



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 1/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Introdução

O TCTH-auto é um procedimento que permite a realização de quimioterapia em altas doses, com resgate de células-tronco periféricas e está formalmente indicado (segundo portaria do Ministério da Saúde) para o tratamento das seguintes doenças, em pacientes com menos de 75 anos de idade:

- a) leucemia mieloide aguda em primeira ou segunda remissão;
- b) linfoma não Hodgkin de graus intermediário e alto ou linfoma indolente transformado, comprovadamente quimiossensível, como terapia de salvamento, após a primeira recidiva;
- c) linfoma de Hodgkin, comprovadamente quimiossensível, como terapia de salvamento após a primeira recidiva;
- d) mieloma múltiplo, como consolidação em primeira linha, após o tratamento convencional;
- e) tumor de célula germinativa recidivado, comprovadamente quimiossensível, como terapia de salvamento após a primeira recidiva.

### 1.2. Rotina pré-TCTH-auto

#### 1.2.1. Encaminhamento

Os pacientes encaminhados para transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo (TCTH-auto), seja do próprio Serviço de Hematologia deste HC ou de outro Serviço externo, serão agendados conforme a rotina disponibilizada no ambulatório pré-TMO, que disponibiliza 5 vagas para retornos e 2 vagas para casos novos por semana. O objetivo principal dessa primeira consulta é o conhecimento do histórico da doença, dos tratamentos realizados e das condições clínicas do paciente, além de avaliação sistemática dos exames diagnósticos e atuais, confirmando assim a indicação e as condições para a realização do TMO autólogo.

No momento do contato para a solicitação de agendamento, será encaminhada ao serviço de origem uma listagem dos exames mínimos necessários para o encaminhamento do caso, conforme consta nos ANEXOS I e II deste documento.

Todos os dados de encaminhamento, incluindo os exames, serão armazenadas no prontuário físico e relatados no prontuário eletrônico do paciente.

## 2. OBJETIVO

Padronizar a rotina do Transplante Autólogo de Medula Óssea no HCFMB desde a avaliação ambulatorial até a alta hospitalar.



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 2/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

### 3. PÚBLICO ALVO

Médicos Hematologistas que atuam no Complexo Autárquico HCFMB.

### 4. CONDUTAS

#### 4.1. Consulta e Exames Pré-TCTH-auto

Para todos os pacientes candidatos ao TMO autólogo, os seguintes exames laboratoriais e de imagem serão obrigatoriamente solicitados na primeira consulta e realizados no HCFMB ou no serviço de origem:

- hemograma;
- função renal;
- enzimas hepáticas e canaliculares;
- função tireoideana;
- coagulograma completo;
- eletrólitos (cálcio, potássio, sódio, magnésio);
- amilase
- albumina;
- sorologias para: hepatite B, hepatite C, HIV I e II, HTLV, sífilis, citomegalovírus, toxoplasmose, EBV, herpes simples;
- DHL
- beta-2 microglobulina
- eletroforese de proteínas séricas e urinárias – \*no caso de pacientes com mieloma múltiplo, quando os exames encaminhados tiverem data superior a 60 dias da data da consulta.
- RX de tórax
- ultrassonografia ou tomografia computadorizada de abdome total
- ecocardiograma transtorácico
- aspirado de medula óssea = para todos os casos de mieloma múltiplo e leucemias agudas
- imunofenotipagem por citometria de fluxo quando indicado
- biópsia de medula óssea - \*apenas se indicado

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade - Gestão 2022



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 3/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

- tomografia computadorizada de outros locais – \*apenas se indicada
- espirometria, em caso de uso prévio de quimioterapia pneumotóxica (por exemplo, bleomicina > 2 ciclos)

Adicionalmente, todos os pacientes serão encaminhados para avaliação odontológica, avaliação proctológica e as mulheres para avaliação ginecológica. Os horários e vagas para esses atendimentos serão pré-estabelecidos pela especialidade envolvida ou poderão ser realizados no serviço de origem, com envio de relatório.

Repetir tratamento profilático para helmintíases com albendazol 400mg ao dia, por 3 dias.

## 4.2. Critérios para Internação

A equipe médica do TMO será responsável por avaliar os resultados dos exames e concluir pelas condições de internação do paciente para proceder ao TMO. É fundamental que o paciente preencha critérios de resposta para as doenças em questão, a saber:

- Leucemia agudas = <5% de blastos em sangue periférico e ausência de doença extramedular;
- Linfomas de Hodgkin / Linfomas não-Hodgkin / Tumor de células germinativas = comprovada quimiossensibilidade quando comparados os status pré e pós-tratamento da doença, com redução de pelo menos 50% do tamanho das massas e ausência de sinais de progressão no momento da avaliação + ausência de infiltração residual de medula óssea;
- Mieloma Múltiplo = pelo menos remissão parcial correspondente a redução de pelo menos 50% da proteína clonal em sangue e/ou urina e ausência de lesões em órgãos-alvo que possam ser atribuídas à atividade da doença.

Situações que não preencham os critérios de reposta/remissão acima deverão ser avaliadas individualmente pelo médico assistente.

## 4.3. Rotinas na internação

### 4.3.1. Leitos

Os leitos disponibilizados para o TCTH-auto serão em número de 2. Os mesmos leitos serão utilizados para eventuais reinternações por complicações pós-TMO. A quantidade de leitos disponíveis será reestudada à medida que a demanda para o procedimento aumentar.

Os leitos estão locados na enfermaria de Transplantes deste HC e serão utilizados exclusivamente para fins do TMO autólogo, em esquema de isolamento. Contarão com estrutura própria para cuidados semi-intensivos, tendo a retaguarda da UTI do Pronto-Socorro para cuidados intensivos quando necessários.

### 4.3.2. Equipe de enfermagem



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 4/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

Os leitos de TCTH-auto serão assistidos por equipe de enfermagem própria respeitando-se a proporção profissional de enfermagem: leito exigida pela Portaria GM/MS Nº 931 de 2 de maio de 2006, sob supervisão da enfermeira-chefe com experiência em TCTH-auto.

As rotinas de enfermagem para o TCTH seguirão as rotinas para os pacientes imunossuprimidos já estabelecidas neste HC e disponíveis junto à Supervisão de Enfermagem. A estas rotinas serão acrescentadas informações quanto ao manuseio, limpeza e manutenção dos cateteres venosos centrais.

### 4.3.3. Equipe médica

A equipe médica será composta por médicos hematologistas com experiência comprovada em onco-hematologia e em tratamento de pacientes imunossuprimidos submetidos a tratamento com altas doses de quimioterapia.

