

PROTOCOLO

HC-UFTM/EBSERH

PROCEDIMENTOS EM TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Versão: 2 | 2026



Hospital de Clínicas



SUPERINTENDENTE

LUCIANA DE ALMEIDA SILVA TEIXEIRA

GERENTE DE ATENÇÃO À SAÚDE

LUIZ ANTÔNIO PERTILI RODRIGUES DE RESENDE

CHEFE DA DIVISÃO DE GESTÃO DO CUIDADO

FERNANDO DE FREITAS NEVES

CHEFE DO SETOR DE CUIDADOS ESPECIALIZADOS

IVONE APARECIDA VIEIRA DA SILVA

CHEFE DA UNIDADE DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E ONCOLOGIA

LEONARDO RODRIGUES DE OLIVEIRA

ELABORAÇÃO DA VERSÃO ATUAL

Leonardo Rodrigues de Oliveira, Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia

VALIDAÇÃO TÉCNICA

Ivone Aparecida Vieira da Silva, Setor de Cuidados Especializados

Fernando de Freitas Neves, Divisão de Gestão do Cuidado

Raquel Bessa Ribeiro Rosalino, Unidade de Gestão da Qualidade e Segurança do Paciente

REGISTRO, VALIDAÇÃO DE FORMA E REVISÃO

Ana Paula Corrêa Gomes, Comissão de Gestão da Qualidade Documental

APROVAÇÃO

Luiz Antonio Pertili Rodrigues de Resende, Gerência de Atenção à Saúde

Data da emissão: 7/4/2026

Vigência: dois anos

Código do documento: PRT.HC-UFTM-UHHO.008

ISBN:

Cópia eletrônica não controlada. Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte e sem fins lucrativos. O uso deste documento em meio físico ou fora da vigência pode disseminar informação e/ou procedimento desatualizados © 2026, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Todos os direitos reservados www.ebserh.gov.br



Hospital de Clínicas



1. OBJETIVO

Este protocolo objetiva a padronização de condutas e a atualização de informações acerca das etapas do procedimento de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH) no âmbito do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM) para maior eficácia e segurança do paciente e alinhamento para produção de dados para comparação de resultados obtidos e publicação de informação científica produzida. Também objetiva efetividade nas atividades de ensino.

2. DESCRIÇÃO

Este protocolo organiza o atendimento em todas as etapas do procedimento de TCTH autólogo, evitando-se condutas descentralizadas e permitindo a diminuição de erros.

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

As indicações de TCTH autólogo estão resumidas na tabela abaixo e nos tópicos a seguir, a descrição mais detalhada das três principais indicações em termos de evidência clínica e uso clínico.

Tabela 1. Doenças com indicação de TCTH autólogo

Doenças hematológicas	Doenças não-hematológicas
Mieloma Múltiplo	Tumor de células germinativas
Linfoma de Hodgkin	Neuroblastoma
Linfomas não-Hodgkin	Câncer de ovário e mama
Leucemias agudas	Doenças autoimunes

4. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

Os procedimentos de TCTH autólogos no HC-UFTM serão conduzidos por equipe de profissionais médicos hematologistas e hemoterapeutas, enfermeiros e demais profissionais da Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia (UHHO) do HC-UFTM, devidamente treinados e habilitados.

5. AVALIAÇÃO PRÉ-TCTH AUTÓLOGO

Antes da indicação e da internação do paciente para o TCTH autólogo, há necessidade de esclarecer de forma clara ao paciente e seus familiares os objetivos do transplante, os resultados esperados, bem como suas complicações e implicações futuras. A seguinte rotina de avaliações e de exames deverá ser contemplada:

- Avaliação clínica minuciosa e detalhamento de tratamentos prévios e quimiossensibilidade;
- Aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Realização de Transplante Autólogo de Medula Óssea;
- Rotina laboratorial: hemograma, eletrólitos, ureia, creatinina, transaminases, bilirrubina total e frações, ferritina sérica, desidrogenase láctica sérica, albumina, proteína C reativa, teste de Coombs direto, função tireoidiana, vitamina B12 e ácido fólico;

- Estudo sorológico: hepatite B (anti-Hbs, anti-HBc total, AgHbs), hepatite C, HIV 1 e 2, HTLV I e II, doença de Chagas, sífilis, EBV e CMV;
- Eletrocardiografia;
- Ecocardiografia transtorácica;
- Radiografia tórax (se necessário, complementar avaliação com tomografia de tórax);
- Espirometria pré- e pós-broncodilatador;
- Ultrassonografia de abdome total;
- Tipagem sanguínea (ABO e sistema Rh);
- Pesquisa de anticorpos irregulares;
- Fenotipagem eritrocitária;
- β -HCG (mulheres em idade fértil);
- Avaliação social;
- Avaliação odontológica; e,
- Avaliação proctológica;

6. TCTH AUTÓLOGO EM MIELOMA MÚLTIPLO (MM)

Indicação

Pacientes com mais de 65 anos, poderão se submeter ao TCTH autólogo em condições especiais. O melhor momento é após máxima redução de massa tumoral (preferencialmente resposta igual ou superior à resposta parcial) e infiltração medular por células plasmáticas por meio de quimioterapia de altas doses (controle de sinais e sintomas relacionados à doença, melhora do *status performance* e estabilização de funções orgânicas) com TCTH autólogo como terapia de consolidação. Distintamente a outras malignidades hematológicas, resposta prévia à quimioterapia (quimiossensibilidade) não é pré-requisito de consideração para transplante sendo o curso clínico da doença mais dependente da resposta ao transplante do que resposta à quimioterapia inicial. Estudos demonstram que transplante precoce implica menor utilização de quimioterapia, melhor qualidade de vida e maior sobrevida livre de eventos quando comparado à estratégia de transplante em recidiva ou progressão de doença, não havendo definição precisa sobre real impacto em termos de sobrevida global.

Pacientes com mais de 65-70 anos, com bom *status performance* e sem comorbidades impeditivas poderão se tornar elegíveis após avaliação meticulosa com indicação baseada em benefícios similares obtidos quando comparados com pacientes com menos de 65 anos.

Melhor momento para o transplante

Para pacientes com MM, o melhor momento para o procedimento correlaciona-se com menor número de ciclos de tratamento e intensidade da resposta obtida avaliada por ferramentas de aferição de presença e quantidade de proteína monoclonal e grau de infiltração de medula óssea por plasmócitos anormais (mielograma, biópsia de medula óssea e citometria de fluxo). Assim, este momento habitualmente é após 4-6 ciclos de quimioterapia.

Mobilização de células-tronco hematopoéticas CD34+ no MM

A fonte de células-tronco hematopoéticas será sangue periférico por maior facilidade de obtenção, por menor tempo para recuperação hematológica e por menor risco de

contaminação por células tumorais em relação à medula óssea. Para tal, a mobilização de células-tronco hematopoéticas CD34+ será realizada através do emprego de fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), esquema com emprego de quimioterapia (ciclofosfamida ou vinorelbina) associada a G-CSF.

A mobilização poderá ser realizada por emprego de G-CSF isolado (*Steady State*), sem quimioterapia associada, por menor exposição a quimioterápicos (efeitos colaterais próprios do quimioterápico como neutropenia febril, anemia e plaquetopenia com necessidade de suporte transfusional, alteração no microambiente estromal medular com retardo da enxertia) e facilidade logística. O emprego de quimioterapia associado a G-CSF, baseando-se no mecanismo de *purging in vivo* de células neoplásicas, pode implicar em menor número de aféreses para obtenção de número de células CD34+ suficiente para procedimento e impacto negativo na cinética de enxertia quando comparado a G-CSF isolado (quantidade X qualidade).

A mobilização em sangue periférico será considerada adequada quando a soma de células-tronco hematopoéticas CD34+ de todas as bolsas obtidas por aférese for maior que 2×10^6 /Kg de peso real. Coletas entre $2,5$ e 5×10^6 células CD34+/Kg correlacionam-se com enxertia precoce, menor utilização de antimicrobianos, menor consumo de plaquetas e menor tempo de hospitalização. Mobilização em doença com remissão completa ou resposta parcial muito boa resulta em menor contaminação por células tumorais e enxertia precoce.

Para que não haja interferência no processo de mobilização, talidomida, sulfa e drogas potencialmente mielotóxicas deverão ser suspensa 21-28 dias antes do procedimento. Não há evidências de que regimes de tratamento que contenham talidomida afetem a mobilização de células-tronco (retardo na enxertia de plaquetas). Drogas com propriedades antitrombóticas (ácido acetilsalicílico) ou anticoagulantes comumente utilizados em pacientes com MM deverão ser suspensas em tempo suficiente para normalização de hemostasia, sem comprometer de forma grave o risco tromboembólico do paciente (considerar medidas de prevenção adicionais caso a caso). Drogas anti-hipertensivas deverão ser suspensas 48 horas da aférese.

A mobilização é adversamente afetada por idade avançada, sexo feminino, uso prévio de agentes alquilantes (melfalano) ou análogos de purina (fludarabina) por interferência adversa sobre o *pool* de células-tronco, radioterapia local (pelve), plaquetopenia durante mobilização, grau de infiltração medular por plasmócitos neoplásicos (>15-20%) e mobilização prévia para transplante. Medula óssea não será considerada como fonte de células-tronco hematopoéticas por comprometimento do arcabouço ósseo pélvico pela doença e riscos adicionais à estrutura óssea durante coleta de medula óssea.

As técnicas para redução de contaminação por células tumorais em produtos de aférese não estão indicadas pela ausência comprovado benefício, além de que, a contaminação por células tumorais (devidamente comprovada por meio de técnicas moleculares) não significa a diminuição da sobrevida livre de eventos ou sobrevida global em relação a aféreses não contaminadas.

