

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Paulla Rayane Chaves Utsch

**O PAPEL DO FILGRASTIM NA MOBILIZAÇÃO DE CÉLULAS CD34 + NO TRANSPLANTE
DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Juiz de Fora

2024

Paulla Rayane Chaves Utsch

O PAPEL DO FILGRASTIM NA MOBILIZAÇÃO DE CÉLULAS CD34 + NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Dissertação apresentada para o Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção de título de Mestre em Saúde.

Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo (a) autor(a)

Utsch, Paulla Rayane Chaves.

O papel do filgrastim na mobilização de células CD34 + no transplante de células tronco hematopoiéticas: - / Paulla Rayane Chaves Utsch. -- 2024.

50 f. : il.

Orientador: Abrahão Elias Hallack Neto

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde, 2024.

1. Mobilização. 2. Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas Autólogo. 3. Filgrastim. I. Neto, Abrahão Elias Hallack,



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA



ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO
STRICTO SENSU

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Nº PPG: 19/2024

Formato da Defesa: () presencial (X) virtual () híbrido

Ata da sessão (X) pública () privada referente à defesa da (X) dissertação () tese intitulada **O papel do filgrastim na mobilização de células CD34 + no transplante de células tronco hematopoiéticas**, para fins de obtenção do título de (X) mestra(e) () doutor(a) em Saúde, área de concentração Pesquisa em Saúde Humana, pelo(a) discente PAULLA RAYANE CHAVES UTSCHE (matrícula 102200339 - início do curso em 06/04/2021), sob orientação da Prof.(a) Dr.(a) Abrahão Elias Hallack Neto.

Ao 26 dia do mês de março do ano de 2024, às 9 horas, de forma virtual conforme Portaria nº 53/2024 - PROPP da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), reuniu-se a Banca examinadora da (X) dissertação () tese em epígrafe, aprovada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação, conforme a seguinte composição:

Titulação Prof(a) Dr(a) / Dr(a)	Nome	Na qualidade de:
Prof. Dr.	Abrahão Elias Hallack Neto	Orientador(a) e Presidente da Banca
Profa. Dra.	Mariza Aparecida Mota	Membro titular interno
Prof. Dr.	Fernando Barroso Duarte	Membro titular externo
Profa. Dra.	Kelli Borges dos Santos	Suplente interno
Prof. Dr.	Erich Vinicius de Paula	Suplente externo

*Na qualidade de (opções a serem escolhidas):

- Membro titular interno
- Membro titular externo
- Membro titular externo e Coorientador(a)
- Orientador(a) e Presidente da Banca
- Suplente interno
- Suplente externo
- Orientador(a)
- Coorientador(a)

*Obs: Conforme §2º do art. 54 do Regulamento Geral da Pós-graduação stricto sensu, aprovado pela Resolução CSPP/UFJF nº 28, de 7 de junho de 2023, "estando o(a) orientador(a) impedido(a) de compor a banca, a presidência deverá ser designada pelo Colegiado".

AValiação da Banca Examinadora

Tendo o(a) senhor(a) Presidente declarado aberta a sessão, mediante o prévio exame do referido trabalho por parte de cada membro da Banca, o(a) discente procedeu à apresentação de seu Trabalho de Conclusão de Curso de Pós-graduação Stricto sensu e foi submetido(a) à arguição pela Banca Examinadora que, em seguida, deliberou sobre o seguinte resultado:

(X) APROVADO

() REPROVADO, conforme parecer circunstanciado, registrado no campo Observações desta Ata e/ou em documento anexo, elaborado pela Banca Examinadora

() APROVADO CONDICIONALMENTE, sendo consenso da banca de que esta ata é provisória e condicional

Novo título da Dissertação/Tese (só preencher no caso de mudança de título):

Observações da Banca Examinadora caso haja necessidade de anotações gerais sobre a dissertação/tese e sobre a defesa, as quais a banca julgue pertinentes

Banca de defesa realizada de forma virtual de acordo com a Portaria nº 53 PROPP/UFJF. Todos os membros da banca e o discente participaram da sessão de Defesa e a acompanharam na sua integralidade

Descrição de todas as condicionalidades para a aprovação (só preencher no caso de Aprovação Condicional):

Nada mais havendo a tratar, o(a) senhor(a) Presidente declarou encerrada a sessão de Defesa, sendo a presente Ata lavrada e assinada pelos(as) senhores(as) membros da Banca Examinadora e pelo(a) discente, atestando ciência do que nela consta.

INFORMAÇÕES

Para fazer jus ao título de mestre(a)/doutor(a), a versão final da dissertação/tese, considerada Aprovada, devidamente conferida pela Secretaria do Programa de Pós-graduação, deverá ser tramitada para a PROPP, em Processo de Homologação de Dissertação/Tese, dentro do prazo de de 60 ou 90 dias, para discentes aprovados condicionalmente, a partir da data da defesa. Após o envio dos exemplares definitivos, o processo deverá receber homologação e, então, ser encaminhado à CDARA.

Se as condições descritas nesta ata não forem atestadamente atendidas dentro do prazo de 90 dias, a aprovação condicional será convertida em reprovação.

Esta Ata de Defesa é um documento padronizado pela Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa. Observações excepcionais feitas pela Banca Examinadora poderão ser registradas no campo disponível acima ou em documento anexo, desde que assinadas pelo(a) Presidente(a).

Esta Ata de Defesa somente poderá ser utilizada como comprovante de titulação se apresentada junto à Certidão da Coordenadoria de Assuntos e Registros Acadêmicos da UFJF (CDARA) atestando que o processo de confecção e registro do diploma está em andamento.



Documento assinado eletronicamente por **Paulla Rayane Chaves Utsch**, Usuário Externo, em 26/03/2024, às 13:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Abrahaio Elias Hallack Neto**, Professor(a), em 26/03/2024, às 20:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariza Aparecida Mota**, Chefe de Departamento, em 09/04/2024, às 10:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **FERNANDO BARROSO DUARTE**, Usuário Externo, em 05/08/2024, às 11:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1743057** e o código CRC **506B0A3A**.

Paula Rayane Chaves Utsch

O papel do filgrastim na mobilização de células CD34 + no transplante de células tronco hematopoiéticas

Dissertação apresentada
Programa de Pós-
Graduação em Saúde
da Universidade
Federal de Juiz de
Fora como requisito
parcial à obtenção do
título de Mestre em
Saúde. Área de
concentração: Pesquisa
em Saúde Humana

Aprovada em 26 de março de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Mariza Aparecida Mota

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Fernando Barroso Duarte

Universidade Federal do Ceará

Juiz de Fora, 08/03/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Abrahaao Elias Hallack Neto**, Professor(a), em 26/03/2024, às 20:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariza Aparecida Mota**, Chefe de Departamento, em 09/04/2024, às 10:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **FERNANDO BARROSO DUARTE**, Usuário Externo, em 05/08/2024, às 11:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1743059** e o código CRC **A5356FED**.

Àqueles que enfrentam a jornada da saúde com coragem e resiliência. Este trabalho é dedicado a cada paciente que cruzou meu caminho. Sua força é a luz que norteia meu compromisso em buscar conhecimento e aprimorar a prática médica. Com profundo respeito e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, expresso minha gratidão a Deus, fonte inesgotável de força e sabedoria, por guiar meus passos e iluminar meu caminho ao longo desta jornada.