A equipe médica será responsável pelo primeiro atendimento do paciente e avaliação da indicação/condições para o TMO. Todos os pacientes que serão submetidos ao TMO deverão assinar termo de consentimento informado, cujo modelo consta no Anexo III desse POP.

### 4.3.4. Rotina de Exames

Os pacientes internados seguirão rotina pré-estabelecida de coleta de exames, salvo casos em que o médico assistente indique coletas adicionais:

Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
Hemograma Função renal TGO, TGP Eletrólitos		Hemograma Função renal TGO, TGP Eletrólitos		Hemograma Função renal TGO, TGP Eletrólitos	Hemograma Função renal TGO, TGP Eletrólitos	

- As dosagens séricas de drogas serão indicadas conforme protocolos específicos;
- Outros exames serão indicados a julgo do médico assistente.
  - Coagulograma, cálcio e PAI deverão ser obrigatoriamente colhidos antes da realização da coleta de células-tronco periféricas por aférese.

### 4.3.5. Implantação de cateter venoso central.

Todos os pacientes internados para TCTH-auto serão submetidos a implante de cateter venoso central tipo Schilley número 12 a fim de garantir via adequada para a coleta de células-tronco hematopoiéticas, administração de medicamento, infusão de dieta parenteral e administração hemocomponentes e hemoderivados. A implantação do cateter venoso central será realizada pela equipe do TMO, guiada por US sempre que possível, na própria enfermaria.



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 5/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

Após a implantação, as duas vias do cateter serão heparinizadas e o mesmo estará pronto para o uso. Para todos os pacientes será realizado controle radiográfico (RX de tórax PA) imediatamente após a implantação do cateter.

Em caso de alta após a coleta, na reinternação usaremos cateter duplo lúmen convencional, preferencialmente em veia subclávia.

Atenção para que uma via do cateter seja sempre preservada sem uso para eventual necessidade de Nutrição Parenteral.

## 4.3.6. Mobilização de Células-Tronco Hematopoiéticas

Utilizaremos esquema padrão de mobilização com a associação de vinorelbina e filgrastima, dado seu baixo custo, baixa toxicidade e alta eficácia:

- **Vinorelbina** 35mg/m<sup>2</sup> IV no D1 - Diluir em SF0,9% 100ml (1,5 a 3mg/ml) e administrar IV em 15 min;

**OBS:** Fazer sempre às terças-feiras

- **Filgrastima** na dose de 5µg/Kg a cada 12 horas (6:00 e 18:00hs), iniciando no D4, total de 10 doses. A última dose será aplicada na manhã da realização da aférese. Para fins práticos, para pacientes abaixo de 70Kg serão administradas 3 ampolas ao dia (por ex. 2 cedo e 1 à tarde) e para pacientes com mais de 70Kg, 2 ampolas 12/12 horas. A via de administração é subcutânea e a medicação não necessita de diluição.

Em casos excepcionais de LNH e LH e paciente em tratamento no HCFM, poderá ser feita a opção pela coleta após QT em altas doses com os protocolos convencionais ICE ou DHAP, preferencialmente após o ciclo 2. O pico para a coleta deverá coincidir com o D11 ou 12 da QT. Filgrastima 300mcg SC ao dia será associada imediatamente após o término da QT e mantida até o momento da coleta.

Casos de paciente com falha de mobilização serão discutidos individualmente quanto às opções disponíveis. Nesses casos, para pacientes com convênio médico, a opção de mobilização em nova oportunidade será de plerixafor (Mozobil) + filgrastima:

- **Mozobil** (ampolas de 1,2 ml na concentração de 20mg/ml) na dose de 0,24mg/Kg por via SC, entre 6 a 11 horas antes da aférese (aplicar 22:00 do dia anterior à aférese).\*

- **Filgrastima** na dose de 5µg/Kg a cada 12 horas (6:00 e 18:00hs), iniciando 4 dias antes do Mozobil

\*Para pacientes com clearance de creatinina <50ml/min, reduzir dose para 0,16mg/Kg

\*Não exceder dose de 40mg ao dia

\*Pode ser repetido por até 3 dias consecutivos



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 6/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

## 4.3.7. Quantificação de Células

A contagem de células CD34 em sangue periférico será realizada no D7 da mobilização e antes de cada aférese (D8 e, se necessário, D9). Idealmente, o paciente deverá apresentar contagens superiores a 15 células CD34/ $\mu$ L. Contagem inferior a 10 células CD34/ $\mu$ L contraindica a aférese pela baixa probabilidade de coleta efetiva. Adicionalmente, as células CD34 serão quantificadas diretamente da bolsa após cada aférese, objetivando-se contagem igual ou superior a 2,5 x 10<sup>6</sup> células CD34/Kg. Caso a contagem mínima não seja atingida, o condicionamento será suspenso e nova mobilização poderá ser programada dentro 30 dias, a critério da equipe médica.

A validação do método e o controle de qualidade seguirão procedimento específico do laboratório de citometria de fluxo do Hemocentro do HCFMB.

## 4.3.8. Coleta de Células-Tronco Periféricas por aférese

Para a coleta das CTP, os pacientes serão encaminhados ao Hemocentro do HCFMB às terças (com segunda coleta às quartas-feiras se necessário), às 8:00 horas, conforme agendamento prévio. O procedimento para a coleta de células obedecerá a um POP específico do Hemocentro e que está detalhado em documento à parte.

Antes de iniciar o procedimento de aférese a enfermeira responsável deverá checar a assinatura do termo de consentimento, confirmar os dados do paciente e confirmar os resultados dos exames laboratoriais colhidos na véspera.

## 4.4. Regimes de condicionamento

Os regimes preparatórios (de condicionamento) no TCTH-auto são administrados antes do transplante de células-tronco e têm por objetivo principal promover a citorredução tumoral (idealmente a erradicação da carga residual da doença). Os regimes mais utilizados são uma combinação de irradiação corpórea total e quimioterapia em altas doses, ou a quimioterapia em altas doses isoladamente. No TCTH autólogo, regimes baseados em quimioterapia exclusiva têm sido preferencialmente indicados para evitar os efeitos tóxicos associados à irradiação, como, por exemplo, alterações neurológicas e segundas neoplasias.

Os regimes utilizados na Unidade de Transplante de Medula Óssea do HCFMB são bem consolidados na literatura e apresentam relação risco/benefício aceitável.