Tabela 1. Quimiomobilização com ciclofosfamida

Quimiomobilização com ciclofosfamida	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Ciclofosfamida* (1,5-4g/m ² EV em SF 1000ml em 2h)	X*						
Filgrastima	Início em D2						

(5-10µg/Kg/dia SC)	<i>Mantido até recuperação hematológica</i>
Coleta de células-tronco CD34+** (habitualmente entre D+8 e D+11)	Quantificar células CD34+ em sangue periférico a partir de D+8. Iniciar aférese se neutrófilos > 5000/mm ³ e contagem de células CD34+ em sangue periférico >20/µL.

* Utilizar mesma em dose 1,5-2 vezes superior à dose de ciclofosfamida.

** Número de dias de aférese (até 3) para contagem total de células CD34+ > 2x10⁶/Kg. Empregar profilaxia antibacteriana e antifúngica.

Tabela 2. Quimiomobilização com vinorelbina

Quimiomobilização com vinorelbina	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Vinorelbina (35mg/m ² EV em SF 100ml em 10-30 minutos)	X						
Filgrastima (10µg/Kg/dia SC)	<i>Início em D4</i> <i>Mantido até recuperação hematológica</i>						
Coleta de células-tronco CD34+* (habitualmente entre D+8)	Quantificar células CD34+ em sangue periférico a partir de D+8. Iniciar aférese se neutrófilos > 5000/mm ³ e contagem de células CD34+ em sangue periférico >20/µL.						

* Número de dias de aférese (até 3) para contagem total de células CD34+ > 2x10⁶/Kg. Empregar profilaxia antibacteriana e antifúngica.

Tabela 3. Mobilização com G-CSF

Mobilização com G-CSF	D1	D2	D3	D4**	D5**	D6
Filgrastima* (10-16µg/Kg /dia SC)	X	XX	XX	XX	XX***	X
Coleta de células-tronco CD34+					▼	▼****

* Considerar suspensão de filgrastima se leucometria > 100.000/µL

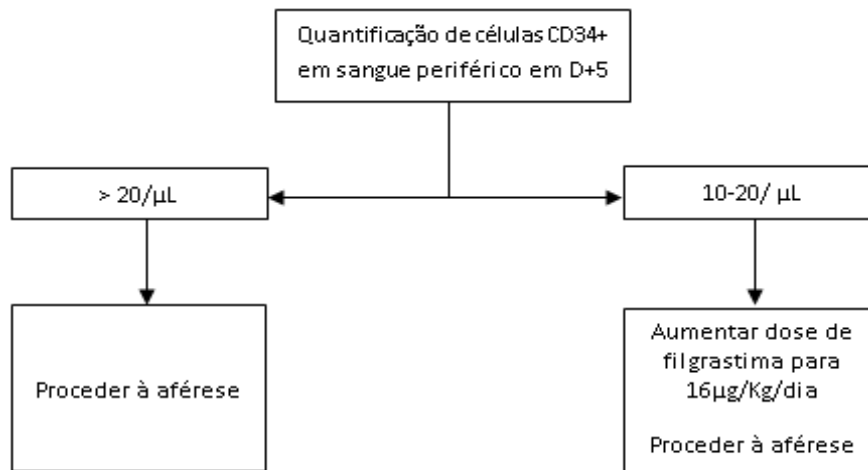
** Quantificação de células CD34+ em sangue periférico

*** Dose administrada 3 horas antes do início de aférese

**** Número de dias de aférese (até 3) para contagem total de células CD34+ > 2x10⁶/Kg

O seguinte fluxograma para ajuste de dose de filgrastima será considerado de acordo com quantificação de células CD34+ em sangue periférico em D+5 em regime de mobilização com G-CSF.

Fluxograma 1. Ajuste de dose de filgrastima em regime de mobilização com G-CSF



Pacientes mal mobilizadores são definidos quando pelo menos 1 dos critérios abaixo listados são encontrados.

Tabela 4. Definição de mal mobilizador

Definição de mal mobilizador
Quantificação de células CD34+ em sangue periférico < 20/µL até D +6 em mobilização com G-CSF ou D +20 em quimiomobilização
Quantidade final de células CD34+ < 2x10 ⁶ /Kg em pelo menos 3 procedimentos de aférese

Número desejado de células-tronco hematopoéticas periféricas (CTHP)

O mínimo desejado para se considerar uma coleta satisfatória é 2x10⁶/Kg de peso atual de células CD34+, sendo o ideal é entre 2,5 a 5x10⁶ células CD34+/Kg. Quantidade final de células-tronco CD34+ poderá ser dividida em 2 a 4 bolsas como produto de aférese (1 a 3 procedimentos).

Regimes de Condicionamento

O regime de quimioterapia de condicionamento utilizado no MM baseia-se no uso de melfalano como agente único, em doses diferentes (140 a 220 mg/m²). O regime de condicionamento visa criar condições para o TCTH. No contexto de TCTH autólogo tem por finalidades principais despovoar o ambiente medular para futura enxertia de células-tronco hematopoéticas previamente mobilizadas, bem como erradicar/reduzir doença de base por quimioterapia em altas doses. Exclusão de radioterapia se faz pelos efeitos tóxicos adversos intensos relacionados a essa modalidade de tratamento.

Os regimes de condicionamento para TCTH autólogo em MM são MEL200 ou MEL140 (em pacientes com insuficiência renal ou submetidos segundo transplante). Em pacientes com mais de 65-70 anos aptos a TCTH autólogo, MEL140 será o regime de condicionamento de escolha. Utilizar o peso ajustado para cálculo de dose.

Verificar sempre antes do início de regime de condicionamento resultado de análises microbiológicas em métodos de cultura automatizados de amostras das bolsas de aférese.

Tabela 5. Esquema MEL200

MEL200*	
Melfalano**	200mg/m ² EV em 1 hora (imediatamente após o preparo em Farmácia)
Infusão	Em 30-60 minutos
Estabilidade	90 minutos para diluição
Diluição	SF 250-500ml
Dia de infusão	D-2 para TCTH autólogos com bolsas de CTHP criopreservadas D-1 em TCTH autólogos com bolsas de CTHP não-criopreservadas

* Em pacientes submetidos ao segundo transplante ou com insuficiência renal, dose de melfalano de 140mg/m².

** Esquema de hidratação pré- e pós-infusão com solução salina (SF 1000ml) para manutenção de diurese >500ml/h (se necessário, administrar furosemida para evitar sobrecarga volêmica).

Infusão de células-tronco hematopoéticas CD34+

A infusão de células-tronco hematopoéticas CD34+ ocorre no D0 devendo ser observados os cuidados relativos à infusão [vide “*Cuidados para Infusão de células-tronco CD34+*”]. Deverá ser respeitado “período de descanso” compreendendo este o tempo decorrido entre término de infusão de drogas utilizadas no condicionamento e infusão de células-tronco hematopoéticas. Este deverá ser de 48 horas após infusão de melfalano para TCTH autólogos com bolsas de CTHP criopreservadas e 24 horas para TCTH autólogos com bolsas de CTHP não-criopreservadas.

Exames para análise de resposta após procedimento (D+100)

- Hemograma;
- Cálcio total ou iônico;
- Ureia;
- Creatinina;
- Dosagem de imunoglobulinas (Ig) IgM, IgG e IgA;
- Eletroforese de proteínas séricas;
- Imunofixação de proteínas séricas;
- Imunofixação de proteínas em urina de 24 horas;
- Cadeias leves livres;
- Mielograma;
- Doença residual mensurável por citometria de fluxo de medula óssea;
- Estudo de doença residual mensurável em medula óssea.

A avaliação de resposta ao transplante autólogo será baseada em critérios estabelecidos pelo *International Myeloma Working Group* no D+100, juntamente com análise de doença residual mensurável.

Estratégias pós-transplante

O tratamento com TCTH autólogo aumenta a taxa de resposta e prolonga a sobrevida livre de eventos e sobrevida global em pacientes com MM, mas, a quase totalidade dos pacientes irá recair durante a evolução da doença. Desta forma, o TCTH deve ser considerado apenas uma entre as várias etapas do tratamento e a utilização de estratégias terapêuticas pós-transplante é muito importante para a melhoria dos resultados.

No pós-transplante, inibidor de osteólise deverá ser mantido conforme cuidados já estabelecidos (pamidronato 90mg/mês e após 24 doses a cada 3 meses). Sendo TCTH autólogo não curativo em pacientes com MM, as estratégias pós-TCTH podem incluir quimioterapia de consolidação ou quimioterapia de manutenção em pacientes com resposta após quimioterapia em altas doses e transplante autólogo inferior à resposta parcial muito boa ou de risco citogenético elevado.

Tabela 6. Estratégias pós-transplante em mieloma múltiplo

Estratégias pós-transplante em mieloma múltiplo	
Quimioterapia de manutenção	de Talidomida 100-200mg/dia a partir de D+100 por 2 anos
Quimioterapia de consolidação	de Bortezomibe 1-1,5mg/m ² SC semanalmente por 2 meses e a partir de D+100

Segundo transplante será considerado para pacientes que se apresentem em recaída de doença após alcançarem resposta igual ou superior à resposta parcial muito boa em primeiro transplante, idealmente em situações em que a remissão se sustente por mais de 12 meses.