Agradeço de coração aos meus pais, Ana Tereza e Délvio, pilares fundamentais em minha vida. Aos meus irmãos, Délvio e Ana Flávia, por me compreenderem além de quais quer expectativas.

Ao meu amado noivo, Ricardo, agradeço por ser meu porto seguro, compartilhar alegrias e desafios, e por ser uma fonte constante de inspiração e encorajamento. Obrigada pelo apoio durante este percurso desafiador.

Ao meu dedicado orientador, Dr Abrahão, expresso profunda gratidão pela orientação sábia, paciência e incentivo incansável. Sua expertise e apoio foram cruciais para o desenvolvimento deste trabalho. Obrigada por ser exemplo e sobretudo por não desistir.

Aos residentes de Hematologia e Hemoterapia, Dandara e Glauber pela compreensão e ajuda nos últimos meses.

Ao serviço de Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas do HU-UFJF e a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para esta jornada, o meu sincero agradecimento. Este trabalho é fruto de esforços coletivos e apoio constante.

Que essas palavras de agradecimento se transformem em gestos de reconhecimento ao longo de minha jornada e que eu possa retribuir tamanha generosidade. Obrigada a todos que fizeram parte desta significativa trajetória.

RESUMO

Introdução: O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) é fundamental no tratamento de doenças oncohematológicas como mieloma múltiplo (MM), linfomas não Hodgkin (LNH) e Hodgkin (LH), além de certos tumores sólidos e doenças autoimunes. A mobilização eficaz de células precursoras hematopoiéticas (CPHs) é essencial para o sucesso do procedimento. No entanto, entre 5% e 40% dos pacientes não atingem a quantidade mínima de células CD34+ necessária para a coleta. Nessas situações, utilizam-se estratégias como aumento da dose de G-CSF, quimiomobilização ou uso de antagonistas de CXCR4. Considerando a indisponibilidade do Plerixafor para pacientes que não mobilizam adequadamente com 10 mcg/kg/dia de G-CSF, este estudo propôs avaliar o aumento preemptivo da dose de filgrastima baseado na contagem de CD34+ no quarto dia de mobilização.

Objetivos: Avaliar o impacto do aumento da dose de G-CSF na mobilização para coleta de CPH em pacientes submetidos ao TACTH no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU UFJF). Os objetivos específicos incluíram: analisar o percentual de pacientes que respondem ao aumento da dose e identificar fatores associados ao sucesso da mobilização com dose elevada de G-CSF.

Metodologia: Estudo observacional retrospectivo realizado com pacientes candidatos a TACTH no HU UFJF entre outubro de 2018 e junho de 2023. Os participantes foram inicialmente mobilizados com 10 mcg/kg/dia de filgrastima. No quarto dia, foi realizada citometria para quantificação de CD34+; em casos com contagem inferior a 10 células/ μ L, a dose foi elevada para aproximadamente 20 mcg/kg/dia, seguida de nova citometria no quinto dia. Os dados foram coletados via prontuário eletrônico. Para análise estatística, foram aplicados o teste T, correlação de Pearson e Regressão de Poisson. **Resultados:** Foram avaliados 116 pacientes, com média de idade de 50 anos, sendo 51,7% do sexo masculino. A maioria (70%) apresentava diagnóstico de MM. No quarto dia, 27 pacientes (24%) não atingiram a contagem adequada de CD34+, sendo submetidos ao aumento da dose de G-CSF. Destes, apenas 3 mantiveram citometria abaixo de 9 células/ μ L no quinto dia. Apesar do aumento na contagem de CD34+ em alguns pacientes, 6 não obtiveram rendimento suficiente para o TACTH, totalizando 9 pacientes com falha de mobilização que necessitaram de quimiomobilização. **Discussão:** O aumento preemptivo da dose de G-CSF mostrou-se eficaz em mais de 60% dos pacientes com mobilização inadequada inicial, demonstrando uma alternativa viável e custo-efetiva em contextos com restrição de

acesso ao Plerixafor. Os achados reforçam a utilidade do monitoramento precoce da contagem de CD34+ para guiar intervenções terapêuticas. **Conclusão:** Após ajuste da dose de G-CSF, 68% dos pacientes com MM e 62,5% com linfoma apresentaram resposta satisfatória à mobilização, evidenciando a eficácia da estratégia de aumento da dose baseada na contagem precoce de CD34+.

Palavras Chaves: Mobilização; filgrastima; transplante autólogo de células tronco; mieloma múltiplo; linfoma.

ABSTRACT

Introduction: Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is essential in the treatment of oncohematological diseases such as multiple myeloma (MM), non-Hodgkin lymphoma (NHL), and Hodgkin lymphoma (HL), as well as certain solid tumors and autoimmune disorders. Effective mobilization of hematopoietic progenitor cells (HPCs) is crucial for the success of the procedure. However, between 5% and 40% of patients fail to reach the minimum required number of CD34+ cells for collection. In such cases, strategies such as increasing the dose of G-CSF, chemomobilization, or the use of CXCR4 antagonists are employed. Given the unavailability of Plerixafor for patients who do not mobilize adequately with 10 mcg/kg/day of G-CSF, this study aimed to evaluate the preemptive increase of filgrastim dose based on CD34+ cell counts on the fourth day of mobilization.

Objectives: To evaluate the impact of increasing the G-CSF dose on HPC mobilization in patients undergoing AHSCT at the Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (HU UFJF). Specific objectives included: analyzing the percentage of patients who respond to the increased dose and identifying factors associated with successful mobilization with a higher G-CSF dose. **Methodology:** This was a retrospective observational study conducted with candidates for AHSCT at HU UFJF between October 2018 and June 2023. Participants were initially mobilized with 10 mcg/kg/day of filgrastim. On the fourth day, CD34+ cell counts were obtained by flow cytometry; for those with counts below 10 cells/ μ L, the dose was increased to approximately 20 mcg/kg/day, followed by a new CD34+ count on the fifth day. Data were collected from electronic medical records. Statistical analysis included the use of the T-test, Pearson's correlation, and Poisson regression. **Results:** A total of 116 patients were evaluated, with a mean age of 50 years; 51.7% were male. Most patients (70%) were diagnosed with MM. On the fourth day, 27 patients (24%) did not reach an adequate CD34+ count and had their G-CSF dose increased. Among them, only 3 maintained a CD34+ count below 9 cells/ μ L on the fifth day. Although some patients showed an increase in CD34+ count, 6 did not achieve sufficient yield for AHSCT, resulting in a total of 9 patients who required chemomobilization due to mobilization failure. **Discussion:** The preemptive increase of the G-CSF dose proved effective in more than 60% of patients with initially inadequate mobilization, representing a viable and cost-effective alternative in settings with limited access to Plerixafor. These findings support the value of early CD34+

monitoring to guide therapeutic decisions. **Conclusion:** After adjusting the G-CSF dose, 68% of MM patients and 62.5% of lymphoma patients responded adequately to mobilization, demonstrating the effectiveness of the dose-escalation strategy based on early CD34+ cell counts.