### 4.4.1. Regime de condicionamento: BEAM

*Indicação: Linfomas não-Hodgkin e linfomas de Hodgkin*

O protocolo BEAM tem sido o mais largamente utilizado por apresentar boa taxa de resposta antitumoral associada a um perfil de toxicidade aceitável. Contempla o uso de carmustina (BCNU), etoposide, citarabina e melfalan. O esquema do protocolo é detalhado a seguir:



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 7/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

Droga	Dose	Dias				
BCNU <i>Diluir em SG5% 250 ml.</i> <i>Infusão em 2 horas</i>	300mg/m <sup>2</sup>	-6				
Etoposide <i>Diluir em SF0,9% 250 ml.</i> <i>Infusão em 2 horas</i>	125mg/m <sup>2</sup> /dose 12/12 horas (6:00 e 18:00)		-5	-4	-3	-2
Citarabina <i>Diluir em SF0,9% 250 ml</i> <i>Infusão em 2 horas</i>	150mg/m <sup>2</sup> /dose 12/12 horas (8:00 e 20:00)		-5	-4	-3	-2
Melfalan <i>Diluir em SG5% 250 ml.</i> <i>Infusão em 1 hora</i>	140mg/m <sup>2</sup>					-1

D0 = infusão da medula óssea = 24 horas após a infusão do melfalan.

Alternativamente, a carmustina poderá ser substituída pela lomustina na dose de 300mg/m<sup>2</sup>, sem que haja prejuízo na eficácia do esquema de condicionamento.

#### 4.4.2. Regime de condicionamento alternativo: BEAC

*Indicação: Linfomas não-Hodgkin e linfomas de Hodgkin*

O protocolo BEAC tem sido utilizado como principal substituto do BEAM frente à persistente escassez de MEL no mercado. Apresenta perfil de toxicidade aceitável e repostas comparáveis quando analisados desfechos pós TMO. Contempla o uso de carmustina (BCNU), etoposide, citarabina e ciclofosfamida. O esquema do protocolo é detalhado a seguir:

Droga	Dose	Dias				
BCNU <i>Diluir em SG5% 250 ml.</i> <i>Infusão em 2 horas</i>	300mg/m <sup>2</sup>	-7				
Etoposide <i>Diluir em SF0,9% 250 ml.</i> <i>Infusão em 1 hora</i>	100mg/m <sup>2</sup> /dose 12/12 horas (8:00 e 20:00)		-6	-5	-4	-3
Citarabina <i>Diluir em SF0,9% 250 ml</i> <i>Infusão em 30 min</i>	100mg/m <sup>2</sup> /dose 12/12 horas (9:00 e 21:00)		-6	-5	-4	-3
Melfalan <i>Diluir em SG5% 250 ml.</i> <i>Infusão em 1 hora</i>	35mg/Kg/dia		-6	-5	-4	-3

Mesna 120mg/m<sup>2</sup>/hora em infusão contínua.

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade - Gestão 2022



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 8/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

Iniciar 2 horas antes e manter até 24 horas após o término da ciclofosfamida

D-2 e D-1 = Descanso

DO = infusão da medula óssea

### 4.4.3. Regime de condicionamento alternativo: LACE

*Indicação: Linfomas não-Hodgkin e linfomas de Hodgkin*

O protocolo LACE tem sido utilizado como uma das alternativas aos esquemas BEAM e BEAC frente à persistente escassez de MEL e BCNU no mercado nacional e internacional. Apresenta perfil de toxicidade aceitável e repostas comparáveis quando analisados desfechos pós TMO. Contempla o uso de lomustina (BCNU), etoposide, citarabina e ciclofosfamida, com esquema contínuo de infusão. O esquema do protocolo é detalhado a seguir:

Droga	Dose	Dias					
CCNU (Lomustina)	200mg/m <sup>2</sup> (VO)	-7					
Etoposide <i>Ver diluição abaixo</i> <i>Infusão em 10 horas</i>	1000mg/m <sup>2</sup> (IV)	-7					
Citarabina <i>Diluir em SF0,9% 500 ml</i> <i>Infusão em 12 horas</i>	2000mg/m <sup>2</sup> /dose (IV)		-6	-5			
Ciclofosfamida <i>Diluir em SG5% 250 ml.</i> <i>Infusão em 1-2 horas</i>	1800mg/m <sup>2</sup> (IV)				-4	-3	-2

Mesna 3600mg/m<sup>2</sup>/dia em infusão contínua.

Iniciar 2 horas antes e manter até 24 horas após o término da ciclofosfamida

D-1 = Descanso

DO = infusão da medula óssea (48 horas após a última dose de CTX)

#### \*Infusão do Etoposide:

- Diluição 0,4mg/ml.
- De maneira prática, diluir cada 400mg da dose total de etoposide em SF 0,9% 1000ml e calcular o tempo de infusão de cada soro de acordo com o volume final necessário.
- Realizar balanço hídrico rigoroso e furosemida 1 ampola após a cada soro infundido e sempre que necessário.





# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 9/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

#### 4.4.4. Regime de condicionamento: MEL 200 / MEL 140

*Indicação: Mieloma Múltiplo*

O uso de melfalan para o condicionamento de TCTH-auto em pacientes com mieloma múltiplo mostrou-se superior quando comparado a esquemas de combinação com irradiação corpórea ou outras drogas quimioterápicas. Apresenta um bom perfil de toxicidade, permitindo rápida recuperação hematológica e períodos de internação mais curtos. As reduções de doses deverão ser consideradas em pacientes mais velhos ou com alterações de função renal.

Droga	Dose	Dia
Melfalan <i>Diluir em SF0,9% 250 ml.</i>	140 a 200mg/m <sup>2</sup> Infusão em 30 minutos	-2

- Para pacientes acima de 65 anos ou creatinina sérica > 2,0mg/dL será utilizado MEL 140mg/m<sup>2</sup>, pela menor toxicidade associada.

- D-1 = descanso
- Infusão de MO no D0 (48 horas após o melfalan).

#### 4.4.5. Regime de condicionamento: Bu-Cy

*Indicação: Leucemia mielóide aguda*

Combinação de ciclofosfamida e busulfan a ser administrada em 4 dias consecutivos.

Existem esquemas alternativos como, por exemplo, a combinação de melfalan e busulfan ou fludarabina e busulfan que poderão ser consideradas em situações específicas.