7. TCTH AUTÓLOGO EM LINFOMAS

Indicações

- Linfoma não-Hodgkin Difuso de Grandes Células B: TCTH autólogo está indicado como consolidação de quimioterapia de resgate com altas doses para doença em recaída, estabelecida segunda remissão (ou remissão adicional) ou doença refratária a esquema de primeira linha (quimioterapia com ou sem radioterapia) com demonstrada quimiossensibilidade à terapia de resgate, em pacientes com menos de 65 anos e sem comorbidades impeditivas. Remissões estabelecidas por quimioterapia de resgate após recaída ou após doença primariamente refratária não se sustentam para a maioria dos pacientes (85%) sendo necessário consolidação com TCTH autólogo. Define-se quimiossensibilidade como (citorredução) redução de massas tumorais superior a 50% após quimioterapia de resgate. Doença com *bulky* ou doença não respondedora à QT exerce forte influência negativa sobre sobrevida livre de doença. Sem claro benefício em sobrevida global, principalmente em pacientes com *International Prognostic System* (IPI) baixo, a indicação de TCTH autólogo como terapia de indução (primeira linha) deste subgrupo de linfomas não se sustenta.
- Linfomas não-Hodgkin B de alto grau, *double/triple-hit* ou duplo ou triplo expressor: TCTH autólogo está indicado como consolidação de quimioterapia de resgate com altas doses para doença em recaída, estabelecida segunda remissão (ou remissão adicional), doença refratária à esquema de primeira linha (quimioterapia com ou sem radioterapia) com demonstrada quimiossensibilidade à terapia de resgate, em pacientes com menos de 65 anos e sem comorbidades impeditivas ou em primeira remissão para pacientes não tratados por meio de esquema infusional. Define-se quimiossensibilidade como (citorredução) redução de massas tumorais superior a 50% após quimioterapia de resgate.
- Linfoma Hodgkin Clássico: está indicado como consolidação de quimioterapia de resgate para doença em recaída, estabelecida segunda remissão (ou remissão adicional), ou doença

refratária a esquema de primeira linha (com ou sem radioterapia) com demonstrada quimiossensibilidade à quimioterapia de resgate, em pacientes com menos de 65 anos e sem comorbidades impeditivas. Remissões após recaída ou doença primária refratária não se sustentam para a maioria dos pacientes sendo necessário consolidação de quimioterapia com TCTH autólogo. Define-se quimiossensibilidade como (citorredução) redução de massas tumorais superior a 50% após quimioterapia de resgate. Doença com bulky ou doença não respondedora a QT exerce forte influência negativa sobre sobrevida livre de doença. Ainda, recaída precoce (<12 meses) e doença em atividade no momento do TCTH correlacionam com evolução insatisfatória.

- Linfoma não-Hodgkin de células do manto: TCTH autólogo está indicado como consolidação de quimioterapia intensificada associada à imunoterapia em primeira linha (preferencialmente com efetivo controle de doença) em pacientes com menos de 65 anos e sem comorbidades impeditivas com aumento da sobrevida livre de doença e consistindo em modalidade potencialmente curativa.
- Linfoma não-Hodgkin T agressivos: TCTH autólogo está indicado como consolidação de quimioterapia de resgate com altas doses para doença em recaída, estabelecida segunda remissão (ou remissão adicional) ou doença refratária ou com elevado risco de recaída precoce após esquema de primeira linha (quimioterapia com ou sem radioterapia) com demonstrada quimiossensibilidade à terapia de resgate, em pacientes com menos de 65 anos e sem comorbidades impeditivas.
- Outros linfomas agressivos: casos serão discutidos em equipe.

Mobilização de células-tronco hematopoéticas CD34+

Como fonte de células-tronco hematopoéticas dá-se preferência para sangue periférico pela maior facilidade de obtenção e menor risco de contaminação por células tumorais em relação à medula óssea. Para tal, a mobilização de células-tronco hematopoéticas CD34+ poderá ser realizada em esquema baseado no emprego de fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) ou esquema com emprego de quimioterapia associada a G-CSF. Prefere-se o emprego de G-CSF isolado (sem quimioterapia associada) por menor exposição a quimioterápicos (efeitos colaterais próprios do quimioterápico como neutropenia febril, anemia e plaquetopenia com necessidade de suporte transfusional, alteração no microambiente medular com retardo da enxertia), facilidade e menor tempo para recuperação hematológica. O emprego de quimioterapia associado a G-CSF pode implicar em menor número de aféreses para obtenção de número de células CD34+ suficiente para procedimento e diferença no tempo necessário para enxertia quando comparado a G-CSF isolado (quantidade X qualidade).

A mobilização em sangue periférico será considerada adequada quando a soma de células-tronco hematopoéticas de todas as bolsas obtidas por aférese for maior que 2×10^6 /Kg de peso. Coletas entre $2,5$ e 5×10^6 células CD34+/Kg correlacionam-se com enxertia precoce, menor utilização de antimicrobianos, menor consumo de plaquetas e menor tempo de hospitalização. Em casos de mobilização inadequada a partir de sangue periférico, medula óssea poderá ser considerada como fonte, e ambas as fontes utilizadas no procedimento de acordo com quantificação de células (sangue periférico e/ou medula óssea).

Para que não haja interferência no processo de mobilização, sulfa e drogas potencialmente mielotóxicas deverão ser suspensa 21-28 dias antes do procedimento. Drogas

com propriedades antitrombóticas (ácido acetilsalicílico) ou anticoagulantes deverão ser suspensas em tempo suficiente para normalização de hemostasia, sem comprometer de forma grave o risco tromboembólico do paciente (considerar medidas de prevenção adicionais caso a caso). Drogas anti-hipertensivas deverão ser suspensas 48 horas da aférese.

A mobilização é adversamente afetada por idade avançada, sexo feminino, uso prévio de agentes alquilantes (melfalano) ou análogos de purina (fludarabina) por interferência adversa sobre o *pool* de células-tronco, radioterapia local (pelve), plaquetopenia durante mobilização, grau de infiltração medular por plasmócitos neoplásicos (>15-20%) e mobilização prévia para transplante. Medula óssea não será considerada como fonte de células-tronco hematopoéticas por comprometimento do arcabouço ósseo pélvico pela doença e riscos adicionais à estrutura óssea durante coleta de medula óssea.

Técnicas para redução de contaminação por células tumorais em produtos de aférese não estão indicadas pela ausência comprovado benefício, além de que, a contaminação por células tumorais (devidamente comprovada por meio de técnicas moleculares) não significar diminuição da sobrevida livre de eventos ou sobrevida global em relação a aféreses não contaminadas.

Tabela 8. Quimiomobilização com ciclofosfamida

Quimiomobilização com ciclofosfamida	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Ciclofosfamida* (1,5-4g/m ² EV em SF 1000ml em 2h)	X*						
Filgrastima (5-10µg/Kg/dia SC)	<i>Início em D2</i> <i>Mantido até recuperação hematológica</i>						
Coleta de células-tronco CD34+** (habitualmente entre D+8 e D+11)	Quantificar células CD34+ em sangue periférico a partir de D+8. Iniciar aférese se neutrófilos > 5000/mm ³ e contagem de células CD34+ em sangue periférico >20/µL.						

* Utilizar mesma em dose 1,5-2 vezes superior à dose de ciclofosfamida.

** Número de dias de aférese (até 3) para contagem total de células CD34+ > 2x10⁶/Kg. Empregar profilaxia antibacteriana e antifúngica.

Tabela 9. Quimiomobilização com vinorelbina

Quimiomobilização com vinorelbina	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Vinorelbina (35mg/m ² EV em SF 100ml em 10-30 minutos)	X						
Filgrastima (10µg/Kg/dia SC)	<i>Início em D4</i> <i>Mantido até recuperação hematológica</i>						
Coleta de células-tronco CD34+* (habitualmente entre D+8)	Quantificar células CD34+ em sangue periférico a partir de D+8. Iniciar aférese se neutrófilos > 5000/mm ³ e contagem de células CD34+ em sangue periférico >20/µL.						

* Número de dias de aférese (até 3) para contagem total de células CD34+ > 2x10⁶/Kg. Empregar profilaxia antibacteriana e antifúngica.

Tabela 10. Quimiomobilização com esquema de quimioterapia de resgate

Quimiomobilização com esquema de quimioterapia de resgate	Posologia
---	-----------

Esquema de quimioterapia de resgate	Drogas e dias de infusão de acordo com esquema em uso pelo paciente
Filgrastima (5-10µg/Kg/dia SC)	<i>Início em 24 horas após o término da quimioterapia</i> <i>Mantido até recuperação hematológica</i>
Coleta de células-tronco CD34+* (habitualmente entre D+8 e D+12)	Quantificar células CD34+ em sangue periférico a partir de D+8. Iniciar aférese se neutrófilos > 5000/mm ³ e contagem de células CD34+ em sangue periférico >20/µL.

* Número de dias de aférese (até 3) para contagem total de células CD34+ > 2x10⁶/Kg. Empregar profilaxia antibacteriana e antifúngica.

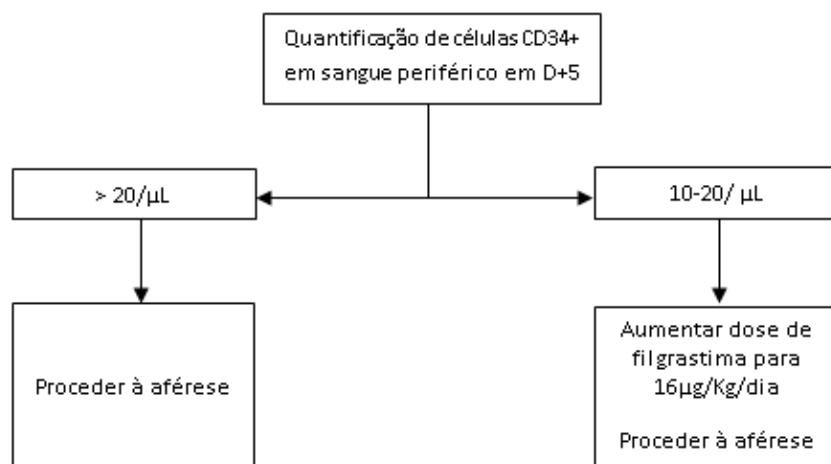
Tabela 11. Mobilização com G-CSF

Mobilização com G-CSF	D1	D2	D3	D4**	D5**	D6
Filgrastima* (10-16µg/Kg /dia SC)	X	XX	XX	XX	XX***	X
Coleta de células-tronco CD34+					▼	▼****

* Considerar suspensão de filgrastima se leucometria > 100.000/µL. ** Quantificação de células CD34+ em sangue periférico. *** Dose administrada 3 horas antes do início de aférese. **** Número de dias de aférese (até 3) para contagem total de células CD34+ > 2x10⁶/Kg.

O seguinte fluxograma para ajuste de dose de filgrastima será considerado de acordo com quantificação de células CD34+ em sangue periférico em D+5 em regime de mobilização com G-CSF.

