faleceram por progressão de mieloma múltiplo, realizaram TCTH. Um paciente apresentou septicemia e faleceu 3 dias após a realização da infusão de CPH, não sendo possível avaliar o tempo de enxertia. Todos os demais pacientes apresentaram enxertia de neutrófilos dentro do período adequado e o número de dias de internação após o transplante foi de 12 dias (10 – 19).

5. CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados sugerem que citarabina em dose intermediária associada a G-CSF é um possível e efetivo regime de mobilização. Além disso, a capacidade de administração em regime ambulatorial, a possibilidade de predizer o dia do início da coleta, o número alto de células CD34/ μ l mobilizadas e a capacidade de mobilizar pacientes com diferentes neoplasias hematológicas e tumores sólidos, mesmo pacientes considerados mal mobilizadores com múltiplos fatores de risco de falha, possibilitou alto índice de sucesso de coleta, na maioria das vezes em uma única aférese, com baixo risco de complicações.

A mobilização com citarabina permitiu que o procedimento fosse realizado apesar das limitações locais, contribuindo para a implementação e consolidação do serviço de TCTH em nossa instituição, podendo ser utilizada como guia prático para centros que tem objetivo de realizar TCTH, sobretudo em países em desenvolvimento.

SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

O estudo atual trata-se de análise retrospectiva e embora considere mobilizações consecutivas de pacientes com intenção de se realizar TCTH, é passível de vieses. Além disso, é comum a omissão de dados de prontuário em estudos retrospectivos, com limitação de análise sobretudo de eventos adversos relacionados ao procedimento. Por esse motivo sugere-se a realização de estudo prospectivo, controlado para melhor caracterização da amostra e resultados.

Ainda considerando os dados coletados de forma retrospectiva, a comparação da mobilização com citarabina associado a G-CSF com G-CSF isoladamente também é possível, embora esbarre em vieses de seleção, uma vez que pacientes considerados mal mobilizadores geralmente são selecionados para quimioterapia pela maior eficácia relacionada ao procedimento. Dessa forma, apenas em estudo prospectivo e randomizado seria capaz de fornecer maiores informações, e embora tenha sido publicado estudo semelhante em pacientes com mieloma múltiplo, pacientes com linfomas e tumor de células germinativas não foram incluídos.

Além disso a utilização de menor dose de citarabina no presente estudo, com resultados semelhantes e menor taxa de eventos adversos em relação àqueles com dose superior merece ser mais bem caracterizada em estudo comparativo prospectivo.

BIBLIOGRAFIA

ALBAKRI, M.; TASHKANDI, H.; ZHOU, L. A Review of Advances in Hematopoietic Stem Cell Mobilization and the Potential Role of Notch2 Blockade. **Cell Transplantation**. v. 29, n. p. 1-13, Jan. 2020

ANDERLINI, P.; RIZZO, J. D.; NUGENT, M. L.; SCHMITZ, N.; CHAMPLIN, R. E.; HOROWITZ M. M. Peripheral blood stem cell donation: an analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases. **Bone Marrow Transplantation**. v. 27, n. 7, p. 689-692, Abr. 2001

ANTAR, A.; OTROCK, Z. K.; KHARFAN-DABAHA, M. A.; GHADDARA, H. A.; KREIDIEH, N.; MAHFOUZ, R.; BAZARBACHI, A. G-CSF plus preemptive plerixafor vs hyperfractionated CY plus G-CSF for autologous stem cell mobilization in multiple myeloma: effectiveness, safety and cost analysis. **Bone Marrow Transplantation**. v. 50, n. 6, p. 813-817, Jun. 2015

ARORA, S.; MAJHAIL, N. S.; LIU, H. Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in Contemporary Era. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**. v. 19, n. 9, p. 200-205, Abr. 2019

ASSOCIACAO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ORGAOS. **Dimensionamento dos transplantes realizados no Brasil e em cada estado**. Disponível em <https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2023/03/rbt2022-naoassociado-2.pdf&hl=en>. Acesso em: 07 mai. 2023