Droga	Dose	Dias			
Busulfan (via oral)	4 mg/Kg/dia <i>Dividir a dose em 4 tomadas ao dia</i>	-7	-6	-5	-4
Ciclofosfamida <i>Diluir em SF0,9% 250 ml.</i>	60 mg/Kg/dia <i>Infusão em 1 hora</i>				-3 -2

- Aguardar 24 horas entre término do Bu e início da CTX
- Mesna 2,8x a dose diária de CTX, em infusão de 24 horas. Iniciar 2 horas antes e manter até 24 horas após o término da ciclofosfamida
- Infusão de MO no D0, 48 horas após a infusão da ciclofosfamida.
- Esquema de Hidantalaização:
  - Dose de ataque 14mg/Kg
  - Dose de manutenção: 6mg/Kg/dia, até 24 horas após o término do Bussulfan.

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade - Gestão 2022



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO	002	- PÁG.: 10/24	EMIÇÃO: 21/03/2022	REVISÃO Nº	:
------------	-----	---------------	--------------------	------------	---

## 4.4.6. Regime de condicionamento: VP-CARBO

*Indicação: Tu de células germinativas*

Combinação de etoposide e carboplatina, é um dos regimes recomendados para o tratamento de tumores de células germinativas. Não há um esquema preferencial na literatura, tampouco estudos comparativos com outros esquemas. Há variações das doses de etoposide e carboplatina. A protocolo utilizado é baseado em dados da Universidade de Indiana, que apresenta uma das maiores casuísticas disponíveis.

Recomenda-se a realização de TMO tandem, com o mesmo protocolo. Assim, a coleta de CTP deve objetivar bolsa dupla, com células suficientes para os dois TMOs.

Droga	Dose	Dias		
		-5	-4	-3
Carboplatina <i>Diluir em SG5% 500 ml.</i>	700mg/m <sup>2</sup> <i>Infusão em 1 hora</i>	-5	-4	-3
Etoposide	750mg/m <sup>2</sup> <i>Infusão em 1 hora cada soro</i>	-5	-4	-3

- Etoposide: diluição 0,4mg/ml.
- De maneira prática, diluir cada 400mg da dose total de etoposide em SF 0,9% 1000ml e infundir cada soro em 1 hora.

## 4.5. Profilaxia anti-emética

Como profilaxia para náuseas e vômitos, os pacientes receberão uma combinação de antagonistas do receptor 5HT<sub>2</sub> de serotonina, dexametasona, metoclopramida e Dramin B6®, como detalhado a seguir:

MEL 140 ou MEL 200	
D1 Iniciar 30 minutos antes da infusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• palonosetrona 0,25mg IV</li> <li>• dexametasona 12mg IV</li> <li>• metoclopramida 10mg IV 8/8 horas</li> <li>• Dramin B6® 8/8 horas</li> </ul>
D2 e D3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ondansetrona 8mg IV 8/8 horas</li> <li>• dexametasona 8mg IV cedo</li> <li>• metoclopramida 10mg IV 8/8 horas</li> <li>• Dramin B6® 8/8 horas</li> </ul>
D4 em diante (se persistência de náuseas / vômitos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ondansetrona 8mg IV 8/8 horas</li> <li>±</li> <li>• metoclopramida 10mg IV 8/8 horas</li> <li>• Dramin B6® 8/8 horas</li> </ul>

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade - Gestão 2022



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 11/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

BEAM, BEAC, LACE, BuCy, VP-Carbo	
D1 Iniciar 30 minutos antes da infusão	<ul style="list-style-type: none"><li>• palonosetrona 0,25mg IV</li><li>• dexametasona 12mg IV</li><li>• metoclopramida 10mg IV 8/8 horas</li><li>• Dramin B6® 8/8 horas</li></ul>
D2 até término do protocolo	<ul style="list-style-type: none"><li>• ondansetrona 8mg IV 8/8 horas</li><li>• dexametasona 8mg IV cedo</li><li>• metoclopramida 10mg IV 8/8 horas</li><li>• Dramin B6® 8/8 horas</li></ul>
Após término do protocolo se persistência de náuseas / vômitos	<ul style="list-style-type: none"><li>• ondansetrona 8mg IV 8/8 horas</li><li>±</li><li>• metoclopramida 10mg IV 8/8 horas</li><li>• Dramin B6® 8/8 horas</li></ul>

Em caso de persistência de náusea/vômitos, serão seguidas as recomendações dos guidelines do NCCN.

#### 4.6. Medicações Profiláticas Pré-Infusão de CTP

Para todos os pacientes serão administradas as seguintes medicações profiláticas, 1 hora antes da infusão das CTP, com o objetivo de minimizar o risco de efeitos colaterais associados à infusão:

- Palonosetrona 0,25mg IV
- Dexametasona 12mg IV
- Difenidramina 50mg IV
- Paracetamol 750mg VO

#### 4.7. Descongelamento e infusão de Células-Tronco Periféricas

O descongelamento das bolsas para infusão será realizado à beira do leito, com cuba aquecida própria e seguirá POP específico elaborado pela equipe de Enfermagem do TMO em parceria com o Hemocentro do HCFMB.

#### 4.8. Profilaxia antibiótica durante período de aplasia

Não há respaldo na literatura para uso de antibioticoterapia profilática. Assim, não faremos profilaxia de rotina, à exceção da seguinte situação: sintomas respiratórios de VAS sem febre, iniciar profilaxia com levofloxacina 500mg VO ao dia.

#### 4.9. Profilaxia para pneumocistose

- Sulfa + trimetoprim 400/80mg 2cp via oral 12/12 horas 3x por semana

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade - Gestão 2022



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 12/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

- Iniciar após pega plaquetária (>50.000 plaquetas)
- Em todos os casos, manter o tratamento até 6 meses após o TMO

#### 4.10. Profilaxia antiviral

- Aciclovir 400mg VO 12/12 horas
- Iniciar no D-1 do condicionamento
- Se necessidade de transição para IV, usar dose profilática de 250mg 8/8 horas
- Em todos os casos, manter tratamento até 6 meses após o TMO

#### 4.11. Profilaxia antifúngica

- Fluconazol 100mg VO 12/12 horas
- Iniciar no D-1 do condicionamento e manter até a pega de neutrófilos
- Se necessidade de transição para IV, usar dose profilática de 200mg 1x ao dia

#### 4.12. Fator de crescimento pós-TMO

- Filgrastima 1 ampola 300mcg diluída em SG 5% 250ml IV 1x ao dia
- Iniciar no D+5 do TMO e manter até a pega de neutrófilos