Fluxograma 2. Ajuste de dose de filgrastima em regime de mobilização com G-CSF



Pacientes mal mobilizadores são definidos quando pelo menos 1 dos critérios abaixo listados são encontrados.

Tabela 12. Definição de mal mobilizador

Definição de mal mobilizador
Quantificação de células CD34+ em sangue periférico < 20/µL até D +6 em mobilização com G-CSF ou D +20 em quimiomobilização
Quantidade final de células CD34+ < 2x10 ⁶ /Kg em pelo menos 3 procedimentos de aférese

Número desejado de células-tronco hematopoéticas periféricas

O mínimo desejado para se considerar uma coleta satisfatória é 2×10^6 /Kg de peso atual de células CD34+, sendo o ideal é entre 2,5 a 5×10^6 células CD34+/Kg. Quantidade final de células-tronco CD34+ poderá ser dividida em 2 a 4 bolsas como produto de aférese (1 a 3 procedimentos).

Regimes de Condicionamento

Vários esquemas de condicionamentos são empregados no transplante de linfoma. Estes esquemas serão detalhados abaixo. Verificar sempre antes do início de regime de condicionamento resultado de análises microbiológicas em métodos de cultura automatizados de amostras das bolsas de aférese.

a) Esquema BEAM (BCNU, etoposide, citarabina, melfalano)

Tabela 13. Esquema BEAM

BEAM	Dose total diária*	Via	Administrações diárias	Tempo de infusão
BCNU (Carmustina)	300mg/m ²	IV	01	2h
Etoposide	200mg/m ²	IV	01	2h
Citarabina	400mg/m ² (200mg/m ² 12/12h)	IV	02	1h
Melfalano	140mg/m ²	IV	01	1h

* Cálculo baseado em peso ideal ajustado

Tabela 14. Detalhamento de esquema BEAM

BEAM	D -6	D -5	D -4	D -3	D -2	D -1	D0
BCNU*	X						▼
Etoposide		X	X	X	X		
Citarabina		XX	XX	XX	XX		
Melfalano**						X	

Descanso: 24hs de descanso após término de infusão de melfalano e 48hs de descanso após término de etoposide

▼ Infusão de células-tronco hematopoéticas periféricas

* BCNU tem reconhecida toxicidade pulmonar; avaliar pneumopatia, se uso prévio de bleomicina; diluir em SF 500ml, porém usar frasco de 1000ml e proteger contra a luz (fotossensibilidade). BCNU ou carmustina 1mg da droga equivale a aproximadamente 2ml. Infusão de BCNU em equipo isento de PVC;

** Melfalano IV após diluição tem 90 minutos de estabilidade (contato com Serviço de Farmácia para envio imediato do medicamento após diluição). Utilizar esquema de hidratação pré- e pós-infusão de melfalano com solução salina (SF 1000ml) para manutenção de diurese >500ml/h (se necessário, administrar furosemida para evitar sobrecarga volêmica).

b) Esquema LEAM (lomustina, etoposide, citarabina, melfalano)

Tabela 15. Esquema LEAM

LEAM	Dose total diária*	Via	Administrações diárias	Tempo de infusão
Lomustina	200mg/m ²	VO	01	-
Etoposide	200mg/m ²	IV	01	2h

Citarabina	400mg/m ² (200mg/m ² 12/12h)	IV	02	1h
Melfalano	140mg/m ²	IV	01	1h

* Cálculo baseado em peso ideal ajustado

Tabela 16. Detalhamento de esquema LEAM

LEAM	D -6	D -5	D -4	D -3	D -2	D -1	D0
Lomustina	X						▼
Etoposide		X	X	X	X		
Citarabina		XX	XX	XX	XX		
Melfalano*						X	
<i>Descanso: 24hs de descanso após término de infusão de melfalan e 48hs de descanso após término de etoposide</i>							

▼ Infusão de células-tronco hematopoéticas periféricas

* Melfalano IV após diluição tem 90 minutos de estabilidade (contato com Serviço de Farmácia para envio imediato do medicamento após diluição). Utilizar esquema de hidratação pré- e pós-infusão de melfalano com solução salina (SF 1000ml) para manutenção de diurese >500ml/h (se necessário, administrar furosemida para evitar sobrecarga volêmica).

c) Esquema LACE (lomustina, citarabina, ciclofosfamida, etoposide)

Tabela 17. Esquema LACE

LEAM	Dose total diária*	Via	Administrações diárias	Tempo de infusão
Lomustina	200mg/m ²	VO	01	-
Etoposide	1000mg/m ²	IV	01	2h
Citarabina	2000mg/m ²	IV	01	3h
Ciclofosfamida	1800mg/m ²	IV	01	2h

* Cálculo baseado em peso ideal ajustado

Tabela 18. Detalhamento de esquema LACE

LACE	D -7	D -6	D -5	D -4	D -3	D -2	D -1	D0
Lomustina	X							▼
Etoposide	X							
Citarabina		X	X					
Ciclofosfamida*				X	X	X		
<i>Descanso: 48hs de descanso após término de infusão de ciclofosfamida</i>								

▼ Infusão de células-tronco hematopoéticas periféricas

* Infusão de mesna na dose 20mg/Kg nas horas 0, 4, 8, 12 e 16 após infusão da infusão de ciclofosfamida

d) Esquema BEAC (BCNU, etoposide, citarabina, ciclofosfamida)

Tabela 19. Esquema BEAC

BEAC	Dose total diária*	Via	Administrações diárias	Tempo de infusão
BCNU (Carmustina)	300mg/m ²	IV	01	2h
Etoposide	200mg/m ²	IV	02	2h
Citarabina	200mg/m ²	IV	02	1h

Ciclofosfamida**	35mg/Kg	IV	01	1-2h
------------------	---------	----	----	------

* Cálculo baseado em peso ideal ajustado

** Infusão de mesna na dose 20mg/Kg nas horas 0, 4, 8, 12 e 16 após infusão da infusão de ciclofosfamida

Tabela 20. Detalhamento de esquema BEAC

BEAC	D -6	D -5	D -4	D -3	D -2	D -1	D0
BCNU*	X						▼
Etoposide		XX	XX	XX	XX		
Citarabina		XX	XX	XX	XX		
Ciclofosfamida**		X*	X*	X*	X*		
Descanso: 48hs de descanso após término de infusão de quimioterapia							

▼ Infusão de células-tronco hematopoéticas periféricas

* BCNU tem reconhecida toxicidade pulmonar; avaliar pneumopatia, se uso prévio de bleomicina; diluir em SF 500ml, porém usar frasco de 1000ml e proteger contra a luz (fotossensibilidade). BCNU ou carmustina 1mg da droga equivale a aproximadamente 2ml. Infusão de BCNU em equipo isento de PVC;

** Infusão de mesna na dose 20mg/Kg nas horas 0, 4, 8, 12 e 16 após infusão da infusão de ciclofosfamida.

e) Esquema CBV (ciclofosfamida, BCNU e etoposide)

Tabela 21. Esquema CBV

CBV	Dose total diária*	Via	Administrações diárias	Tempo de infusão
Ciclofosfamida**	1,2g/m ²	IV	01	1h
Etoposide	250mg/m ²	IV	01	2h
BCNU (Carmustina)	100mg/m ²	IV	01	2h

* Cálculo baseado em peso ideal ajustado. ** Utilizar mesma em dose 1,5-2 vezes superior à dose de ciclofosfamida.

Tabela 22. Detalhamento de esquema CBV

CBV	D -8	D -7	D -6	D -5	D -4	D -3	D -2	D -1	D0
Ciclofosfamida*				X	X	X	X		▼
Etoposide	X	X	X						
BCNU (Carmustina)**	X	X	X						
Descanso: 48h de descanso após término de infusão de quimioterapia									

▼ Infusão de células-tronco hematopoéticas periféricas

* Utilizar mesma em dose 1,5-2x equivalente a de ciclofosfamida. Utilizar mesma em dose 1,5-2 vezes superior à dose de ciclofosfamida.

** Reconhecida toxicidade pulmonar; avaliar pneumopatia, se uso prévio de bleomicina. Diluir em SF 500ml, porém usar frasco de 1000ml e proteger contra a luz (fotossensibilidade). BCNU ou carmustina 1mg da droga equivale a aproximadamente 2ml. Infusão de BCNU em equipo isento de PVC.

Infusão de células-tronco hematopoéticas CD34+

A infusão de células-tronco hematopoéticas CD34+ ocorre no D0 devendo ser observados os cuidados relativos à infusão [vide “Cuidados para Infusão de células-tronco CD34+”]. Deverá ser respeitado “período de descanso” compreendendo este o tempo decorrido entre término de infusão de drogas utilizadas no condicionamento e infusão de células-tronco hematopoéticas. Este deverá ser de 48 horas após a infusão de melfalano para TCTH autólogos com bolsas de CTHP criopreservadas.

8. ETAPAS PARA COLETA CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Coleta de células-tronco hematopoéticas e criopreservação

As CTHP podem ser obtidas por punção de medula óssea ou procedimento de aférese com ou sem necessidade de criopreservação até o momento da infusão. Criopreservação após processamento do produto de aférese será feito por congelamento direto a -80°C e freezer próprio e exclusivo.

Coleta de células-tronco periféricas por aférese

Iniciado processo de mobilização de CTHP com filgrastima (*vide: Mobilização de células-tronco periféricas CD34+*), procedimento de aférese será indicado quando a quantificação de células CD34+ em sangue periférico for superior a $10/\mu\text{L}$. Amostra de sangue para quantificação de células CD34+, hemograma e eletrólitos (Na^{2+} , K^{2-} , Ca^{2+} , P^{2-} , Mg^{2+}) será coleta na manhã de cada procedimento. Acesso venoso será definido por equipe médica e de enfermeiros, podendo ser em veia periférica calibrosa ou veia profunda com prévio posicionamento (dia anterior) de cateter rígido do tipo Shilley.