Keywords: Mobilization; filgrastim; autologous stem cell transplantation; multiple myeloma; lymphoma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Adaptação da representação esquemática da mobilização de	
Células tronco	27
Figura 2- Modelo conceitual do estudo	51
Figura 3- Modelo explicativo para transformação de variáveis.	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características da amostra total do estudo (N116).	55
Tabela 2- Característica da amostra com necessidade de ajuste de dose (N 27).	57
Tabela 3- Avaliação da mobilização no D4	59
Tabela 4- Análise multivariada com 116 pacientes no D4	60
Tabela 5- Análise multivariada com 27 pacientes no D5	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALC:	Contagem Absoluta de Linfócitos
ABVD:	Adrilblastina/Bleomicina/Vimblastina/Dacarbazina
AVD:	Adrilblastina/Vimblastina/Dacarbazina
Célula NK:	Célula Natural Killer
CD26:	Cluster de Diferenciação 26
CD34+:	Cluster de Diferenciação 34 positivo
CD34+/33-:	Cluster de Diferenciação com marcador 34 positivo e negativo para 33
CIBMTR:	Centro de Pesquisa Internacional de Transplante de Médula Óssea
CPH:	Células Precursoras Hematopoiéticas
CTD:	Ciclofosfamida/Talidomida/Dexametasona
CXCR4:	C-X-C Chemokine receptor type 4
DHAP:	Dexametasona/Citarabina/Cisplatina
DM:	Diabetes Melitus
ESHAP:	Etoposideo/Metilprednisolona/Citarabina/Cisplatina
GDP:	Gencitabina/Cisplatina/Dexametasona
GM-CSF:	Fator de Crescimento de Colônia de Macrófagos e Granulócitos
G-CSF:	Fator de Crescimento de Colônia de Granulócitos
IGEV:	Ifosfamida/Gencitabina/Vinoreubina/Prednisona
ICE:	Ifosfamida/Carboplatina/Etoposideo
IMWG:	Grupo Internacional de Trabalhos em Mieloma
LNH:	Linfoma Não Hodgkin
LH:	Linfoma Hodgkin
MM:	Mieloma Múltiplo
MO:	Medula Óssea
PET-TC:	Tomografia por Emissão de Pósitrons/Tomografia Computadorizada
R/R:	Recaído/Refratário
SD-F:	Fator derivado de células estromais
SLP:	Sobrevida Livre de Progressão de Doença
SP:	Sangue Periférico
TATCH:	Transplante Autólogo De Células Tronco Hematopoiéticas
TS:	Terapia de Salvamento
TCTH:	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VCD: Bortezomibe/Ciclofosfamida/Dexametasona
VLA-4: Integrina Very Late Antigen-4
VTD: Bortezomibe/Talidomida/Dexametasona

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. OBJETIVOS	23
2.1 OBJETIVO GERAL.....	23
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
3.1 TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TACTH)	24
3.2 MOBILIZAÇÃO	26
3.3 FALHA NA MOBILIZAÇÃO INICIAL	29
3.4 ESTRATÉGIAS NA FALHA DE MOBILIZAÇÃO	31
3.5 ENXERTIA	33
3.6 FATORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS ASSOCIADOS À FALHA NA MOBILIZAÇÃO COM G-CSF.....	34
3.6.1 Relação entre dose de CD34⁺ coletada e tempo de enxertia medular	35
3.6.2 Impacto da idade, sexo, número de linhas terapêuticas e radioterapia	37
prévia na resposta ao G-CSF	37
3.7 ESTRATÉGIAS DE RESGATE EM PACIENTES COM FALHA NA MOBILIZAÇÃO	39
3.7.1 Efetividade da quimiomobilização e comparação com Plerixafor	39
3.7.2 Uso de leucoafereze de grande volume e técnicas de coleta otimizadas	41
3.8 RESULTADOS CLÍNICOS E DESFECHOS PÓS-TRANSPLANTE ASSOCIADOS AO SUCESSO DA MOBILIZAÇÃO.....	44
3.8.1 Relação entre dose de CD34⁺ coletada e tempo de enxertia medular	44
3.8.2 Impacto da mobilização bem-sucedida na sobrevida global e livre de	47
progressão	47
4. MATERIAIS E MÉTODOS	50
4.1 PACIENTES	50
4.2 MÉTODOS	50
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	52
4.4 RISCOS.....	53

4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	53
5. RESULTADOS.....	55
5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO.....	55
5.2 IMPACTO DOS FATORES NO SUCESSO DA MOBILIZAÇÃO.....	58
5.3 AUMENTO PRÉ-EMPTIVO DE FILGRASTIMA BASEADO NA DOSAGEM DO CD34 ⁺ NO 4º DIA.....	61
6. DISCUSSÃO	63
7. CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS.....	68

1. INTRODUÇÃO

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) constitui uma estratégia terapêutica consolidada no manejo de diversas doenças oncohematológicas, sendo amplamente utilizado em patologias como mieloma múltiplo (MM), linfoma não Hodgkin (LNH) e linfoma de Hodgkin (LH), além de apresentar indicação em determinados tumores sólidos e doenças autoimunes refratárias. Essa abordagem tem como principal objetivo restaurar a hematopoese após regimes de quimioterapia em altas doses, permitindo intensificação do tratamento oncológico com menor risco de aplasia medular prolongada (Balassa, Danby e Rocha, 2019).

A efetivação do TACTH depende da coleta bem-sucedida de células precursoras hematopoiéticas (CPHs), obtidas por meio de um processo denominado mobilização. Essa etapa é responsável por induzir a liberação das células-tronco da medula óssea (MO) para a corrente sanguínea periférica, possibilitando sua coleta por aférese. A importância dessa fase é tamanha que sua falha compromete diretamente o sucesso do transplante, tornando necessária a adoção de estratégias alternativas para garantir a quantidade mínima de células CD34+ requerida para a reinfusão e subsequente enxertia (Bazinet e Propadi, 2019).

Historicamente, os primeiros registros de transplante de células-tronco hematopoiéticas remontam ao ano de 1957, e desde então houve avanços significativos tanto nos protocolos clínicos quanto nos métodos laboratoriais, que ampliaram as indicações e a eficácia do procedimento (Bazinet e Propadi, 2019). Inicialmente restrito a pacientes com idade até 65 anos, atualmente o TACTH é indicado para indivíduos com até 75 anos, desde que apresentem boa performance clínica e ausência de comorbidades descompensadas (Pawlin *et al.*, 2022).

Para que o paciente seja encaminhado de forma oportuna ao transplante, é fundamental que haja uma avaliação criteriosa dos parâmetros clínicos e laboratoriais, de modo a não perder o chamado "timing terapêutico", especialmente em doenças de evolução agressiva. A literatura evidencia que o TACTH é capaz de melhorar significativamente a sobrevida global e livre de progressão em pacientes com MM e linfomas, quando comparado a terapias convencionais. Esse benefício está diretamente relacionado à qualidade e à quantidade das CPHs coletadas. De fato, a obtenção de um número adequado de células CD34+ é requisito fundamental para o

sucesso da enxertia medular e recuperação hematológica após o condicionamento com quimioterapia em altas doses (Alnasser *et al.*, 2023).

O processo de mobilização baseia-se na utilização de agentes que interferem na interação entre as células-tronco e o microambiente da medula óssea, particularmente no eixo SDF-1/CXCR4, facilitando assim a migração das CPHs para a circulação periférica. Os agentes mais amplamente utilizados para esse fim são os fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF), que podem ser administrados isoladamente ou combinados à quimioterapia. Mais recentemente, o Plerixafor — um antagonista do receptor CXCR4 — vem sendo incorporado à prática clínica com resultados promissores, especialmente em pacientes com mobilização considerada pobre ou de risco (Cottler-Fox *et al.*, 2003).