#### 4.13. Analgesia para mucosites

- Usaremos morfina em esquema de dose fracionada
- Diluição 1:10, 2,5mL IV 6/6 horas com incrementos conforme a necessidade
- Associar cuidados tópicos com colutóide ou bismu-jet 6/6 horas
- Manter tratamento com LBI contínuo até resolução da mucosite dada sua contribuição com efeito analgésico

#### 4.14. Anti-diarreicos

- Iniciar em caso de diarreia > grau 2
- Floratil 200mg 12/12 horas + Imosec 1cp 8/8 horas podendo chegar até a 2cp 8/8 horas
- Atenção para redução de dose / suspensão se constipação e após controle da diarreia

#### 4.15. Controles glicêmicos

- Suspender antidiabéticos orais durante a internação
- Manter controles de HGT (em pacientes diabéticos e/ou uso de nutrição parenteral)
- Reposição apenas com insulina simples conforme a necessidade

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade - Gestão 2022



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 13/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

## 4.16. Considerações quanto ao volume de DMSO e hematócrito da bolsa

- Volume limite de DMSO por infusão = 1mL/Kg
- Ht limite por infusão 0,5 a 1mL/Kg
- Para casos cujo número de bolsas ultrapasse esses limites, faremos a infusão em dois dias
- Essas informações serão passadas pelo hemocentro logo após a coleta e estarão documentadas junto das bolsas de CTP

## 4.17. Política transfusional durante o TCTH-auto

O suporte transfusional será considerado conforme avaliação clínica diária e dados de hemograma. Os critérios utilizados para indicação de transfusão seguem as recomendações da *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *American Association of Blood Banks (AABB)* e *Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)*.

### Resumidamente:

- Transfusão de concentrados de hemácias irradiadas e deleucocitadas se hemoglobina < 8,0g/dL ou sinais/sintomas de síndrome anêmica (taquicardia, hipotensão, sinais de hipoperfusão tecidual);
- Transfusão de plaquetaférese irradiada e deleucocitada a depender do número de plaquetas:
  - <10.000 mm<sup>3</sup> – indicação profilática
  - Entre 10.000 e 20.000mm<sup>3</sup> – indicação profilática em pacientes com febre ou sinais de infecção ativa;
  - <50.000 mm<sup>3</sup> – se sangramentos ativos.

## 4.18. Vacinação pós-TMO autólogo

A vacinação após TMO autólogo será iniciada 4 meses após a pega da medula óssea e seguirá o calendário disponível no sistema de prontuário eletrônico

## 4.19. Critérios para Alta

O momento da alta será definido baseado principalmente na pega medular estabelecida (N  $\square$  500 células/mm<sup>3</sup> e plaquetas  $\square$  20.000/mm<sup>3</sup>), desde que afebril, sem sinais de infecção ativa e com condição nutricional mínima e ingestão alimentar compatível. O tempo para retorno ambulatorial deverá ser individualizado levando em consideração a evolução durante a internação e risco potencial de complicações.



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 14/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

## 5. AUTORES E REVISORES

5.1. Autores: Adriana Valente Soares, Lucas Oliveira Cantadori, Thomas Patto de Souza Marcondes, Leandro Lustri Almeida e Rafael Dezen Gaiolla.

5.2. Revisores: Marise Pereira da Silva;

## 6. REFERÊNCIAS

- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. 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.2002;359:2065–71.

- Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB, et al. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. Curr Hematol Malig Rep.2017;12:217–26.

- Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol.1995;13:588–95.

- Damaj G, Cornillon J, Bouabdallah K, Gressin R, Vigouroux S, et al. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. Bone Marrow Transplant. 2017;52:941–9.

- Colita A, Colita A, Bumbea H, Croitoru A, Orban C, Lipan LE, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. Front Oncol. 2019;9:892.

- Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Dreger P, Sureda A, Hermine O, et al. High-dose therapy with BEAC conditioning compared to BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: no differences in toxicity or outcome. A matched-control study of the EBMT-Lymphoma Working Party. Bone Marrow Transplant. 2018;53:1553–9.

- Khattry N, Gupta A, Jain R, Gore A, Thippeswamy R, Jeevangi N, et al. LACE versus BEAM conditioning in relapsed and refractory lymphoma transplant: retrospective multicenter analysis of toxicity and efficacy. Int J Hematology.2016;103:292–8.

- Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Mye lome 9502 randomized trial. Blood 2002;99:731-35.

- Bernardo WM. Guidelines on transfusion of red blood cells: Prognosis of patients who decline blood transfusions. Hematol transfus cell ther.2018;40:377–381.



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO  
HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 15/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

- Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA. 2016;316:2025.

- Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017;36:283-299. :19.

- Adra N, Rafat A, Althouse SK, et al. High Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Germ-Cell Tumors: The Indiana University Experience. J Clin Oncol 2016;35: 1096-1102.

- Perry MC. Chemotherapeutic agents: Lomustine. The Chemotherapy Source Book. 5th ed. Philadelphia, PA: 2012.

- Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children, 5th ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2007: 101.

- Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al; American Society of Clinical Oncology. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2012;30:1553-1561.

- Bubalo J, Carpenter PA, Majhail N, et al. Conditioning chemotherapy dose adjustment in obese patients: a review and position statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guideline committee. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:600-616.



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 16/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

## 7. ANEXO

### Sobre as drogas utilizadas no Protocolo de Condicionamento LACE

#### LOMUSTINA

A Lomustina (CCNU) é um agente antineoplásico alquilante da classe das nitrosuréias. Além de inibir a síntese de DNA e RNA por alquilação, o faz também pelo processo de carbamilação. Age no ciclo celular e é fase não-específica.

Lomustina é administrada via oral e disponível nas formas de 10 mg, 40 mg e 100 mg por cápsula. Sofre metabolização inicial hepática resultando no metabólito ativo. 50% da excreção desses metabólitos ocorre pela via renal.

A meia vida dos metabólitos é atingida entre 16-48 horas, com pico de concentração sérica 3 horas após a administração. Devido à alta solubilidade lipídica e baixa ionização em pH fisiológico, a lomustina cruza a barreira hemato-encefálica de maneira efetiva e os níveis detectáveis em sistema nervoso central são elevados.

#### REAÇÕES ADVERSAS COMUNS:

- Toxicidade Hematológica: mielotoxicidade é a complicação mais frequente e mais séria após o uso da lomustina. Geralmente ocorre de 4-6 semanas após a administração e é dose dependente. Trombocitopenia ocorre 4 semanas pós a administração e persistem por 1-2 semanas. Leucopenia ocorre 5-6 semanas após a administração e persistem por 1-2 semanas. Anemia também ocorre, porém menos frequente e de forma menos severa que a trombocitopenia e leucopenia.