ATTAL, M.; HAROUSSEAU, J. L.; STOPPA, A. M.; SOTTO, J. J.; FUZIBET, J. G.; ROSSI, J. F.; CASASSUS, P.; MAISONNEUVE, H.; FACON, T.; IFRAH, N.; PAYEN, C.; BATAILLE, R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation

and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. **The New England Journal of Medicine**. Waltham, v. 335, n. 2, p. 91-97, Jul. 1996

BASHEY, A.; DONOHUE, M.; LIU, L.; MEDINA, B.; CORRINGHAM, S.; IHASZ, A.; CARRIER, E.; CASTRO, J. E.; HOLMAN, P. R.; XU, R.; LAW, P.; BALL, E. D.; LANE, T. A. Peripheral blood progenitor cell mobilization with intermediate-dose cyclophosphamide, sequential granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor and granulocyte-colony-stimulating factor, and scheduled commencement of leukapheresis in 225 patients undergoing autologous transplantation. **Transfusion**. v. 47, n. 11, p. 2153-2160, Nov. 2007

BENEDETTI G.; PATOIA L.; GIGLIETTI, A.; ALESSIO, M.; PELICCI, P.; GRIGNANI, F. Very large amounts of peripheral blood progenitor cells eliminate severe thrombocytopenia after high-dose melphalan in advanced breast cancer patients. **Bone Marrow Transplantation**. v. 24, n. 9, p. 971-979, Nov. 1999

BENSINGER, W. I.; WEAVER, C. H.; APPELBAUM, F. R.; ROWLEY, S.; DEMIRER, T.; SANDERS, J.; STORB, R.; BUCKNER C. D. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. **Blood**. Washington DC, v. 85, n. 6, p. 1655-1658, Mar. 1995

BIANCO, P. Bone and the hematopoietic niche: a tale of two stem cells. **Blood**. Washington D.C., v. 117, n. 20, p. 5281-5288, Mai. 2011

BOGUCKA-FEDORCZUK, A.; CZYZ, A.; KALICIŃSKA, E.; SAWICKI, M.; LASZKOWSKA-LEWKO, M.; WICHERSKA-PAWŁOWSKA, K.; RYBKA, J.; SZEREMET, A.; PRAJS, I.; SZYMCZAK, D.; WRÓBEL, T. Higher efficacy of intermediate dose cytarabine + G-CSF compared to cyclophosphamide + G-CSF in hematopoietic stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. **Journal of Clinical Apheresis**. v. 35, n. 4, p. 246-254, Ago. 2020.

BOJANIC, I.; DUBRAVCIC, K.; BATINIC, D.; CEPULIC, B. G.; MAZIC, S.; HREN, D.; NEMET, D.; LABAR, B. Large volume leukapheresis: Efficacy and safety of processing patient's total blood volume six times. **Transfusion and Apheresis Science**. v 44, n. 2, p 139-147, Abr. 2011

BONIG, H.; PAPAYANNOPOULOU, T. Hematopoietic stem cell mobilization: updated conceptual renditions. **Leukemia**. Londres, v. 27, n. 1, p. 24–31, Jan. 2013

CALDERÓN-CABRERA, C.; GONZÁLEZ, M. C.; MARTÍN, J.; HERRANZ, E. E.; NOGUEROL, P.; CRUZ, F. D. L.; CARRILLO, E.; FALANTES, J. F.; PARODY, R.; ESPIGADO, I.; PÉREZ-SIMÓN, J. A. Intermediate Doses of Cytarabine Plus Granulocyte-Colony-Stimulating Factor as an Effective and Safe Regimen for Hematopoietic Stem Cell Collection in Lymphoma Patients With Prior Mobilization Failure. **Transfusion**. n. 55, v. 4, p. 875-879, Abr. 2015.

CALLERA, A. F., ROSA, E. S., CALLERA, F. Intermediate-dose Cytarabine Plus G-CSF as Mobilization Regimen for Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Heavily Pre-Treated Patients With Hematological and Non-Hematological Malignancies. **Transfusion and Apheresis Science**. n. 58, v. 3, p. 318-322, Jun. 2019.