O protocolo com G-CSF isolado normalmente envolve doses diárias entre 10 e 16 mcg/kg por um período de 4 a 5 dias. A coleta por aférese é iniciada após esse intervalo, sendo geralmente necessário mais de um procedimento para atingir a meta mínima de 2×10^6 células CD34+ por quilograma de peso corporal. Embora segura e menos tóxica, essa estratégia pode ser limitada em pacientes com resposta subótima. Já a quimiomobilização, que associa G-CSF a agentes quimioterápicos como ciclofosfamida, tende a proporcionar maior rendimento celular e menor número de aféreses, porém ao custo de maior toxicidade, risco de infecção e necessidade de hospitalização (Mohty *et al.*, 2014).

Um estudo demonstrou que entre 5% e 40% dos pacientes não atingem o número mínimo de células CD34+ para coleta, configurando falha de mobilização (Arora, 2019). Nesses casos, é necessária a adoção de estratégias alternativas, como o aumento da dose de G-CSF, a introdução de quimiomobilização ou o uso de Plerixafor (Sinha *et al.*, 2011).

O Plerixafor tem se destacado como uma ferramenta eficaz na mobilização de pacientes considerados de alto risco para falha, como aqueles previamente expostos à lenalidomida, irradiados ou com medula óssea hipocelular. Sua eficácia decorre da capacidade de inibir seletivamente a ligação do SDF-1 ao CXCR4, promovendo rápida mobilização de CPHs para a corrente sanguínea. Contudo, seu custo elevado e a limitação de acesso em alguns serviços públicos e privados ainda representam um entrave à sua aplicação universal (Mohty e Oh, 2011).

Diante da impossibilidade de utilizar Plerixafor em pacientes que não mobilizam adequadamente com a dose padrão de G-CSF (10 mcg/kg/dia), surge a necessidade

de investigar alternativas viáveis e economicamente acessíveis. Nesse contexto, o aumento preemptivo da dose de filgrastima — forma recombinante de G-CSF — baseado na contagem de células CD34+ no quarto dia de mobilização, configura-se como uma estratégia promissora. Essa abordagem visa maximizar a resposta hematológica antes da falha total de mobilização, permitindo o resgate da coleta com menor necessidade de intervenções adicionais.

Trabalhos recentes têm avaliado essa prática com resultados positivos, sugerindo que o simples escalonamento da dose pode ser suficiente para converter uma mobilização inadequada em uma coleta eficaz. Além disso, trata-se de uma tática com perfil de segurança conhecido e ampla disponibilidade nos serviços de hemoterapia e transplante (Balassa, Danby e Rocha, 2019; Alnasser *et al.*, 2023).

A mobilização adequada das CPHs é um passo crítico para o êxito do TACTH, e a escolha da melhor estratégia deve considerar a individualidade do paciente, os recursos disponíveis e a experiência da equipe. O aumento preemptivo da dose de GCSF surge como uma alternativa válida e deve ser incorporado como ferramenta terapêutica em protocolos de mobilização, sobretudo em instituições com restrições ao uso de Plerixafor.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a efetividade do aumento da dose de G-CSF na mobilização de células precursoras hematopoiéticas (CPH) em pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH), no serviço de Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o percentual de pacientes que apresentam resposta satisfatória à mobilização após o aumento da dose de G-CSF;
- Identificar os principais fatores clínicos e laboratoriais associados ao sucesso da mobilização com dose elevada de G-CSF;
- Comparar os desfechos da mobilização entre pacientes que mantiveram a dose padrão e aqueles que necessitaram de escalonamento;
- Analisar o impacto do aumento de dose na viabilidade da coleta e na indicação de quimiomobilização subsequente.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TACTH)

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) é um procedimento terapêutico que visa restaurar a função hematopoiética após o uso de quimioterapia em altas doses, promovendo o repovoamento da medula óssea com células precursoras hematopoiéticas do próprio paciente. A proposta terapêutica consiste em potencializar a destruição das células neoplásicas por meio de um regime de condicionamento intensivo, superando a resistência que essas células possam apresentar à quimioterapia convencional, e permitindo a regeneração da medula por meio da reinfusão das células-tronco previamente coletadas (Cottler-Fox *et al.*, 2003).

O TACTH está indicado não apenas no tratamento de doenças oncohematológicas, como mieloma múltiplo (MM), linfoma não Hodgkin (LNH) e linfoma de Hodgkin (LH), mas também em neoplasias sólidas específicas e em algumas doenças autoimunes refratárias. A eficácia do transplante está relacionada à obtenção de resposta profunda à doença de base, com reflexo direto na sobrevida global (SG) e na sobrevida livre de progressão (SLP). Devido a sua relevância terapêutica, o procedimento tornou-se parte integrante das diretrizes internacionais para o manejo de pacientes com neoplasias hematológicas em determinados estágios da doença (Cottler-Fox *et al.*, 2003).

Dados nacionais reforçam a magnitude dessa estratégia no cenário oncohematológico brasileiro. Em 2022, foram realizados 491 transplantes autólogos para MM e outras neoplasias de células plasmáticas, além de 324 TACTH em pacientes com linfomas, sendo a maioria casos de LNH, segundo o *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (Simione *et al.*, 2023).

A incidência dessas enfermidades no país reforça a importância da abordagem. De acordo com os dados do *Tabnet/DATASUS* (2024), somente no ano de 2023 foram registrados 3.554 novos casos de MM, 1.883 de LH e 6.902 de LNH, confirmando a alta demanda por estratégias terapêuticas avançadas como o TACTH. A partir desses números, observa-se que a elegibilidade e o encaminhamento precoce para transplante tornam-se aspectos cruciais na trajetória terapêutica dos pacientes (Simione *et al.*, 2023).

No contexto dos linfomas, estima-se que cerca de 20% a 30% dos pacientes com LNH não obtenham remissão completa com a quimioterapia de primeira linha, sendo classificados como recaídos ou refratários (R/R). Nesses casos, a abordagem padrão compreende a administração de uma terapia de salvamento (TS), seguida do TACTH, com o objetivo de alcançar remissão duradoura ou até mesmo a cura (Zahid *et al.*, 2017).

O mesmo raciocínio se aplica ao LH, em que entre 5% e 10% dos pacientes são considerados R/R após o tratamento inicial. Para esses casos, a indicação de TS seguida por TACTH também é prevista, sendo a resposta à TS avaliada por exames de imagem como a tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC), que permite estratificar pacientes quimiossensíveis, os quais apresentam melhores desfechos de SG e SLP (Zahid *et al.*, 2017).

A eficácia do TACTH depende diretamente da obtenção de uma quantidade adequada de células-tronco hematopoiéticas. A mobilização dessas células, essencial para sua coleta, é realizada por meio da quebra da retenção das células CD34+ nos nichos da medula óssea, utilizando-se agentes específicos. Nos linfomas, a mobilização com G-CSF associado à quimioterapia é preferida, devido à maior taxa de sucesso e menor índice de falha na coleta celular, ainda que represente um maior risco de toxicidade (Sarici *et al.*, 2021).

No caso do MM, o TACTH é considerado padrão-ouro após a indução com 4 a 6 ciclos de quimioterapia. Essa indicação baseia-se em estudos que demonstram benefícios em termos de resposta terapêutica e controle da doença. Entretanto, há controvérsias quanto ao momento ideal para realização do transplante. Enquanto alguns trabalhos sustentam a vantagem do TACTH precoce, realizado logo após a indução, outros sugerem que o procedimento pode ser postergado até a recidiva, sem prejuízo significativo na SG (Rajkumar, 2022).