- Toxicidade Gastrointestinal: náuseas e vômitos podem ocorrer 3-6 horas após administração oral e geralmente duram 24 horas. Administração prévia de antieméticos é efetiva e diminui os efeitos colaterais.

#### REAÇÕES ADVERSAS RARAS:

- Hepatotoxicidade: um tipo reversível de hepatotoxicidade, manifestado por aumento das transaminases, fosfatase alcalina, níveis de bilirrubina foi reportado em pequena porcentagem dos pacientes.

- Nefrotoxicidade: anormalidades renais consistentes com azotemia e insuficiência renal foi reportado em pacientes que receberam grandes doses e de forma prolongada de lomustina. Mais raramente, nefrotoxicidade ocorre após administração de baixas doses.

- Toxicidade Pulmonar: caracterizada por infiltrados pulmonares e/ou fibrose foi raramente descrita após utilização de lomustina. Geralmente ocorre após 6 meses ou mais do início da terapia e com doses cumulativas de lomustina maiores que 1100 mg/m<sup>2</sup>.

- Fibrose pulmonar tardia foi relatada em alguns pacientes. Esta forma de fibrose pulmonar pode ser lentamente progressiva e evolui para morte por complicações em alguns casos.

- Outras toxicidades: mucosite, alopecia, distúrbios visuais, distúrbios neurológicos como desorientação, letargia, ataxia e disartria também foram oram relatados.

**DOSE PRECONIZADA NO PROTOCOLO LACE:** 200 mg/m<sup>2</sup>- dose única, POR VIA ORAL, no D-7 do condicionamento.





# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 17/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

## AJUSTES DE DOSE

→ Alterações de função hepática: não há recomendações de ajustes de dose pelo fabricante em pacientes com lesão hepática. No entanto, como a lomustina é metabolizada no fígado, sugere-se cautela no uso para esse grupo de pacientes.

→ Alterações de função renal: não há recomendações de ajuste de dose pelo fabricante. No entanto, são recomendados os ajustes abaixo de acordo com a função renal:

- CrCl 10 to 50 mL/minuto: reduzir para 75% da dose total
- CrCl <10 mL/minuto: reduzir para 25 a 50% da dose total
- Diálise peritoneal (CAPD): reduzir para 25 a 50% da dose total

• Hemodiálise: por ser lipofílica a lomustina não é dialisável. Doses adicionais não são necessárias.

## CUIDADOS RECOMENDADOS:

- Como a maior toxicidade é supressão medular prolongada, níveis hematimétricos devem ser monitorados semanalmente ou a critério médico por pelo menos 6 semanas após a dose.
- Toxicidade pulmonar parece ser dose-relacionada, com doses superiores a 1100 mg.
- Uso prolongado das nitrosuréis parece estar relacionado com o desenvolvimento de segundas neoplasias, como leucemias agudas e mielodisplasias.
- Função renal e hepática devem ser monitorados periodicamente.
- Não deve ser utilizada em grávidas, devido ao poder teratogênico

## CICLOFOSFAMIDA

Ciclofosfamida é um agente alquilante, derivado da mostarda nitrogenada. Seu efeito citotóxico ocorre devido à ligação às fitas de DNA e RNA e inibição de síntese de proteínas. Estas ações não parecem ser ciclo-celular específicas. A ciclofosfamida possui também uma potente atividade imunossupressora.

O metabolismo da droga ocorre principalmente no fígado, pelo substrato CYP 2B6. Há formação de metabólitos ativos (4-hidroxíciclofosfamida, aldofosfamida, mostarda fosforamida, acroleína) e metabólitos inativos (4-ceto-ciclofosfamida, carboxyfosfamida, mostarda nitrogenada).

A meia-vida de eliminação dos metabólitos é de 3 a 12 horas, sendo o pico de concentração sérica 1 hora (administração oral) e 2 a 3 horas (administração IV). A excreção ocorre pela oxidação enzimática dos metabólitos ativos para os metabólitos inativos, que são principalmente excretados na urina.

## REAÇÕES ADVERSAS COMUNS:

→ Toxicidade hematológica: mielotoxicidade. Nadir de queda dos neutrófilos: 8-15 dias e de plaquetas: 10-15 dias.



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 18/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

→ Toxicidade cardíaca: observada com uso de ciclofosfamida em altas doses, como nos regimes de condicionamento para TMO (por exemplo, 60 a 120mg/kg por mais de um dia).

- O mecanismo de toxicidade cardíaca ocorre por lesão direta ao endotélio vascular, pelo metabólito ativo, a mustarda fosforamida. As manifestações clínicas variam desde alterações discretas e transitórias em eletrocardiograma, elevação de marcadores de necrose miocárdica, até complicações graves e fatais como miocardite e necrose miocárdica.

- Fatores de risco para desenvolver a toxicidade cardíaca incluem radioterapia em região mediastinal, uso prévio de antraciclinas, uso concomitante de outras drogas, como carmustina, citarabina e presença de disfunção miocárdica prévia (fração de ejeção menor que 50%).

- Ao contrário das antraciclinas, a toxicidade cardíaca não parece ser cumulativa.

→ Toxicidade dermatológica: alopecia (40-60% dos casos). Início de 3-6 semanas após o início da terapia.

→ Toxicidade gastrointestinal: se dose acima de 1 g, tem alto potencial emetogênico. Se menor que 1 grama, o potencial é moderado. Podem ocorrer inapetência, diarreia, colite hemorrágica, dor abdominal e mucosite.

→ Toxicidade geniturinária: a cistite hemorrágica é uma complicação comum (mais de 40% dos casos) com o uso de altas doses de ciclofosfamida. Ocorre por lesão direta do epitélio urotelial pelo metabólito ativo da ciclofosfamida, a acroleína.

- A cistite hemorrágica pode acontecer poucas horas após a administração da droga, ou após semanas da administração. Os sintomas incluem: hematúria, disúria, urgíntinência e polaciúria. O diagnóstico pode ser confirmado pela cistoscopia.

- Complicações graves podem ser observadas, como: constrição de bexiga, anemia (secundária ao sangramento), infecções do trato urinário, perfuração de bexiga, falência renal e morte.

- A profilaxia da cistite hemorrágica é geralmente eficaz e inclui: garantir uma boa hidratação e débito urinário e utilização de agentes protetores, como a mesna, principalmente em doses altas de ciclofosfamida (> 2 g/m<sup>2</sup>).

- Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da cistite hemorrágica: status de hidratação e diurese, presença de infecção urinária, outras causas de obstrução vesical.