Procedimento de aférese

A coleta por aférese será conduzida com assistência médica e supervisão de equipe de Enfermagem conforme protocolo específico. Será empregado separador de células devidamente posicionado em quarto destinado para tal finalidade. Eventos indesejados relacionados à aférese podem ocorrer e habitualmente referem-se a distúrbios eletrolíticos devidos à exposição de sangue total do paciente à solução anticoagulante, alcalose metabólica, plaquetopenia (manter plaquetometria $>50000/\text{mm}^3$), hipovolemia (manter normovolemia e concentração de hemoglobina $> 8\text{g/dL}$), mal funcionamento de cateter, falência vascular periférica e infecção. A reposição de eletrólitos é indicada e ajustada de acordo com avaliação laboratorial de eletrólitos realizada na manhã do procedimento.

Tabela 23. Reposição de eletrólitos durante procedimento de aférese

Reposição de eletrólitos	
Cálcio	Gluconato de cálcio 10% 1ml/Kg em SF 500ml (infundidos durante todo procedimento)
Magnésio	Sulfato de magnésio 10% 20ml em SF 250ml (infundidos durante todo procedimento)

Processamento do produto de aférese

O produto da aférese será encaminhado para processamento, quantificação de células CD34+ e criopreservação em laboratório específico credenciado.

Número desejado de células-tronco hematopoéticas periféricas

O mínimo desejado para se considerar uma coleta satisfatória é $2 \times 10^6/\text{Kg}$ de peso atual decélulas CD34+, sendo o ideal é entre $2,5$ a 5×10^6 células CD34+/Kg. Quantidade final de células-tronco CD34+ poderá ser dividida em 2 a 4 bolsas como produto de aférese (1 a 3 procedimentos).

Se quantificação final de células CD34+ for inferior a 2×10^6 células CD34+/Kg ou por decisão médica, haverá coleta de células-tronco diretamente de medula óssea das cristas ilíacas em bloco cirúrgico e em oportunidade a ser programada.

Coleta de células-tronco diretamente da medula óssea

A coleta da medula óssea é realizada preferencialmente nas cristas ilíacas posteriores, com o paciente em decúbito ventral, sob anestesia geral ou anestesia peri/raquimedular, em bloco cirúrgico, com uso de agulhas do tipo *Ball Topcom* coletas de 5 mL a cada punção em locais diferentes a cada punção, no total de 10-15 mL/kg do paciente. A medula óssea coletada é heparinizada na proporção a ser descrita a seguir e filtrada com filtro próprio do kit citado em anexo.

O material aspirado é repassado para um profissional da enfermagem que o recolhe junto ao meio de cultura RPMI heparinado nas seguintes diluições:

- A cada 100 mL de meio de cultura RPMI adicionar 7500 UI de heparina;
- A cada 100 mL de medula óssea colhida, adicionar 10 mL da solução acima.

Posteriormente, a solução final coletada é filtrada para remoção de gorduras e espículas ósseas e passada para bolsas coletoras.

O mínimo desejado para se considerar uma coleta satisfatória é 2×10^8 /Kg de peso atual de células CD34+, sendo o ideal é entre 2,5 a 5×10^8 células CD34+/Kg. A quantidade final de células-tronco CD34+ poderá ser dividida em 2 a 4 bolsas como produto de aférese (1 a 3 procedimentos).

9. CUIDADOS RELATIVOS À INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS CD34+

O dia zero (D0) do protocolo do transplante corresponde ao dia em que ocorre a infusão de células-tronco. As bolsas com células-tronco hematopoéticas progenitoras são descongeladas em banho-maria (37°C) à beira leito e para a imediata infusão em acesso venoso central com equipo próprio isento de PVC.

O DMSO (dimetilsulfóxido) é utilizado como substância criopreservadora que impede a destruição celular decorrente do congelamento. O produto de aférese é diluído em solução de igual volume contendo DMSO 5-10% e plasma autólogo. Durante a infusão de CTH pode ocorrer efeitos colaterais dose-dependentes. Os mais comumente relatados são rash, *flushing* facial, calafrios, tremores, náuseas, vômitos, dor abdominal, dispneia, tosse, broncoespasmo, hipotensão e hipertensão arterial, taquicardia, alterações neurológicas e anafilaxia. Além da relação direta com a dose, a ocorrência de efeitos colaterais também se correlaciona com idade (mais frequentes em pacientes jovens), sexo (mais comum em mulheres), total de células nucleadas e granulócitos e *clumping*.

A remoção de DMSO não é recomendada pelo perfil de efeitos colaterais habitualmente não-graves e transitórios cessando nas horas subsequentes à infusão, além de riscos inerentes à manipulação de bolsas de aférese para a remoção desta substância (lavagem com solução salina) com impacto sobre segurança e eficácia de infusão de CTHP.

Para minimizar tais efeitos, os cuidados a serem seguidos são controle da velocidade de infusão (5-20ml/min para soluções contendo DMSO 10%), infusão por acesso venoso profundo e pré-medicação. Dose máxima diária de 1g/Kg/dia.

Para minimizar efeitos adversos durante e após infusão, seguinte esquema de drogas (pré-medicação) administradas 1-2h antes da infusão está proposto.

Tabela 24. Medicações para infusão de CTHP criopreservadas

Solução para pré-medicação para infusão de CTHP criopreservadas		
Medicamento	Dose	Posologia/Cuidado
Defenidramina	50mg	Diluição em SF 500ml para infusão em 30-60 minutos antes da infusão de células-tronco hematopoéticas
Dexametasona	20mg	
Ondansetrona	8mg	
Dipirona	1g	
Manitol 20%	100ml	Antes da infusão (em 20 min.)
Furosemda (intravenosa)	20mg	Após infusão para controle de balanço hídrico

10. PREVENÇÃO E CUIDADOS ESPECÍFICOS

a) Profilaxia antimicrobiana

O período de aplasia decorrente da administração de quimioterapia de condicionamento predispõe a infecções virais, fúngicas e bacterianas. Esquema de quimioprofilaxia é descrito a seguir.

Tabela 25. Profilaxia antimicrobiana pré-TCTH

Profilaxia antimicrobiana pré-TCTH			
Droga	Posologia	Via	Cuidados
Sulfametoxazol Trimetropina	400-80mg/dia	VO	Interromper em D-2
Albendazol	400mg/dia/5 dias	VO	Completar antes da infusão de células-tronco
Ivermectina	12mg (dose única)	VO	No início da quimioterapia de condicionamento

Após infusão de células-tronco, esquema de profilaxias contemplará as seguintes profilaxias.

Tabela 26. Profilaxia antimicrobiana pós-infusão de TCTH

Profilaxia antimicrobiana após infusão			
Droga	Posologia	Via	Cuidados
Fluconazol	200-400mg 12/12h	VO	Modificar para via EV se vômitos ou mucosite grave Monitorizar hepatotoxicidade
Aciclovir	200-400mg 12/12h	VO	Modificar para via EV se vômitos Monitorizar hepatotoxicidade e disfunção renal
Levofloxacina	500mg/dia	VO	Modificar para via EV se vômitos ou mucosite grave Considerar como alternativa amoxicilina (1,5g/dia)

b) Terapia com agentes estimuladores de colônias de granulócitos pós-infusão de CTHP

A terapia com agente estimulador de colônias de granulócitos será empregada baseada em estudos na qual demonstra acelerar a enxertia e encurtando tempo para recuperação de neutrófilos em 1-6 dias devendo ser iniciada no D+1 de TCTH autólogo e

mantida até critérios de enxertia de leucócitos com contagem de leucócitos entre $>1000/\text{mm}^3$ por 3 dias consecutivos. São considerados critérios de enxertia ou “pega” de células-tronco hematopoéticas com reconstituição hematopoéticas:

- O primeiro de três dias consecutivos com contagem de neutrófilos $> 500/\text{mm}^3$ (enxertia ou pega de neutrófilos); e
- O primeiro de três dias consecutivos com plaquetometria $> 50.000/\text{mm}^3$ com dependência transfusional ou plaquetometria $> 20.000/\text{mm}^3$ em associação à independência transfusional nos últimos 7 dias (enxertia ou pega de plaquetas).

Tabela 27. Terapia com agentes estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) após infusão de CTHP

	D0	D+1	D+2	D+3	D+4	D+5	D+6	D+7	D+8
Filgrastima 5mcg/Kg/dia SC	▼	X	X	X	X	X	X	X	X

▼ Infusão de células-tronco hematopoéticas periféricas

c) Suplementação vitamínica

É indicada a suplementação de substratos da hematopoese em TCTH autólogo a partir do D+1 para facilitar a pega, com especial cuidado para suplementação de ácido fólico. Em casos selecionados, repor vitamina B12 e piridoxina 300mg via oral (VO) uma vez ao dia.

Tabela 28. Suplementação vitamínica pós-infusão

Vitamina	Dose	Posologia	Via
Ácido fólico*	5mg	1x/dia	VO
Vitamina B12**	5000U	Dose única	IM
Piridoxina***	300mg	1x/dia	VO

* Substituição por ácido folínico (15mg/dia IV) em casos de mucosite grave ou náuseas/vômitos

** Cuidados relativos à administração por via intramuscular (IM) em paciente com plaquetopenia grave

*** Substituição em casos de mucosite grave ou náuseas/vômitos.

11. COMPLICAÇÕES PRINCIPAIS DO TCTH AUTÓLOGO

A mortalidade relacionada ao TCTH autólogo varia entre 5 a 20% nos primeiros 100 dias. As principais complicações relacionadas ao procedimento e seu manejo são:

a) Neutropenia febril/Infecções

Durante a aplasia, o paciente pode apresentar febre por diversos motivos, como por exemplo, as drogas utilizadas no condicionamento, mucosite, infecções e recuperação medular. Porém, toda temperatura maior ou igual a $38,2^{\circ}\text{C}$ deve ser considerada como infecção em potencial.

É recomendado filtro HEPA com taxa de filtração do ar superior a 12 trocas por hora para pacientes submetidos ao TCTH autólogo quando houver expectativa de neutropenia prolongada, devido ao risco aumentado de infecções por fungos filamentosos veiculados pelo ar.