A quantidade ideal de células CD34+ coletadas também é motivo de atenção na prática clínica. O *International Myeloma Working Group* (IMWG) recomenda um mínimo de 2×10^6 células CD34+/kg para viabilizar o transplante, porém estudos apontam que valores entre 3 e 5×10^6 células CD34+/kg estão associados a melhores desfechos, incluindo recuperação hematológica mais rápida, menor tempo de internação e menor necessidade de transfusões (Wei e Wei, 2023; Sarici *et al.*, 2021).

A mobilização celular adequada depende de diversos fatores, incluindo a idade do paciente, o número de tratamentos prévios, a exposição a agentes mielotóxicos, o

uso de lenalidomida, além do tempo entre o diagnóstico e a tentativa de mobilização. Estratégias como a associação de G-CSF a quimioterapia, ou a utilização de inibidores de CXCR4, como o Plerixafor, têm sido adotadas para aumentar o sucesso da mobilização, especialmente em pacientes considerados de risco para falha (Cottler-Fox *et al.*, 2003).

3.2 MOBILIZAÇÃO

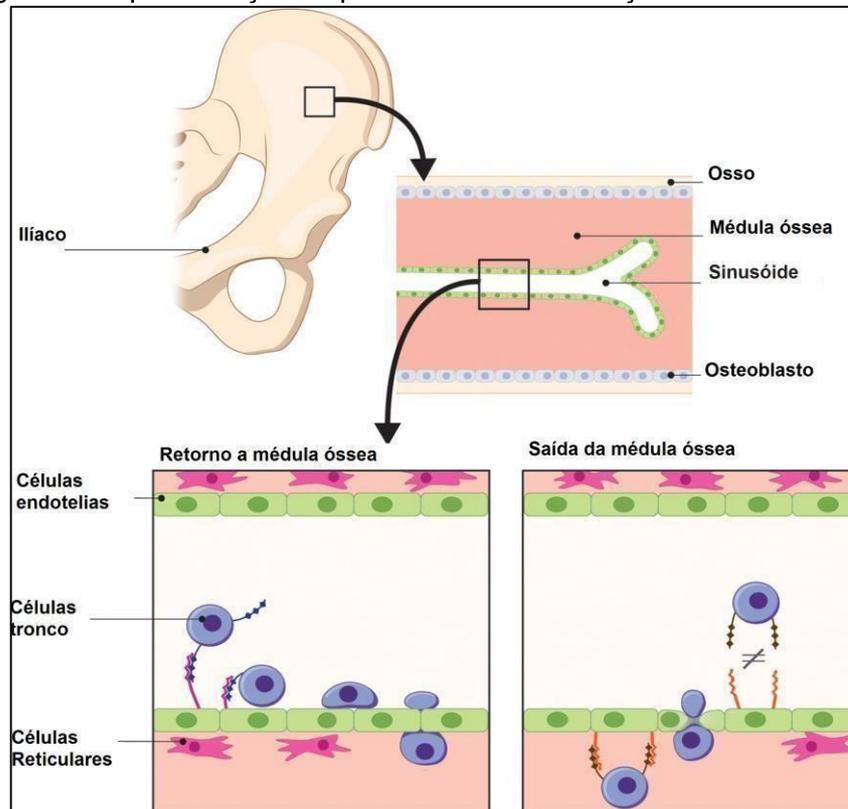
A mobilização de células precursoras hematopoiéticas (CPH) representa uma etapa fundamental para a realização do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH), sendo responsável por viabilizar a coleta adequada dessas células para posterior reinfusão. Esse processo consiste na translocação das CPH do microambiente da medula óssea (MO) para o sangue periférico (SP), permitindo que sejam captadas por meio de aférese. A eficiência da mobilização está diretamente relacionada à eficácia do transplante e à velocidade da recuperação hematológica do paciente (Liesveld, Sharma e Aljitawi, 2020).

As CPH localizam-se naturalmente em nichos específicos na medula óssea, onde são mantidas por interações com células do estroma medular, incluindo macrófagos, osteoblastos, células mesenquimais e sinusoidais. Esse microambiente é regulado por citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, como as selectinas (SDF, VLA-4 e VCAM-1), que favorecem a retenção das células na MO. Para que a migração das CPH ao SP ocorra, é necessário um processo de ativação celular que envolve neutrófilos e osteoclastos, além da inativação das moléculas de adesão e a ativação de enzimas proteolíticas como catepsina G, CD26, proteinase 3 e metaloproteinases da matriz. Tais alterações promovem uma reestruturação transitória do microambiente medular, permitindo a liberação das CPH para circulação periférica (Cottler-Fox *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2021).

Dentre os componentes celulares do nicho hematopoético, os macrófagos desempenham papel essencial por meio da regulação da expressão das moléculas de adesão. A inibição da ação dessas células favorece a liberação de CPH. Da mesma forma, os osteoblastos, que participam da manutenção dos nichos medulares, quando inativados, contribuem para o aumento do número de células no SP. Outro elemento importante são as células sinusoidais, que atuam como barreira seletiva para a migração das CPH, regulando tanto sua saída quanto o retorno ao ambiente medular.

Essas interações complexas e altamente reguladas podem ser visualizadas na representação esquemática proposta por Liesveld, Sharma e Aljitawi, (2020) (Figura 1).

Figura 1- Representação esquemática da mobilização de células tronco¹



Fonte: Liesveld, Sharma e Aljitawi, (2020)

O estímulo que desencadeia a mobilização pode ter diferentes origens, sendo os mais comuns a quimioterapia (quimiomobilização), o uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) e, mais recentemente, os antagonistas de CXCR4, como o Plerixafor. A quimiomobilização, frequentemente realizada com ciclofosfamida, induz estresse medular e inflamação, promovendo liberação de citocinas e facilitando a mobilização das CPH. Já o G-CSF atua por mecanismos múltiplos, incluindo a redução da expressão de CXCR4 nas células progenitoras, a

¹ Observa-se da esquerda para direita. Retorno para medula óssea: seleção e rolamento de células tronco (CPHs), processo mediado por selectinas e células estaminais. As CPHs se ligam a moléculas de adesão apresentadas no endotélio. As integrinas se modificam e aderem as CPHs. As CPHs migram através do endotélio celular, e migrarão até a matriz. A saída da medula óssea deslocamento celular em direção ao endotélio por meio de quimiocinas. Migração transendotelial. Liberação celular com interrupção das interações.

modulação da atividade simpática e a supressão funcional de osteoblastos, embora alguns desses efeitos ainda estejam em processo de melhor elucidação (Wei e Wei, 2023; Cottler-Fox *et al.*, 2003).

O G-CSF é, atualmente, o agente de mobilização mais utilizado no mundo, tanto isoladamente quanto em associação a esquemas quimioterápicos. Quando utilizado de forma isolada, essa estratégia é chamada de mobilização em estado estacionário. A dose recomendada varia de 10 a 16 µg/kg/dia, dividida em duas aplicações subcutâneas diárias por um período de cinco dias. Esse regime apresenta vantagens como baixa toxicidade, previsibilidade do pico de mobilização, menor custo e fácil manejo ambulatorial, sendo considerado a abordagem de escolha na maioria dos centros de transplante. O pico de CPH no sangue periférico geralmente ocorre entre o quarto e o quinto dia de administração do G-CSF (Chen *et al.*, 2021; Vose *et al.*, 2009).