→ Toxicidade hepática: síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), também conhecida como VOD (doença veno-oclusiva hepática) foram descritos em pacientes submetidos a regimes de condicionamento para TMO com ciclofosfamida em doses altas. O risco é maior quando a ciclofosfamida é combinada com irradiação corporal total ou bussulfano e quando há lesão hepática basal. Deve-se monitorizar sinais de SOS como ganho abrupto e inexplicado de peso, aumento de bilirrubinas, ascite, hepatomegalia ou dor em hipocôndrio direito.

## REAÇÕES ADVERSAS RARAS:

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade - Gestão 2022



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 19/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

• Toxicidade pulmonar: fibrose pulmonar intersticial é uma complicação rara, ocorrendo principalmente com doses altas e com terapia duradoura

- Hiponatremia
- Reações de hipersensibilidade

**DOSE PRECONIZADA NO PROTOCOLO LACE:** 1800 mg/m<sup>2</sup> – Infusão em 1 hora por 3 dias (D-4 a D-2 do condicionamento).

## AJUSTES DE DOSE

• Alterações de função renal: não há recomendações para ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Recomenda-se monitorizar toxicidade em caso de clearance de creatinina <25mg/mL.

• Alteração de função hepática: embora as recomendações de ajuste para função hepática não sejam claras na literatura, recomenda-se:

- Bilirrubina entre 3 e 5mg/dL ou transaminases >3 vezes o limite da normalidade: administrar 75% da dose
- Bilirrubina >5mg/dL: evitar o uso.

## CUIDADOS RECOMENDADOS:

- Eletrocardiograma diariamente antes da administração de ciclofosfamida em doses > 1200mg/m<sup>2</sup>.
- Iniciar Mesna em infusão endovenosa uma hora antes do início da ciclofosfamida sempre que doses >1200mg/m<sup>2</sup>, sendo a dose calculada de acordo com o protocolo utilizado.
- Manter débito urinário entre 150 e 200ml/hora durante o uso de ciclofosfamida em doses altas e observar presença de hematúria
- Monitorizar semanalmente ou a critério médico hemograma, função renal e marcadores de lesão hepática.

## CITARABINA

A citarabina é um análogo sintético do nucleosídeo pirimidina. É convertido no intracelular, primariamente pela deoxicitidina quinase, para ativar a citarabina trifosfato que é o metabólito ativo. A atividade ocorre primariamente como resultado da inibição da DNA polimerase, via competição com a deoxicitidina trifosfato, resultado em inibição da síntese de DNA. A incorporação da citarabina ao DNA e ao RNA também contribui para os efeitos citotóxicos. É um agente antineoplásico, ciclo celular específico para a fase S. A droga também pode bloquear a progressão da fase G1 para a fase S. Tanto a concentração como a duração à exposição são críticos para o efeito citotóxico.



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 20/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

A citarabina penetra a barreira hematoencefálica e atinge bons níveis em SNC (40 a 50% do nível sérico). O metabolismo ocorre primariamente no fígado, porém há também metabolização renal. A meia-vida de eliminação é de 1 a 3 horas e a excreção ocorre principalmente pela via renal.

## REAÇÕES ADVERSAS (FREQUÊNCIA VARIÁVEL)

- Toxicidade hematológica: anemia, leucopenia e trombocitopenia, com nadir mediano entre 5 a 10 dias.

- Toxicidade gastrointestinal: alto potencial emetogênico, principalmente em doses intermediárias a altas; inapetência. Há relatos de pancreatite e injúria hepática.

Podem incluir perfurações intestinais, há relatos de colite necrotizante, incluindo pneumatose intestinal levando à peritonite, principalmente com uso de altas. Mucosite é uma complicação frequente.

- Toxicidades pulmonares: podem incluir pneumonite intersticial, edema pulmonar não cardiogênico, levando a síndrome angústia respiratória aguda (SARA).

- Toxicidade ocular: ocorre com administração de altas dose (2-3 g/m<sup>2</sup>) e tem sido associada com complicações graves como: perda de visão, ceratite, conjuntivite hemorrágica. As complicações ocorrem geralmente 1-2 semanas após a terapia inicial.

Os sintomas incluem prurido, dor ocular, sensação de corpo estranho, fotofobia e embaçamento visual. A toxicidade pode ser minimizada com o uso profilático de corticoides de uso oftálmico.

- Síndrome da citarabina: é uma síndrome “flu-like”, caracterizada por febre, mialgia, dor óssea, rash maculopapular, conjuntivite, prostração e ocasionalmente dor no peito, que ocorre 6-12 horas após a citarabina. Esta síndrome ocorre principalmente após altas doses. Os sintomas geralmente se resolvem após 24 horas da descontinuação da droga. Corticóides podem ser utilizados como profilaxias.

- Toxicidade neurológica: ocorre geralmente com altas doses de citarabina (2-3g/m<sup>2</sup>). Tipicamente ocorre após 3-8 dias após a terapia inicial, podendo ocorrer disfunções cerebelares (disfunções de fala, marcha e tremores), cerebrais (confusão, sonolência, disfunção cognitiva, convulsões). Há fatores predisponentes para toxicidade neurológica, como idade maior de 50 anos e alterações na função renal (Cl creatinina < 60 ml/min).

- Toxicidade dermatológica: exantema, rash maculopapular, alopecia.

**DOSE PRECONIZADA NO PROTOCOLO LACE:** 2000 mg/m<sup>2</sup> – em infusão em 12 horas, por 2 dias (D-6 e D-5 do condicionamento).

## AJUSTES DE DOSE

→ Alterações de função renal: embora haja controvérsias na literatura a respeito da necessidade de ajuste de dose em casos de alterações da função renal, a seguinte abordagem é recomendada:



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 21/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

- Doses entre 100 e 200mg/m<sup>2</sup> – não há necessidade de ajuste de dose.
- Doses  $\geq$  1g/m<sup>2</sup> (altas doses):
  - Clearance de creatinina 46 a 60ml/min: administrar 60% da dose
  - Clearance de creatinina 31 a 45ml/min: administrar 50% da dose
  - Clearance de creatinina <30ml/min: considerar uso de droga alternativa

→ Alteração de função hepática: como a citarabina é parcialmente metabolizada no fígado, recomenda-se administrar 50% da dose se bilirrubina  $\geq$  2mg/dL. A dose deve ser reajustada tão logo haja melhora da bilirrubina.