CHRISTOPHERSON, K. W.; COOPER, S.; HANGOC, G.; BROXMEYER, H. E. CD26 is essential for normal G-CSF-induced progenitor cell mobilization as determined by CD26^{-/-} mice. **Experimental Hematology**. Vancouver, v. 31, n. 11, p. 1126-1134, Nov. 2003

CLINE, M. J.; GOLDE, D. W. Mobilization of hematopoietic stem cells (CFU-C) into the peripheral blood of man by endotoxin. **Experimental Hematology**. Vancouver, v. 5, n. 3, p. 186-190, Mai. 1977

COPELAN E. A. Hematopoietic stem-cell transplantation. **The New England Journal of Medicine**. Waltham, v. 354, n. 17, p. 1813-1826, Abr. 2006

CORREA, C. *et al.* Increasing access to hematopoietic cell transplantation in Latin America: results of the 2018 LABMT activity survey and trends since 2012. **Bone Marrow Transplantation**. v. 57, n. 6, p. 881-888, Jun. 2022

COSTA, L. J.; ALEXANDER, E. T.; HOGAN, K. R.; SCHAUB, C.; FOUTS, T. V.; STUART, R. K. Development and validation of a decision-making algorithm to guide the use of plerixafor for autologous hematopoietic stem cell mobilization. **Bone Marrow Transplantation**. v. 46, n. 1, p. 64–69, Jan. 2011

CZERW, T.; SADUS-WOJCIECHOWSKA, M.; MICHALAK, K.; NAJDA, J.; MENDREK, W.; SOBCZYK-KRUSZELNICKA, M.; GLOWALA-KOSINSKA, M.; CHWIEDUK, A.; MITRUS, I.; SMAGUR, A.; HOLOWIECKI, J.; GIEBEL, S. Increased Efficacy of Stem Cell Chemomobilization with Intermediate-Dose Cytarabine Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Compared with G-CSF Alone in Patients with Multiple Myeloma: Results of a Randomized Trial. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 25, n. 2, p. 248-255, Fev. 2019.

DE KRUIJF, E. F. M.; FIBBE, W.E.; VANPEL, M. Cytokine-induced hematopoietic stem and progenitor cell mobilization: unraveling interactions between stem cells and their niche. **Annals of the New York Academy of Sciences**. Nova York, v. 1466, n. 1, p. 24-38, Abr. 2020

DE KRUIJF, E. F. M.; ZUIJDERDIJN, R.; STIP, M. C.; FIBBE, W. E.; VAN PEL, M. Mesenchymal stromal cells induce a permissive state in the bone marrow that enhances G-CSF-induced hematopoietic stem cell mobilization in mice. **Experimental Hematology**. Vancouver, v. 64, p. 59–70, Ago. 2018

DESIKAN, K.R.; BARLOGIE, B.; JAGANNATH, S.; VESOLE, D. H.; SIEGEL, D.; FASSAS, A.; MUNSHI, N.; SINGHAL, S.; MEHTA, J.; TINDLE, S.; NELSON, J.; BRACY, D.; MATTOX, S.; TRICOT, G. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blood stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with

or without cyclophosphamide in multiple myeloma. **Journal of Clinical Oncology**. v. 16, n. 4, p. 1547-1553, Abr. 1998.

DIPERSIO, J. F.; MICALLEF, I. N.; STIFF, P. J.; BOLWELL, B. J.; MAZIARZ, R. T.; JACOBSEN, E.; NADEMANEE, A.; MCCARTY, J. BRIDGER, G.; CALANDRA, G. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**. v. 27, n. 28, p. 4767–4773, Out. 2009

DIPERSIO, J. F.; STADTMAUER, E. A.; NADEMANEE, A.; MICALLEF, I. N. M.; STIFF, P. J.; KAUFMAN, J. L.; MAZIARZ, R. T.; HOSING, C.; FRÜEHAUF, S.; HORWITZ, M.; COOPER, D.; BRIDGER, G.; CALANDRA, G. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. **Blood**. Washington D.C., v. 113, n. 23, p. 5720–5726, Jun. 2009

DÜHRSEN, U.; VILLEVAL, J. L.; BOYD, J.; KANNOURAKIS, G.; MORSTYN, G.; METCALF, D. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. **Blood**. v. 72. N. 6, p 2074-2081, Dez. 1988.