O emprego de fator estimulante de colônias de granulócitos é descrito em tópico específico (*Vide*: “Terapia com agentes estimuladores de colônias de granulócitos após infusão de CTHP”).

b) Anemia

A anemia no cenário de TCTH autólogo será manuseada com reposição de substratos quando indicada (Vide “Suplementação Vitamínica”). Transfusão de concentrado de hemácias será indicada com vistas a manter $Hb > 8$ g/dL ou valores superiores quando de sinais e sintomas decorrentes ou intensificados pela presença de anemia. Será empregado concentrado de hemácias fenotipadas, irradiadas e filtradas. Pré-medicação para prevenção deve ser considerar (antitérmico e anti-histamínico parenterais).

c) Plaquetopenia

A plaquetopenia deve ser monitorizada após administração de quimioterapia de regime de condicionamento. Prevenção de ocorrência de sangramentos deve deflagrar transfusão de plaquetas (aférese, preferencialmente) para manutenção de plaquetometria superior a $20000/\mu\text{L}$ (1U randômica para cada 7-10Kg de peso de paciente; uma aférese equivale a 7U randômicas). Na vigência de sangramentos graves ou programação de procedimentos invasivos, indica-se transfusão de plaquetas para manutenção de plaquetometria superior a $20000/\text{mm}^3$ e controle de sangramento. Transfusão de plaquetas empregará hemocomponente previamente irradiado e filtrado. Considerar, monitoramento de outros potenciais defeitos da hemostasia que possam predispor ou desencadear sangramentos. Pré-medicação para prevenção deve ser considerar (antitérmico e anti-histamínico parenterais).

d) Anorexia

Complicação comum no cenário de TCTH tendo como origem a interação de múltiplos fatores e com impacto deletério sobre o estado nutricional do paciente. Como causas têm-se o efeito emetogênico de drogas utilizadas no regime de condicionamento, retardo do esvaziamento gástrico, mucosite, esofagite, Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) (TCTH alogênico) e infecções.

A toxicidade consequente aos regimes de condicionamento empregados no contexto do TCTH é manifesta sobre o trato gastrointestinal com prejuízo sobre a sua integridade funcional e anatômica. Para o TCTH autólogo, esses efeitos tóxicos são muitas das vezes tempo-limitados (<7-10 dias) com menor impacto sobre o estado nutricional. Estas intercorrências são decorrentes de náuseas, vômitos, hiporexia e mucosite, com prejuízo no aporte energético. Náuseas, vômitos e mucosite esofágica dificultam o posicionamento de sondas gástricas ou entéricas e o uso dessas para aporte energético enteral.

Os cuidados envolvem terapia antiemética potente, analgesia tópica (pastilhas e soluções antissépticas) ou sistêmica potente (opioides) e suplementação de energia (se aporte inadequado e calculado por meio de fórmula de Harris-Benedict) por meio de dieta enteral e/ou parenteral de maneira precoce mediante perspectivas de prolongamento de estado. Serão consultadas as equipes de Nutrição e Nutrologia para avaliação pormenorizada e seguimento conjunto. Estimulantes do apetite não serão considerados.

O aporte energético durante o TCTH pode alcançar 100-150% do gasto energético basal previsto. A composição da dieta a ser oferta deve ser distribuída entre lipídeos (30-40%), proteínas (1,4-1,5g/Kg/dia). Grande controvérsia existe sobre o papel da suplementação de ácidos graxos e glutamina.

e) Mucosite

Consiste em frequente complicação no contexto de TCTH com impacto no tempo de internação e custos relacionados ao TCTH. Em sua origem, destaca-se uma série de aspectos próprios ao paciente e aspectos próprios ao tratamento recebido. Assim, são reconhecidos como fatores de risco: regime de condicionamento (p.ex.: melfalano), drogas causadoras de xerostomia, hospitalização prolongada, antibioticoterapia prolongada, mielossupressão prolongada, história de mucosite, náuseas e vômitos, IMC >25Kg/m², higiene oral inadequada, estado nutricional comprometido, tabagismo, etilismo, doenças infecciosas (exemplo: herpes simples) e respiração oral. Mucosite relacionada ao melfalano tem elevada incidência sendo esta, diretamente relacionada à dose empregada e grau de disfunção renal.

Medidas preventivas devem ser tomadas a todo instante. Vigilância é fundamental e, uma vez o diagnóstico estabelecido, classificação de extensão e gravidade deve ser realizada de acordo com protocolo específico da unidade.

Como cuidados para o paciente com mucosite, listam-se a oferta de alimentos macios e frios, escovação de dentes com escovas de cerdas finas e macias, hidratação abundante, pastilhas antissépticas, soluções para bochechos (clorexidina 0,12%) conforme protocolo institucional específico, analgesia parenteral com morfina IV (0,5-2mg/h), profilaxias antifúngica e antiviral IV (se não iniciadas) e nutrição parenteral.

Terapia fotodinâmica será universalmente empregada para prevenção e tratamento desta complicação. Sua utilização é descrita em protocolo específico de Odontologia.

f) Náuseas e vômitos

Náuseas e vômitos são eventos comuns em pacientes que se submetem a tratamento quimioterápico. O inadequado controle destes conduz a prejuízos para pacientes em termos de qualidade de vida, atividades diárias, aceitação de medicações e de alimentos.

Estas complicações devem ser veementemente prevenidas e tratadas. Não há protocolos prospectivamente estabelecidos acerca do controle da êmese aguda (nas primeiras 24hs) e tardia (após 24hs) relacionada ao TCTH. Os medicamentos sugeridos pertencem a classes farmacológicas distintas podendo ser associados são.

Tabela 29. Profilaxia e terapia anti-emética

Classe farmacológica	Drogas	Posologia
Antagonistas dopaminérgicos	Metoclopramida	10mg 6/6h IV
	Difenidramina	50mg 8/8h IV
Corticoides	Dexametasona	4mg 8/8h IV
	Metilprednisolona	40mg 6/6h IV
Benzodiazepínicos	Lorazepam	0,5-2mg 6/6h VO
Antipsicóticos	Haloperidol	2mg 6/6h IV
Inibidores serotoninérgicos 5HT3	Ondansetrona	8mg 6/6h IV

Os seguintes esquemas são propostos para prevenção e controle da êmese relacionada ao TCTH.

Tabela 30. Combinações para profilaxia ou terapia antiemética

Associação de drogas para prevenção e controle de náuseas e vômitos*
Inibidor serotoninérgico + antagonista dopaminérgico

Inibidor serotoninérgico + corticoide + antagonista dopaminérgico
Inibidor serotoninérgico + corticoide + antagonista dopaminérgico + antipsicótico

* Considerar lorazepam na náusea antecipatória

Outras medicações de menor eficácia no controle de náusea e vômitos são os anti-histamínicos, os antagonistas dos receptores de dopamina e os agentes anticolinérgicos. Estas medicações devem ser utilizadas apenas como aditivos às drogas de primeira linha para controle de náusea e vômitos nos pacientes que não atingiram controle devido, apesar do tratamento otimizado. Os benzodiazepínicos também apresentam atividade fraca. Podem ser utilizados para diminuir a ansiedade dos pacientes em quimioterapia e tem como principal papel o controle da náusea antecipatória.

g) Esofagite e gastrite

Medidas profiláticas devem ser introduzidas desde início com emprego de inibidores de bomba de prótons (omeprazol 40mg 12/12h IV). Na vigência de hemorragia digestiva alta, definir substrato anatômico por meio de endoscopia digestiva alta para a mesma e considerar dentre medidas terapêuticas omeprazol em bomba de infusão contínua (8mg/h IV em equipo fotoprotectido) associado ou não a sucralfato (1g 6/6h VO).

h) Diarreia

A diarreia no contexto de TCTH autólogo deve ser avaliada cuidadosamente por meio do aspecto das fezes, número de evacuações, volume diário de fezes (ou sua estimativa – 200ml/episódio), comprometimento de região perianal (doenças orificiais secundárias), pesquisa de parasitas e coprocultura (principalmente para a exclusão da presença de *Clostridium difficile*).

Tabela 31. Classificação da diarreia relacionada ao TCTH autólogo

Classificação da diarreia	
Grau 1	<4 evacuações/dia
Grau 2	4-6 evacuações/dia
Grau 3	>6 evacuações/dia
Grau 4	Choque hipovolêmico

Uma vez excluída infecção por *C. difficile* como causa da diarreia, diminuir alimentos contendo lactose e considerar carbonato de cálcio (500mg 12/12h VO) ou antidiarreicos (loperamida 16-24mg/dia VO). Não havendo o devido controle, considerar octreotide, suspensão de aporte enteral de alimentos e início de nutrição parenteral total, até controle de quadro. Considerar avaliação da equipe de Gastroenterologia, se controle insatisfatório.

i) Constipação

Hiporexia, náuseas, vômitos, dor e medicamentos podem determinar retardo do trânsito intestinal com constipação. Para pacientes sem evacuações por 48-72 horas, o emprego de medidas laxativas relacionadas à própria composição de alimentos, agentes formadores de bolo (Tamarine®) e drogas procinéticas (bromoprida). Agentes irritativos como lactulose (6,6% 30ml 4/4h VO) e citrato de magnésio poderão ser empregados. Supositórios

glicerizados constituem outra opção. O uso de enemas deverá ser evitado, principalmente, no curso de neutropenia.

j) Doença venoclusiva hepática

Também conhecida como síndrome de obstrução sinusoidal, é uma síndrome clínica caracterizada por hepatomegalia dolorosa, icterícia, retenção hídrica com aumento ponderal rápido e desproporcional, ocorre entre o 8º e 20º dia após o TCTH. É potencialmente fatal e decorre do dano de células endoteliais sinusoidais que ocasiona obstrução da circulação hepática e lesão hepatocelular. São fatores causais ou agravantes: uso de irradiação corpórea total, bussulfano, ciclofosfamida, doença hepática crônica, polimorfismos do gene da hemocromatose. Não há tratamento específico, apenas restrição hídrica rigorosa, controle do peso, manter níveis de hematócrito acima de 30% e restringir uso de drogas hepatotóxicas.

k) Síndrome de enxertia (Síndrome de Fragilidade Capilar)

Síndrome relacionada ao início da enxertia de neutrófilos no curso de transplante de células-tronco hematopoéticas. Cursa caracteristicamente com febre de origem não-infecciosa (temperatura axilar >38°C, ausência de evidências clínicas ou microbiológicas de infecção, ausência de resposta à terapia antimicrobiana), rash cutâneo (semelhante a DECH agudo), diarreia, edema, infiltrado pulmonar, aumento ponderal e manifestações neurológicas. Outros sinais descritos são hipoalbuminemia e icterícia.