A aferição da concentração de células CD34+ no SP é realizada no quarto ou quinto dia de mobilização, e serve como preditor do sucesso da coleta. Estudos apontam que valores entre 8 e 20 células CD34+/µL são indicativos de uma mobilização eficiente, sendo desejável a coleta de, no mínimo, 2×10^6 células CD34+/kg para garantir a viabilidade do TACTH. Pacientes que não atingem esse valor após até cinco dias de mobilização são considerados de falha, o que exige intervenções alternativas, como o uso de Plerixafor ou quimiomobilização (Arora, 2019; Cottler-Fox *et al.*, 2003; Vose *et al.*, 2009).

O produto obtido por meio da mobilização não se restringe às células CD34+, mas inclui também subpopulações celulares com implicações clínicas importantes. Linfócitos T, células natural killer (NK) e células dendríticas compõem o enxerto hematopoiético e influenciam a imunorregulação e a recuperação hematológica. A contagem absoluta de linfócitos (ALC) no produto de mobilização tem sido associada à velocidade de pega medular e à sobrevida global, sendo geralmente mais elevada em mobilizações com G-CSF isolado do que em combinações com quimioterapia. Embora o papel exato das células NK ainda não esteja completamente compreendido, evidências sugerem que sua maior presença no enxerto pode estar associada à maior sobrevida livre de doença e sobrevida global (Wei e Wei, 2023; To, Levesque e Herbert., 2011; Pusic *et al.*, 2008).

A quantidade total de células mobilizadas também interfere diretamente na cinética da enxertia. Doses mais elevadas de CPH reduzem o tempo de pega medular, diminuindo os riscos de complicações infecciosas e hemorrágicas. Nesse contexto, a qualidade da técnica de aférese torna-se determinante. Pacientes classificados como mal mobilizadores podem se beneficiar da leucoaférese de grande volume, que permite a coleta de um número superior de células. No entanto, essa técnica exige maior tempo de procedimento e vigilância quanto a efeitos adversos, como distúrbios hidroeletrólíticos e alterações da coagulação (Allen e Conry-Cantilena, 2019; Giralt *et al.*, 2014).

3.3 FALHA NA MOBILIZAÇÃO INICIAL

A falha na mobilização de células precursoras hematopoiéticas (CPHs) representa um dos principais desafios na execução do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH). Estima-se que até 30% dos pacientes submetidos à mobilização com filgrastima, seja de forma isolada ou associada à quimiomobilização, não alcancem os critérios mínimos de coleta celular necessários para a realização do transplante, sendo, portanto, considerados mal mobilizadores (Miyazaki e Suzuki, 2018).

A literatura aponta que pacientes com linfoma apresentam maior prevalência de falha na mobilização em comparação com aqueles diagnosticados com mieloma múltiplo (MM), fato atribuído tanto às características biológicas da doença quanto ao histórico terapêutico mais agressivo, com múltiplas linhas de tratamento e comprometimento medular frequente (Yang *et al.*, 2019).

Em um estudo comparativo conduzido por Turunen *et al.* (2023), foi avaliado o desempenho da mobilização de células CD34+ em pacientes com MM e linfomas. Os indivíduos com linfoma foram submetidos à quimiomobilização, enquanto os com MM foram mobilizados com G-CSF isolado ou associado à quimioterapia. Em ambos os grupos, o Plerixafor foi introduzido nos casos de falha de mobilização. Os resultados demonstraram superioridade da coleta em pacientes com MM, tanto em termos de quantidade quanto na qualidade do enxerto celular, destacando a influência do tipo de neoplasia na resposta à mobilização.

Diversos fatores de risco estão implicados na falha da mobilização inicial, sendo amplamente discutidos na literatura especializada. Entre os principais, destacam-se a

idade avançada, a baixa contagem de plaquetas no momento da mobilização, o tipo e estágio da doença onco-hematológica, o acometimento da medula óssea, o número de linhas terapêuticas previamente utilizadas e o uso de agentes mielotóxicos como lenalidomida e alquilantes. Adicionalmente, a exposição à radioterapia pélvica, histórico prévio de mobilização inadequada, o intervalo prolongado entre a última linha terapêutica e o início da mobilização, bem como a baixa contagem de células CD34+ no sangue periférico antes da coleta, são reconhecidos como elementos que predisõem a uma resposta subótima ao protocolo de mobilização (Wei e Wei, 2023; Evert-Jan, Fibbe e Van Pel, 2020; Cottler-Fox *et al.*, 2003).

No intuito de aprimorar a identificação precoce de pacientes com alto risco de falha, o Grupo Italiano de Transplante de Medula Óssea (GITMO) desenvolveu um modelo preditivo baseado em algoritmos estatísticos. No estudo conduzido por Piccirillo *et al.* (2012), foi proposto um escore clínico baseado em variáveis hematológicas, terapêuticas e clínicas. Os resultados revelaram que a concentração basal de plaquetas foi o preditor mais robusto de sucesso na mobilização entre os pacientes previamente classificados como mal mobilizadores. Esse achado reforça a importância da avaliação hematológica detalhada antes da mobilização, permitindo intervenções precoces e direcionadas.

Lanza *et al.* (2014) identificaram que a administração prévia de fludarabina, um agente antimetabólito com potente efeito mielossupressor, foi capaz de prever mobilização deficiente, ainda que o Plerixafor fosse utilizado como estratégia de resgate. Tal observação evidencia que, em determinados contextos clínicos, a toxicidade acumulada do tratamento pode sobrepujar a eficácia das estratégias farmacológicas adotadas, indicando a necessidade de abordagens individualizadas e personalizadas.

Além dos fatores terapêuticos e hematológicos, condições clínicas preexistentes também têm sido associadas à falha na mobilização. Um exemplo é o diabetes mellitus (DM), doença metabólica que parece afetar negativamente o microambiente medular. Chen *et al.* (2021) sugerem que, em pacientes diabéticos, alterações na microvasculatura dos nichos hematopoéticos podem comprometer a dinâmica de liberação das células-tronco, à semelhança do que ocorre em outros órgãos afetados pela doença. Essa associação reforça a importância de avaliar com rigor comorbidades crônicas durante o planejamento do TACTH, especialmente naqueles considerados de risco para falha na mobilização.

A falha de mobilização representa um obstáculo clínico e logístico, uma vez que implica em custos adicionais, necessidade de internação prolongada, aumento de eventos adversos e impacto emocional para o paciente. Estratégias de prevenção e intervenção devem incluir, sempre que possível, a antecipação do risco com base em algoritmos clínicos, o ajuste precoce da dose de G-CSF, o uso profilático de Plerixafor em populações de alto risco e a escolha criteriosa de esquemas quimioterápicos que preservem a função hematopoética. Tais condutas não apenas aumentam a taxa de sucesso na coleta, mas também contribuem para a otimização dos recursos disponíveis e a melhoria dos resultados clínicos (Wei e Wei, 2023; Evert-Jan, Fibbe e Van Pel, 2020).