DUONG, H.K.; SAVANI, B. N.; COPELAN, E.; DEVINE, S.; COSTA, L. J.; WINGARD, J. R.; SHAUGHNESSY, P.; MAJHAIL, N.; PERALES, M. A.; CUTLER, C. S.; BENSINGER, W.; LITZOW, M. R.; MOHTY, M.; CHAMPLIN, R. E.; LEATHER, H.; GIRALT, S.; CARPENTER, P. A. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the american society for blood and marrow transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 20, n. 9, p. 1262-1273, Set. 2014.

GASOVÁ, Z.; MARINOV, I.; VODVÁRKOVÁ, S.; BÖHMOVÁ, M.; BHUYIAN-LUDVÍKOVÁ, Z. PBPC collection techniques: standard versus large volume leukapheresis

(LVL) in donors and in patients. **Transfusion and Apheresis Science**. v. 32, n. 2, p. 167-176, Abr. 2015

GAZITT, Y.; CALLANDER, C.; FREYTES, C.O.; SHAUGHNESSY, P.; LIU, Q.; TSAI, T. W.; DEVORE, P. Peripheral blood stem cell mobilization with cyclophosphamide in combination with G-CSF, GM-CSF, or sequential GM-CSF/G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma patients: a randomized prospective study. **Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research**. v. 9, n. 5, p. 737-748, Out. 2000

GIEBEL, S.; KRUZEL, T.; CZERW, T.; SADUS-WOJCIECHOWSKA, M.; NAJDA, J.; CHMIELOWSKA, E.; GROSICKI, S.; JURCZYSZYN, A.; PASIARSKI, M.; NOWARA, E.; GLOWALA-KOSINKA, M.; CHWIEDUK, A.; MITRUS, I.; SMAGUR, A.; HOLOWIECKI, J. Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. **Bone Marrow Transplantation**. v. 48, n. 7, p 915-921, Jul. 2013.

GIRALT, S.; COSTA, L.; SCHRIBER, J.; DIPERSIO, J.; MAZIARZ, R.; MCCARTY, J.; SHAUGHNESSY, P.; SNYDER, E.; BENSINGER, W.; COPELAN, E.; HOSING, C.; NEGRIN, R.; PETERSEN, F. B.; RONDELLI, D.; SOIFFER, R.; LEATHER, H.; PAZZALIA, A.; DEVINE, S. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. n.20, v.3, p295-308, Mar. 2014.

HENDRIX, C. W.; FLEXNER, C.; MACFARLAND, R. T.; GIANDOMENICO, C.; FUCHS, E. J.; REDPATH, E.; BRIDGER, G.; HENSON, G. W.. Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 44, n. 6, p1667-1673, Jun. 2000.

HOPMAN, R. K.; DIPERSIO, J. F. Advances in Stem Cell Mobilization. **Blood Reviews**. v. 28, n. 1, p 31-40, Jan. 2014

HÜBEL, K.; LILES, W. C.; BROXMEYER, H. E.; RODGER, E.; WOOD, B.; COOPER, S.; HANGOC, G.; MACFARLAND, R.; BRIDGER, G. J.; HENSON, G. W.; CALANDRA, G.; DALE, D.C. Leukocytosis and Mobilization of CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells by AMD3100, a CXCR4 Antagonist. **Supportive Cancer Therapy**. v. 1, n. 3, p. 165-172, Abr. 2004

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais. Estimativas da população residente com data de referência 1o de julho de 2020. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg/uberlandia>. Acesso em 07 mai. 2023

JAIMOVICH, G.; ROLON, J. M.; BALDOMERO, H.; RIVAS, M. *et al.* Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress. **Bone Marrow Transplantation**. v. 52, n. 5, p. 671–677, Mai. 2017

KETTERER, N.; SALLES, G.; RABA, M.; ESPINOUSE, D.; SONET, A.; TREMISI, P.; DUMONTET, S.; MOULLET, I.; ELJAAFARI-CORBIN, A.; NEIDHARDT-BERARD, E. M.; BOUAFIA, F.; COIFFIE, B. High CD34⁺ cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. **Blood**. v. 91, n. 9, p. 3148-3155, Mai. 1998.