Tabela 7. Critérios de Spitzer para diagnóstico de Síndrome de Enxertia

Critérios diagnósticos da Síndrome de Enxertia	
Critérios de Spitzer*	
Critérios maiores	Critérios menores
Febre não-infecciosa Edema pulmonar Rash cutâneo	Ganho pulmonar Disfunção hepática Disfunção renal Encefalopatia transitória
No curso de dias com contagem de neutrófilos <500/mm ³	

* Necessário presença dos 3 critérios maiores ou 2 maiores e 1 menor

Tabela 8. Critérios de Maiolino para diagnóstico da Síndrome de Enxertia

Critérios diagnósticos da Síndrome de Enxertia	
Critérios de Maiolino*	
Critérios maiores	Critérios menores
Febre não-infecciosa	Edema pulmonar Rash cutâneo Diarreia
Necessário presença de neutrófilos	

* Necessário presença de 1 critério maior e 1 menor

Sua patogênese não está por completo elucidada estando, no entanto, relacionada à liberação de citocinas pró-inflamatórias em especial IL-1, INF-γ e TNF-α (“tempestade de citocinas”) e a interação destas com elementos celulares do sistema imunológico em regeneração e medula óssea. Ocorre com frequência variável (7-59%) sendo mais frequente no

transplante autólogo. Diferentes fatores de risco foram identificados como doença subjacente (outras que não linfoma Hodgkin), sexo feminino, drogas do regime de condicionamento (bulsufano, etoposide), radioterapia prévia, número de ciclos de quimioterapia anterior, fonte de células-tronco (sangue periférico), número de células infundidas e menor tempo para enxertia.

Tratamento envolve medidas de suporte, suspensão de terapia com agentes estimuladores de colônias e corticoterapia (metilprednisolona 1-2mg/Kg/dia IV). Relaciona-se com maior tempo de hospitalização e maior consumo de plaquetas.

I) Cistite hemorrágica

Complicação relacionada ao uso de ciclofosfamida em altas doses e infecções do trato urinário (exemplo: CMV). Na sua suspeita, proceder à propedêutica específica com urinálise, urocultura, ultrassonografia de rins e vias urinárias, cistoscopia com biópsia e antigenemia para CMV. Os cuidados incluem.

Tabela 34. Manejo da cistite hemorrágica

Manejo da cistite hemorrágica
Investigação etiológica e tratamento específico
Hiper-hidratação (2-3 L/m ² /dia)
Irrigação vesical contínua com SF gelada 500-1000 mL/h
Manter plaquetometria > 100000/μL
Pesquisa distúrbios da hemostasia associados e corrigi-los se presentes
Irrigação vesical com prostaglandina E1
Consultar equipe da Urologia

12. ESQUEMA VACINAL PÓS-TRANSPLANTE

O esquema de vacina deve seguir seguinte protocolo. Vacinas aqui não contempladas ou previsão de intolerância/alergia deverão ser analisadas individualmente.

Tabela 35. Esquema vacinal pós-TCTH

Esquema vacinal pós-TCTH			
Vacina	Doses	Programação	Datas previstas
dT + dTpa (> 7 anos) ¹	3	14 meses após TCTH Reforço a cada 10 anos	
Pneumocócica conjugada 13 (> 5 anos) ²	3	06 meses após TCTH 08 meses após TCTH 10 meses após TCTH	
Pneumocócica conjugada 23 (> 2 anos)	1	12 meses após TCTH Reforço 5 anos após TCTH	
Anti-Haemophilus (Hib)	3	06 meses após TCTH 08 meses após TCTH 10 meses após TCTH	
Meningocócica conjugada C Ou Meningocócica conjugada ACWY	2	06 meses após TCTH 08 meses após TCTH Reforço a cada 5 anos	
Pólio inativada (VIP)	3	03 meses após TCTH 05 meses após TCTH	

		07 meses após TCTH	
Influenza A - H1N1	Anual	Campanhas anuais a partir do 3º mês pós-TCTH	
Hepatite A	2	06 meses após TCTH 12 meses após TCTH	
Hepatite B recombinante (verificar soroconversão com anti-Hbs 2 meses após término)	3	06 meses após TCTH 07 meses após TCTH 12 meses após TCTH	
Covid-19	1 ou 2 ³	06 meses após TCTH ⁴	
Tríplice viral (vírus vivo atenuado)	2	12 meses após TCTH 14 meses após TCTH	
HPV (pacientes entre 9 e 26 anos)	3	14 meses após TCTH 16 meses após TCTH 20 meses após TCTH	
Varicela-zoster	2	24 meses após TCTH 25 meses após TCTH ⁵	
Febre Amarela	1	24 meses após TCTH Reforço a cada 10 anos	

¹ Para crianças com menos de 7 anos, DTPa

² Para crianças com menos de 5 anos, aplicar vacina anti-pneumocócica 10

³ Número de doses de acordo com vacina disponível

⁴ Início de vacina anti-COVID pode ser antecipado para 3 meses de acordo com status de epidemia ou previsão de terapia pós-transplante

⁵ Para crianças com < 13 anos, reforço em 90 dias e em pacientes com mais de 13 anos, reforço em 30 dias

13. TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA REALIZAÇÃO DE TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA

O transplante de medula óssea autólogo consta da administração de quimioterapia em altas doses visando a destruição de células malignas de tumores sensíveis a quimioterapia.

As drogas quimioterápicas podem causar vômitos, náuseas, diarreia, perda temporária de cabelos, irritação e sangramento prolongado de bexiga. Também suprimem a medula óssea com diminuição das plaquetas com aumento do risco de sangramento grave, com necessidade de transfusões de concentrados de plaquetas, diminuição de hemácias (glóbulos vermelhos) com consequente anemia, necessitando de transfusões de concentrados de hemácias, diminuição dos leucócitos (glóbulos brancos) com alto risco de infecções virais, bacterianas, fúngicas e necessidade de uso de antimicrobianos. A contagem das células do sangue (hemograma) é feita diariamente com a pronta reposição de algum componente do sangue e monitorização da volta da medula óssea (pega da medula óssea). Existe um pequeno risco da medula óssea transplantada não funcione adequadamente.

A quimioterapia ainda promove uma diminuição na imunidade que pode resultar em um aumento das infecções, em geral, por vários meses após o transplante. O dano cardíaco causado por essas drogas pode acontecer em um pequeno número de pacientes. Também existe a possibilidade de mucosite (feridas na boca) durante os primeiros dias após o transplante. Em decorrência da quimioterapia, ainda existem os riscos de lesões em outros órgãos como rins, pulmões, cérebro, pâncreas, fígado e outras partes do corpo. Pode ocorrer esterilidade e risco de dano genético celular que pode ser transmitido à prole subsequente. Pode haver consequências ainda não descobertas e descritas até o momento, decorrente do uso dessa quimioterapia em altas doses.

A administração de medicamentos, componentes de sangue (plaquetas, concentrado de hemácias, plasma

fresco congelado, crioprecipitado), a infusão de medula óssea e as coletas de sangue para os exames diários são feitos através de um cateter colocado cirurgicamente em uma veia de grande calibre (geralmente no pescoço), visando a maior comodidade do paciente durante o período do transplante.

O transplante de medula óssea autólogo é utilizado para o tratamento de doenças com alto grau de mortalidade e visa o prolongamento da sobrevivência do paciente e/ou cura da doença. Neste tipo de transplante, as células da medula óssea do paciente são coletadas antes do regime de quimioterapia de condicionamento e são conservadas através de técnica de congelamento até o dia em que o paciente estiver em condições de recebê-las novamente.

A coleta das células da medula óssea poderá ser feita de duas maneiras. A primeira em que o paciente será levado ao centro cirúrgico onde, sob anestesia, é submetido a coleta por múltiplas aspirações da medula óssea dos ossos pélvicos. Após o procedimento pode haver a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias. As complicações relacionadas com a anestesia incluem queda de pressão, lesão nervosa, irregularidade cardíaca, dor de cabeça e, muito raramente, parada cardíaca. O procedimento será feito por equipe especializada e medidas corretivas serão empregadas quando necessárias. Existe um pequeno risco de infecção no local das punções. O volume retido é de aproximadamente 10 a 15 ml/Kg de peso do paciente e não é esperado que cause alguma dificuldade, mesmo porque poderá ser parcialmente repostado através da transfusão. O paciente ficará internado por 1 a 2 dias após.

Outra maneira de realizar a coleta de células da medula óssea é a partir do recrutamento no sangue pelo uso prévio de fatores de crescimento hematológico e técnica de aférese no Hospital de Clínicas da UFTM, semelhante às empregadas na doação de plaquetas.

O paciente e seu(s) responsável (is) (no caso de menores de 18 anos de idade) declaram ter lido o texto explicativo referente ao transplante de medula óssea autólogo, discutido amplamente com o médico assistente as suas dúvidas, estarem cientes e plenamente esclarecidos quanto aos problemas relacionados ao transplante de medula óssea autóloga e consentem voluntariamente em realizar este procedimento.