3.4 ESTRATÉGIAS NA FALHA DE MOBILIZAÇÃO

A falha na mobilização de células precursoras hematopoiéticas (CPH) é um desafio clínico que demanda intervenções rápidas e eficazes para evitar atrasos no transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH). A literatura especializada destaca diversas estratégias que vêm sendo adotadas para contornar esse cenário, visando aumentar a taxa de sucesso da coleta e minimizar a exposição a novos regimes quimioterápicos. Entre as abordagens mais utilizadas estão a coleta precoce de CPHs, a leucoferese de grande volume, o uso do Plerixafor de forma preemptiva e a quimiomobilização (Jantunen e Fruehauf, 2011).

O Plerixafor, um antagonista do receptor CXCR4, quando associado ao filgrastim, tem demonstrado elevada eficácia na mobilização de células CD34+, mesmo em pacientes considerados de alto risco para falha. No entanto, seu custo elevado limita sua aplicabilidade em larga escala, especialmente nos sistemas públicos de saúde. Por esse motivo, a introdução do Plerixafor em regimes de mobilização passou a ser feita de forma mais seletiva, priorizando pacientes com maior probabilidade de má mobilização. O uso preemptivo em combinação com G-CSF baseia-se na identificação de fatores clínicos e laboratoriais preditores de falha, permitindo sua administração antes da coleta nos casos indicados, sem comprometer a efetividade da mobilização (Duong *et al.*, 2014; To, Levesque e Herbert., 2011).

A leucoferese de grande volume representa outra alternativa amplamente discutida na literatura. Essa técnica consiste em prolongar o tempo de coleta para processar volumes maiores de sangue, aumentando a chance de obtenção de uma

quantidade suficiente de células CD34+, mesmo quando a contagem periférica inicial é inferior a 20 células/ μ L. No entanto, esse método exige monitoramento rigoroso dos eletrólitos e da coagulação, dado o aumento do tempo de exposição aos anticoagulantes, que pode levar a distúrbios hidroeletrólíticos, trombocitopenia e coagulopatias (Giralt, 2013; Duong *et al.*, 2014; To, Levesque e Herbert., 2011; Majado *et al.*, 2009).

A coleta precoce das CPHs tem se mostrado particularmente eficaz em pacientes com mieloma múltiplo (MM). A estratégia consiste em realizar a mobilização por volta do quarto ao sexto ciclo de tratamento, antes que a toxicidade cumulativa de drogas mielotóxicas, como a lenalidomida, comprometa a capacidade de mobilização da medula óssea. Essa abordagem preventiva reduz os índices de falha e está alinhada às diretrizes que sugerem planejamento individualizado da coleta de acordo com o regime de indução adotado (Arora, 2019; Giralt, 2013).

A remobilização é indicada em pacientes que não atingem a meta de coleta na primeira tentativa, e sua taxa de sucesso varia conforme o protocolo utilizado. Em um estudo de Pusic *et al.*, (2008), foi observado que apenas 23% dos pacientes submetidos à remobilização obtiveram sucesso. As taxas de falha foram elevadas com G-CSF isolado ou associado ao GM-CSF (81,6%) e com quimomobilização baseada em ciclofosfamida (73,5%). Em contraste, a associação G-CSF/Plerixafor resultou em uma taxa de falha significativamente menor, de 27,8%, indicando superioridade da combinação em casos de difícil mobilização. Ainda nesse estudo, avaliou-se o tempo de espera entre a falha e a nova tentativa de mobilização, sendo demonstrado que pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) que aguardaram 25 dias ou mais apresentaram menor contagem de CD34+ quando comparados àqueles que reiniciaram o processo em até 16 dias, sugerindo que o intervalo entre as mobilizações influencia diretamente o desempenho da coleta (Pusic *et al.*, 2008).

Outra abordagem relevante é a estratégia denominada "just in time", baseada na quantificação da concentração de CD34+ no sangue periférico antes da coleta. Essa tática permite decisões clínicas em tempo real, como o início do uso de Plerixafor quando os níveis de CD34+ são subótimos. O objetivo é evitar falhas ao intervir antes que a mobilização se torne ineficaz. Essa abordagem tem sido especialmente útil em centros com acesso restrito ao Plerixafor, permitindo seu uso racional e direcionado a pacientes com maior benefício potencial (Giralt, 2013).

Além disso, o escalonamento da dose de G-CSF tem sido testado como método de resgate em casos de mobilização ineficaz. Estudos apontam que a elevação da dose de filgrastima para valores entre 24 e 32 mcg/kg/dia pode quadruplicar a concentração de células CD34+ no sangue periférico, favorecendo a coleta mesmo após falhas anteriores. Essa conduta, embora mais rara, tem sido eficaz tanto em remobilizações quanto em mobilizações com doses únicas de 30 mcg/kg/dia (Chen *et al.*, 2021; Weaver *et al.*, 1998).

3.5 ENXERTIA

Embora as células CD34+ sejam reconhecidas como o principal marcador para a avaliação quantitativa da coleta, estudos demonstram que outros componentes presentes no enxerto exercem papéis relevantes na qualidade da recuperação hematológica. Dentre essas subpopulações celulares, destacam-se as células Natural Killer (NK), as células dendríticas e os linfócitos T. A presença e a proporção dessas células têm impacto direto na cinética da enxertia, bem como nas respostas imunológicas pós-transplante, influenciando o risco de infecções, a reconstituição imunológica e os índices de recaída (Jantunen *et al.*, 2023).

A forma de mobilização empregada influencia diretamente a composição celular do produto coletado. Quando a mobilização é realizada com G-CSF isolado, observa-se uma maior proporção de células NK, linfócitos T e células dendríticas, enquanto a quimomobilização tende a promover a liberação de maior número absoluto de células CD34+. Essa diferença de perfil imunocelular pode ter implicações importantes tanto na velocidade da enxertia quanto na resposta imune precoce póstransplante. Assim, embora a quimomobilização ofereça vantagens em termos de rendimento celular, o G-CSF isolado parece favorecer um perfil imunológico mais robusto, o que pode ser decisivo em pacientes com maior risco infeccioso ou imunossupressão prolongada (Jantunen *et al.*, 2023).

Outro aspecto importante discutido na literatura refere-se à subpopulação de células CD34+/CD33-, cuja presença no enxerto tem sido associada à recuperação mais rápida da linha plaquetária. Essa subpopulação, menos comprometida por alterações maturacionais, apresenta maior capacidade proliferativa e pode ser um marcador mais sensível da qualidade da coleta do que a contagem total de células CD34+. Em um estudo realizado por Millar *et al.* (1998), foi demonstrado que pacientes

com maior proporção de CD34+/CD33- apresentaram enxertia plaquetária mais precoce, independentemente da contagem absoluta de CD34+, sugerindo que a composição celular do enxerto deve ser analisada qualitativamente, e não apenas quantitativamente.

A qualidade do enxerto, sobretudo a proporção de subpopulações celulares hematopoiéticas, tem influência direta nos desfechos clínicos do paciente. Um dos principais indicadores de sucesso na fase de enxertia é o tempo necessário para a recuperação plaquetária e neutrofílica. Considera-se ideal a recuperação de neutrófilos ($>500/\text{mm}^3$) até o 14º dia e de plaquetas ($>20.000/\text{mm}^3$ sem transfusão) até o 10º dia. Tempos superiores a esses limites estão associados a maior morbidade e mortalidade, devido ao risco aumentado de infecções, sangramentos e necessidade de suporte transfusional prolongado (Karakulak *et al.*, 2020).