LUCARELLI, G.; GALIMBERTI, M.; POLCHI, P.; ANGELUCCI, E.; BARONCIANI, D.; GIARDINI, C.; POLITI, P.; DURAZZI, S. M.; MURETTO, P.; ALBERTINI, F. Bone Marrow Transplantation in patients with thalassemia. **The New England Journal of Medicine**. Waltham, v. 322, n. 7, p. 417-421, Fev. 1990

LUO, G.; WU, G.; HUANG, X.; ZHANG, Y.; MA, Y.; HUANG, Y.; HUANG, Z.; LI, H.; HOU, Y.; CHEN, J.; LI, X.; XU, S. Efficacy of hematopoietic stem cell mobilization regimens in patients with hematological malignancies: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Stem Cell Research and Therapy**. v. 13, n. 1, p. 123, Mar. 2022

MAJADO, M. J.; MINGUELA, A.; GONZÁLEZ-GARCÍA, C.; SALIDO, E.; BLANQUER, M.; FUNES, C.; INSAUSTI, C. L.; GARCÍA-HERNÁNDEZ, A. M.; MORALEDA, J. M.; MORALES, A. Large-volume-apheresis facilitates autologous transplantation of hematopoietic progenitors in poor mobilizer patients. **Journal of Clinical Apheresis**. v. 24, n. 1, p. 12-17, Jan. 2009.

MENENDEZ-GONZALEZ, J.B.; HOGGATT J. Hematopoietic Stem Cell Mobilization: Current Collection Approaches, Stem Cell Heterogeneity, and a Proposed New Method for Stem Cell Transplant Conditioning. **Stem Cell Reviews and Reports**. v. 17, n. 6, p. 1939–1953, Dez. 2021

ORAN, B.; MALEK, K.; SANCHORAWALA, V.; WRIGHT, D. G.; QUILLEN, K.; FINN, K. T.; VALLEY, M. L.; SKINNER, M.; SELDIN, D. C. Predictive factors for hematopoietic engraftment after autologous peripheral blood stem cell transplantation for AL amyloidosis. **Bone Marrow Transplantation**. v. 35, n. 6, p. 567-575, Mar. 2005

PASSWEG, J. R.; BALDOMERO, H.; BADER, P.; BONINI, C.; CESARO, S.; DREGER, P.; DUARTE, R. F.; DUFOUR, C.; KUBALL, J.; FARGE-BANCEL, D.; GENNERY, A.; KRÖGER, N.; LANZA, F.; NAGLER, A.; SUREDA, A.; MOHTY, M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40,000 transplants annually. **Bone Marrow Transplantation**. v. 51, n. 6, p. 786–792, Jun. 2016

PETIT, I.; SZYPER-KRAVITZ, M.; NAGLER, A.; LAHAV, M.; PELED, A.; HABLER, L.; PONOMARYOV, T.; TAICHMAN, R. S.; ARENZANA-SEISDEDOS, F.; FUJII, N.; SANDBANK, J.; ZIPORI, D.; LAPIDOT, T. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. **Nature Immunology**. Londres, v. 3, n. 7, p. 687-694, Jul. 2022

PHILIP, T.; GUGLIELMI, C.; HAGENBEEK, A.; SOMERS, R.; VAN DER LELIE, H.; BRON, D.; SONNEVELD, P.; GISSELBRECHT, C.; CAHN, J. Y.; HAROUSSEAU, J. L. *et al.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in

relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. **The New England Journal of Medicine**. Waltham, v. 333, n. 23, p. 1540-1545, Dez. 1995

PULSIPHER, M. A.; CHITPHAKDITHAI, P.; MILLER, J. P.; LOGAN, B. R.; KING, R. J.; RIZZO, J. D.; LEITMAN, S. F.; ANDERLINI, P.; HAAGENSON, M. D.; KURIAN, S.; KLEIN, J. P.; HOROWITZ, M. M.; CONFER, D. L. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. **Blood**. Washington D.C., v. 113, n. 15, p 3604–3611, Abr. 2019