Paciente:

CPF:

Responsável pelo paciente:

CPF:

Grau de parentesco:

Testemunha:

CPF:

Médico:

CRM:

CPF:

Uberaba, ____ de ____ de ____

14. MONITORAMENTO

O seguimento pós-TCTH autólogo se fará em ambiente ambulatorial, salvo quando necessário internação para cuidados específicos não passíveis de serem ministrados ambulatorialmente, por médico assistente em frequência exigida pela doença do paciente e estado de saúde pós-transplante.

15. CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO

Os procedimentos de administração de quimioterapia de regimes de condicionamento, infusão de células-tronco hematopoéticas, cuidados pós-infusão e manejo de complicações e intercorrências serão conduzidos em ambiente hospitalar. Eventuais intercorrências pós-transplante e pós-alta hospitalar poderão requerer internação para cuidados.

16. CRITÉRIOS DE MUDANÇA TERAPÊUTICA

Não se aplica.

17. CRITÉRIOS DE ALTA OU TRANSFERÊNCIA

A alta hospitalar para seguimento ambulatorial será considerada quando da enxertia de células-tronco hematopoéticas e resolução de complicações pós-TCTH que exijam internação.

18. FLUXOGRAMAS

Vide Fluxogramas 1 e 2.

19. REFERÊNCIAS

- Abdelkefi A, et al. Bone Marrow Transplant. 2009;44:323–4.
- Alegre A. Bone Marrow Transplant. 2009;43:593–5.
- Allen B. Bone and Marrow Transplant Handbook 2011 1ed Cap 6:51-62
- Ansell SM. Mayo Clin Proc 2005;80(8):1087-97.
- Armitage JO. Blood 2007;110:29-36.
- Attal M, et al. Blood. 2006;108:3289-94.
- Avivi I, et al. Ann Oncol 2002;13(Supl. 1):122-7.
- Badros A, et al. Br J Haematol. 2001;114:600-7.
- Baldissera R, et al. Rev Bras HematolHemoter 2010; 32(Supl. 1):106-14.
- Barlogie B, et al. Blood 2004;103:20-32.
- Barlogie B, et al. N Engl J Med 2006;354:1021-30.
- Bendandi M, et al. CA Cancer J Clin 2008;58:305-17.
- Bensinger WI. Leukemia 2009;23(3):442–8.
- Berz D, et al. Am J Hematol. 2007;82(6):463-72
- Bittencourt RI, et al. Rev Bras hematolhemoter 2010; 32(Supl. 1):97-105
- Bladé J, et al. Blood. 2010;115(18):3655-63.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. – 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2019.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento a Covid-19. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a covid-19, 11. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.
- Brody J, et al. Crit Rev OncolHematol 2006;58:257–65.
- Brusamolino E, et al. Haematologica 2009; 94:550-565.

- Byrne BJ, et al. *Oncologist* 2007;12;156-67.
- Caravita T, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:587–8.
- Cashen AF, et al. *Blood Reviews* 2007;21:233–43.
- Claviez A, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:S16–S24.
- Córdoba R, et al.. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:1063-7.
- Cornell RB, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;23:2061-8
- Deneys V, et al. *TransfApher Sci*. 2017(56):35-38
- Duong HK, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1262-73
- Engert A, et al. *Ann Oncol* 2008;19(2):ii65–ii66.
- Ettinger DS, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2009.
- Fernandez HF, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:505-13
- Fisher RI, et al. *Hematology* 2004;221-36.
- Friedberg JW. *HematolOncolClin North Am*. 2008;22(5):941-9.
- Gasparetto C. *Cancer Control* 2004;11(2):119-29.
- Gertz MA, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:619–25.
- Ghielmini M, et al. *Blood* 2009;114:1469-76.
- Ghobrial IM, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:587–92.
- Giovanni Barosi G, et al. *Haematologica* 2004;89:717-41.
- Giralt S, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:295-308
- Gopal AK, et al. *Cancer* 2008;113:1344–50.
- Graziutti ML, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:501–506.
- Gribben JG. *Haematopoietic Stem Cell Transplantation – The EBMT Handbook* 5ed. 2008; Cap 29:442-53.
- Grunberg SM. *Ann Oncol* 2007;18:233–40.
- Gupta A, et al. *J Cancer Res Ther*. 2018 Jul-Sep;14(5):926-933.
- Hallack Neto AE, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:323–5.
- Harousseau JL, et al. *Hematology* 2004:237-56.
- Harousseau JL, et al. *N Engl J Med*. 2009;360:2645-54.
- Ho J, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:223–8.
- Hopman RK, et al. *Blood Rev*. 2014;dx.doi.org/10.1016/j.blre.2014.01.001
- Jo JC, et al. *Ann Hematol*. 2008;87:43-8
- Johnston A. *Haematopoietic Stem Cell Transplantation – The EBMT Handbook* 5 edição 2008; Cap 28: 434-41.
- Koreth J, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:183-96.
- Kumar S, et al. *Blood*. 2009;114:1729-35.
- Kumar S, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:413–20.
- Kumar S. *CurrOpinOncol*. 2009;21(2):162–70.
- Kumar SK, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:1115–21.
- Kumar SK, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:259–64.
- Kyle RA, et al. *Blood* 2008;111(6):2962-72.
- Kyle RA, et al. *N Engl J Med* 2004;351:1860-73.
- Leis J. *Bone and Marrow Transplant Handbook*. 2011 1a. edCap 3 p21-26
- Machado CM. *Expert Rev Vaccines* 2005;4:219-28.
- Maclean PS, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:665–9.
- Maiolino A, et al. *Rev Bras HematolHemoter*. 2010;32(Suppl. 1):115-24.

- Mehta J, et al. Bone Marrow Transplant. 2007;40:1101–14.
- Mehta J, et al. Bone Marrow Transplant. 2008;42:S28–S34.
- Mendler JH, et al. Oncologist 2009;14:425–32.
- Milpied N, et al. N Engl J Med 2004;350:1287-95.
- Mohammadi S, et al. IJHOSCR. 2017;11(1):78-88
- Mohty M, et al. Bone Marrow Transplant. 2014;49:865-72
- Moreau P, et al. Blood. 2006;107:397-403.
- Morris C, et al. Haematologica 2010;95(12):2126-2133.
- Murali S, et al. Bone Marrow Transplant 2008;42: 529–34.
- Muscaritoli M, et al. Am J ClinNutr 2002;75:183–90.
- Nadal E, et al. Bone Marrow Transplant. 2004;33:61–4.
- Narayanasami U, et al. Blood 2001;98:2059-64
- Nath CE, et al. Bone Marrow Transplant. 2007;40:707-8.
- Nemecek E. Bone and Marrow Transplant Handbook 2011;1a.ed Cap 18:223-32.
- Nucci M, et al. Simpósio Transplante de Medula Óssea, 2000; 33: 278-293.
- Olin RL, et al. Bone Marrow Transplant. 2009;43:417–22.
- Pérez-Símon JA, et al. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 5a. edition 414-23 Chapter 26 2008.
- Philip T, et al. N Engl J Med1995;333:1540-5.
- Puig N, et al. Haematologica 2010;95(9):1496-502.
- Raab MS, et al. Lancet 2009;374:324–39.
- Salviano M, et al. Braz J HematolHemoter. 2016;38(1):28-36
- Schimitt M, et al. Theranostics 2014;4(3):280-9
- Seshadri T, et al. Bone Marrow Transplant. 2008;42:733–7.
- Shaughnessy P, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:1301-9
- Spector N. Rev Bras HematolHemoter 2004;26(1):35-42.
- The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Ann Oncol. 2006;17:20–8.
- Trifilio S, et al. Bone Marrow Transplant. 2004;33:735-9
- Trigg ME, et al. Bone Marrow Transplant 2008;42:501–6.
- Trivedi M, et al. Bone Marrow Transplant. 2009;43:895–908.
- van Besien K, et al. Blood. 2003;102:3521-9.
- van Tiel FH, et al. Ann Oncol. 2007;18:1080–4.
- Vescio R, et al. Blood 1999;93:1858–68.
- Vescio RA, et al. Bone Marrow Transplant 1996;18:103–10.
- Vidula N, et al. ClinLymphMyelLeuk. 2015;15(11):e157-62.
- Winter JN, et al. Hematology 2004:203-20.

20. HISTÓRICO DE ELABORAÇÃO/REVISÃO

Versão	Data	Descrição da ação/atualização
1	26/10/2023	Elaboração da 1ª versão do Protocolo (PRT)
2	7/4/2026	Revisão do documento e inserção em novo modelo

21. RESPONSÁVEIS PELO DOCUMENTO

Elaboração da versão atual (versão 2) – data: 26/10/2023

Leonardo Rodrigues de Oliveira, chefe da Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia (UHHO)

Aprovação – data: 25/2/2026

Luiz Antonio Pertili Rodrigues de Resende, gerente de atenção à saúde

Validação técnica – data: 21/1/2026 a 13/3/2026

Ivone Aparecida Vieira da Silva, chefe do Setor de Cuidados Especializados

Fernando de Freitas Neves, chefe da Divisão de Gestão do Cuidado

Raquel Bessa Ribeiro Rosalino, chefe da Unidade de Gestão da Qualidade e Segurança do Paciente (UGQSP)

Registro, validação de forma e revisão – data: 7/4/2026

Ana Paula Corrêa Gomes, coordenadora da Comissão de Gestão da Qualidade Documental

Elaboração da versão 1 – data: 26/10/2023

Leonardo Rodrigues de Oliveira, chefe da UHHO

Validação interna

Raquel Alves Martins Soares e Murilo Matos Daflon Moura, médicos hematologistas e hemoterapeutas, especialistas em Transplante de Medula Óssea

Validação

Raquel Bessa Ribeiro Rosalino, chefe da UGQSP

Matheus Marins da Rocha Borges, nutricionista, membro validador da Comissão de Protocolos Assistenciais Multiprofissionais

Registro, análise e revisão

Ana Paula Corrêa Gomes, chefe da Unidade de Planejamento, Gestão de Riscos e Controles Internos

Aprovação

Luiz Antonio Pertili Rodrigues de Resende, gerente de atenção à saúde