## CUIDADOS RECOMENDADOS:

- Usar sempre colírio com corticoide para doses >1g/m<sup>2</sup>
- Controle de hemograma, transaminases e função renal durante todo o tratamento
- Atenção para sintomas neurológicos que podem ter início insidiosos após os primeiros dias da administração de citarabina.

## ETOPOSÍDEO

Etoposídeo é um derivado semi-sintético da podofilotoxina. Inibe a DNA topoisomerase II, determinando inibição na síntese de DNA. É dependente de ciclo celular, fase específico, afetando principalmente a fase S e G<sub>2</sub>.

O metabolismo da droga ocorre principalmente no fígado, com meia-vida de eliminação de 4 a 11 horas em pacientes adultos. A excreção se dá pelas vias urinárias e fecais.

## REAÇÕES ADVERSAS COMUNS:

- Toxicidade hematológica: mielossupressão, com nadir de queda dos leucócitos entre 7-14 dias e de queda das plaquetas 9-16 dias.
- Hipotensão: pode ocorrer após a rápida infusão EV. Infusões lentas podem ser necessárias de acordo com a tolerância do paciente. A hipotensão geralmente responde à parada de infusão e administração de fluídos EV.
- Toxicidade dermatológica: alopecia
- Toxicidade gastrointestinal: potencial emetogênico intermediário. Inapetência, constipação ou diarreia, mucosite, alterações no paladar.

## REAÇÕES ADVERSAS MENOS FREQUENTES:

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade - Gestão 2022



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 22/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

• Toxicidade cardiovascular: insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio. Para pacientes com cardiopatia prévia que recebem altas doses de etoposídeo, pode ocorrer descompensação cardíaca pelo excesso de volume necessário para diluição da droga.

• Toxicidade hepática.

• Reações alérgicas: são raras, porém quando ocorrem são graves. Geralmente incluem desconforto torácico, dispnéia, broncoespasmo, hipotensão e lesões em pele. Na maioria dos pacientes as reações ocorrem 5-10 minutos após a infusão, com recuperação após a descontinuação. Algumas reações ocorrem de forma tardia. O tratamento deve ser sintomático e inclui agentes vasopressores, corticoides, anti-histamínicos e volume.

• Toxicidade neurológica: neuropatia periférica

**DOSE PRECONIZADA NO PROTOCOLO LACE:** 1000 mg/m<sup>2</sup> – via intravenosa no D-7 do condicionamento. A diluição ocorrerá na proporção máxima 0,4 mg/ml, sendo o volume final total infundido em 10 horas.

## AJUSTES DE DOSE

→ Alterações de função renal: a dose deve ser ajustada de acordo com o clearance de creatinina.

• Clearance de creatinina >50ml/min: não é necessário ajustar a dose

• Clearance de creatinina 15 a 49ml/min: administrar 75% da dose

• Clearance de creatinina <15ml/min: administrar 50% da dose

• Hemodiálise: administrar 50% da dose. A droga não é removida pela diálise, podendo ser administrada antes ou após o procedimento.

• Diálise peritoneal: administrar 50% da dose

• Terapia de substituição renal contínua: administrar 75% da dose

→ Alteração de função hepática: não é recomendada em bula, embora alguns autores sugiram redução de dose em casos de lesão hepática mais grave (bilirrubina entre 1,5 e 3 ou TGO >3x o valor superior da normalidade). Considerar redução de dose principalmente se houver disfunção renal concomitante.

## CUIDADOS RECOMENDADOS:

• Administrar em equipo PVC-free

• Etoposídeo é uma droga irritante e pode causar irritação e inflamação cutânea se extravasamento. Administrar preferencialmente via cateter central, principalmente em casos de infusão prolongada

• Controle de hemograma, transaminases e função renal durante todo o tratamento.

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade - Gestão 2022



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO  
HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 23/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

## Recomendações gerais para uso das drogas do condicionamento em pacientes obesos

Segundo recomendações dos guidelines da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) para uso de drogas quimioterápicas em pacientes obesos, deve-se utilizar o peso atual (real) do paciente para cálculo da superfície corporal ou da dose baseada em peso, principalmente quando a intenção do tratamento é curativa. O manejo das reações adversas e toxicidade devem seguir os mesmos preceitos dos pacientes não-obesos. A Sociedade Americana de Transplante de Medula Óssea (ASBMT) corrobora as mesmas recomendações.



# PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

PRC HEMATO 002 ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)



PRC HEMATO 002 - PÁG.: 24/24 EMISSÃO: 21/03/2022 REVISÃO Nº :

## 9. TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO ELETRÔNICA E APROVAÇÃO DE DOCUMENTO

	<b>HOSPITAL DAS CLÍNICAS FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU NÚCLEO DE GESTÃO DA QUALIDADE</b> Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687 - Botucatu - São Paulo - Brasil Tel. (14) 3811-6218 / (14) 3811-6215 - E-mail: qualidade.hcfmb@unesp.br	
<b>TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO ELETRÔNICA E APROVAÇÃO DE DOCUMENTO</b>		

<b>1. IDENTIFICAÇÃO DO DOCUMENTO</b>		
1.1. Título: PRC HEMATO 002 - ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO)		
1.2. Área Responsável: SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO HCFMB		
1.3. Data da Elaboração: 21/03/2022 Total de páginas: 28 Data da Revisão: ___/___/___ Número da Revisão:		
1.4. Autorização de Divulgação Eletrônica do Documento e Consentimento de Exposição de dados (nome completo e número de registro profissional) durante a vigência do documento: Eu, como autor e/ou revisor do documento citado, aprovo e autorizo a divulgação eletrônica do mesmo:		
Nome	Setor	Assinatura
Adriana Valente Soares	Serviço de Hematologia	
Lucas Oliveira Cantadori	Serviço de Hematologia	
Thomas Patto de Souza Marcondes	Serviço de Hematologia	
Leandro Lustrí Almeida	Serviço de Hematologia	
Rafael Dezen Galolla	Serviço de Hematologia	
<b>2. DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA, APROVAÇÃO DE DOCUMENTO E CONSENTIMENTO DE EXPOSIÇÃO DO NOME COMPLETO (DURANTE O PERÍODO DE VIGÊNCIA DO DOCUMENTO):</b>		
Declaro que estou ciente e aprovo o conteúdo do documento: PRC HEMATO 002 - ROTINAS EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO (TCTH-AUTO). Também autorizo a exposição do meu nome completo.		
Data: 26/05/22	Assinatura:	
Aprovação Diretoria Clínica: Dra. Marise Pereira da Silva		

SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade - Gestão 2022