PUSIC, I.; JIANG, S. Y.; LANDUA, S.; UY, G. L.; RETTIG, M. P.; CASHEN, A. F.; WESTERVELT, P.; VIJ, R.; CAMILLE N. ABBOUD, A. N.; STOCKERL-GOLDSTEIN, K. E.; SEMPEK, D. S.; SMITH, A. L.; DIPERSIO, J. F. Impact of Mobilization and Remobilization Strategies on Achieving Sufficient Stem Cell Yields for Autologous Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 14, n. 9, p. 1045-1056, Set. 2008

RUSSEL, N.; GRATWOHL, A.; SCHMITZ, N. The place of blood stem cells in allogeneic transplantation. **British Journal of Haematology**. v. 93, n. 4, p. 747-753, Jun. 1996

SALVUCCI, O.; JIANG, K.; GASPERINI, P.; MARIC, D.; ZHU, J.; SAKAKIBARA, S.; ESPIGOL-FRIGOLE, G.; WANG, S.; TOSATO, G. MicroRNA126 contributes to granulocyte colony-stimulating factor-induced hematopoietic progenitor cell mobilization by reducing the expression of vascular cell adhesion molecule 1. **Haematologica**. Nápolis, v. 97, n. 6, p. 818-826, Jun. 2012

SCHMITZ, N.; PFISTNER, B.; SEXTRO, M.; SIEBER, M.; CARELLA, A. M.; HAENEL, M.; BOISSEVAIN, F.; ZSCHABER, R.; MÜLLER, P.; KIRCHNER, H.; LOHRI, A.; DECKER, S.; KOCH, B.; HASENCLEVER, D.; GOLDSTONE, A. H.; DIEHL, V. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with

autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. **The Lancet**; Londres, v. 359, n. 9323, p. 2065–2071, Jun. 2002

SHASTRI, A.; BUDHATHOKI, A.; BARTA, S. K.; KORNBLUM, N.; DERMAN, O.; BATTINI, R.; RAGHUPATHY, R.; VERMA, A. K.; FRENETTE, P. S.; BRAUNSCHWEIG, I.; JANAKIRAM, M. Stimulation of adrenergic activity by desipramine enhances hematopoietic stem and progenitor cell mobilization along with G-CSF in multiple myeloma: A pilot study. **American Journal of Hematology**. v. 92, n. 10, p.1047-1051, Out. 2017

SILVENNOINEN, R.; ANTTILA, P.; SÄILY, M.; LUNDAN, T., *et al.* A randomized phase II study of stem cell mobilization with cyclophosphamide+G-CSF or G-CSF alone after lenalidomide-based induction in multiple myeloma. **Bone Marrow Transplantation**. v. 51, n. 3, p. 372-376, Mar. 2016.

SKYLES, M.; NIKOLIC, B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. **Nature**. Londres, v. 435, n. 7042, p. 620-627, Jun. 2005

SONG, G. Y.; JUNG, S. H.; AHN, S. Y.; JUNG, S. Y.; YANG, D. H.; AHN, J. S.; KIM, H. J.; LEE, J. J. Optimal chemo-mobilization for the collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. **BMC Cancer**. v. 19, n. 1, p. 1-8, Jan. 2019

STIFF, P. J.; MICALLEF, I.; NADEMANEE, A. P; STADTMAUER, E. A.; MAZIARZ, R. T.; BOLWELL, B. J.; BRIDGER, G.; MARULKAR, S.; HSU, F. J.; DIPERSIO, J. F. Transplanted CD34⁺ cell dose is associated with long-term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 17, n. 8, p. 1146-1153, Ago. 2011

WEI, X.; WEI, Y. Stem cell mobilization in multiple myeloma: challenges, strategies, and current developments. **Annals of Hematology**. v. 102, n. 5, p. 995-1009, Mai. 2023

WINKLER, I. G.; BENDALL, L. J.; FORRISTAL, C. E.; HELWANI, F.; NOWLAN, B.; BARBIER, V.; SHEN, Y.; CISTERNE, A.; SEDGER, L. M.; LEVESQUE, J. P. B-lymphopoiesis is stopped by mobilizing doses of G-CSF and is rescued by overexpression of the anti-apoptotic protein Bcl2. **Haematologica**. Nápolis, v. 98, n. 3, p. 325– 333, Mar. 2013