O tempo de enxertia plaquetária está diretamente relacionado à sobrevida global (SG) dos pacientes submetidos ao TACTH. De acordo com Karakulak *et al.* (2020), pacientes que apresentaram enxertia plaquetária em período igual ou superior a 10 dias apresentaram pior prognóstico em termos de SG, especialmente quando associados a baixas contagens iniciais de células CD34+. Esses achados reforçam a importância da avaliação não apenas do número absoluto de células CD34+ coletadas, mas também da sua qualidade funcional e da presença de subpopulações com maior potencial regenerativo.

Além disso, a influência da mobilização na composição do enxerto repercute na velocidade da reconstituição imunológica. Células NK, por exemplo, são conhecidas por sua atividade citotóxica natural e papel na vigilância tumoral. Uma maior concentração dessas células pode contribuir para a prevenção de recidivas em pacientes com doenças hematológicas malignas. Da mesma forma, a presença adequada de células dendríticas pode favorecer a apresentação antigênica eficiente e estimular respostas imunes mais robustas no período pós-transplante. Por esse motivo, a escolha da estratégia de mobilização deve considerar o perfil imunocelular desejado, além do número total de células CD34+ (Jantunen *et al.*, 2023).

3.6 FATORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS ASSOCIADOS À FALHA NA MOBILIZAÇÃO COM G-CSF

3.6.1 Relação entre dose de CD34⁺ coletada e tempo de enxertia medular

A albumina sérica é descrita como um marcador significativo para prever a resposta à mobilização de células-tronco hematopoiéticas. Além de seu papel como indicador do estado nutricional, a albumina também expressa condições inflamatórias crônicas que comprometem a função do microambiente medular. Níveis reduzidos de albumina foram associados à menor resposta à filgrastima, mesmo com aumento da dose, e à maior necessidade de estratégias de resgate. Em um estudo com pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao TACTH, valores de albumina superiores a 4 g/dL se correlacionaram com maior rendimento na coleta de CD34⁺, destacando a importância desse marcador na avaliação prévia à mobilização (Hsu *et al.*, 2023).

A contagem de plaquetas antes da mobilização é um preditor clínico importante. Trombocitopenia persistente pode indicar falência da função hematopoiética e, conseqüentemente, dificuldade na liberação de células progenitoras para o sangue periférico. Em análises retrospectivas, níveis de plaquetas superiores a 150.000/ μ L estiveram associados a taxas de sucesso significativamente maiores na mobilização, enquanto valores abaixo deste limiar aumentaram a chance de falha, mesmo com intensificação do G-CSF. Essa variável, acessível e de baixo custo, pode ser incorporada a escores preditivos para orientar a conduta terapêutica em pacientes com risco aumentado (He *et al.*, 2024).

A relevância da plaquetometria como ferramenta preditiva também foi destacada em modelos baseados em aprendizado de máquina. A contagem de plaquetas teve peso estatisticamente significativo na predição da resposta à mobilização, inclusive quando comparada a outros marcadores laboratoriais. A combinação de plaquetometria com albumina e outros parâmetros clínicos contribuiu para a construção de modelos com elevada acurácia preditiva, reforçando o papel desses indicadores na tomada de decisão clínica (Zeng *et al.*, 2023).

Derivados plaquetários, como a P-selectina solúvel, atuam na indução da mobilização de células CD34⁺. A ativação plaquetária contribui para a degradação da matriz extracelular e para a sinalização de efluxo celular da medula óssea, mecanismos fundamentais para o sucesso da mobilização com G-CSF. A deficiência dessa resposta, observada em indivíduos com trombocitopenia ou com disfunção plaquetária, pode, portanto, comprometer a eficácia da mobilização (Wang *et al.*, 2023).

A contagem de leucócitos circulantes no dia da coleta é utilizada como um indicador indireto da liberação de células progenitoras. Embora não seja um marcador específico, leucocitoses expressivas costumam indicar boa resposta à filgrastima. Em um estudo com pacientes submetidos ao TACTH, níveis elevados de leucócitos no dia da coleta estiveram associados a melhores rendimentos de CD34⁺, particularmente quando combinados a outras variáveis hematológicas. No entanto, o valor preditivo isolado da leucocitose é limitado, pois pode ser influenciado por outros fatores, como infecção, corticoterapia ou resposta inflamatória inespecífica (Hsu *et al.*, 2023).

Modelos que combinam albumina, plaquetas e leucócitos demonstraram acurácia considerável na antecipação de falhas na mobilização. A proposta desses sistemas é fornecer ao clínico uma ferramenta objetiva para estratificar o risco do paciente antes do início da mobilização. A implementação desses escores poderia permitir, por exemplo, a indicação precoce de intensificação da dose de G-CSF ou a inclusão de agentes como o Plerixafor em protocolos personalizados. O uso desses marcadores laboratoriais tem o potencial de reduzir custos e complicações ao evitar falhas previsíveis (Olivieri, Saraceni e Luca, 2024).

Os achados laboratoriais também se refletem nas escolhas de mobilização farmacológica. Um estudo comparando esquemas como citarabina com G-CSF versus ciclofosfamida com G-CSF observou que pacientes com parâmetros laboratoriais mais favoráveis, incluindo boa função plaquetária e albumina preservada, apresentaram maior resposta ao regime menos tóxico. Isso sugere que a avaliação prévia baseada em dados hematológicos pode influenciar na seleção da mobilização mais eficaz e segura, adaptando a conduta à reserva hematopoiética individual (Bogucka-Fedorczuk *et al.*, 2020).

Modelos baseados em inteligência artificial reforçam o papel dos marcadores laboratoriais como insumos robustos para decisões clínicas. Em particular, a combinação de leucócitos, plaquetas e albumina em algoritmos computacionais resultou em modelos de predição com elevada sensibilidade e especificidade para a falha de mobilização com G-CSF isolado. Esses dados apontam para um futuro em que decisões terapêuticas poderão ser cada vez mais baseadas em predições individualizadas, com base em dados hematológicos simples e amplamente disponíveis (Zeng *et al.*, 2023).

3.6.2 Impacto da idade, sexo, número de linhas terapêuticas e radioterapia prévia na resposta ao G-CSF

Com o envelhecimento, observa-se uma redução da frequência de células CD34⁺ na medula óssea, bem como alterações no nicho medular, com aumento da fibrose e redução de estímulos tróficos. Pacientes com mais de 60 anos têm taxas significativamente maiores de falha de mobilização, mesmo quando expostos a regimes intensificados de G-CSF. A idade avançada, além de ser um fator biológico limitante, também está frequentemente associada ao acúmulo de toxicidade decorrente de tratamentos prévios, o que contribui para o esgotamento da reserva hematopoiética (Hsu *et al.*, 2023).

O impacto do sexo na mobilização tem sido menos explorado, mas há evidências sugerindo que o sexo feminino pode estar associado a piores resultados, especialmente em mobilizações com G-CSF isolado. Essa diferença pode estar relacionada a fatores hormonais e à composição corporal, que influenciam a farmacocinética do G-CSF e a distribuição dos precursores hematopoiéticos. Além disso, em mulheres com idade mais avançada e menopausa estabelecida, há maior propensão a quadros inflamatórios crônicos, o que também pode comprometer a resposta à mobilização. Pacientes do sexo masculino apresentaram maior rendimento de CD34⁺ e menor necessidade de intervenções adicionais durante a mobilização (He *et al.*, 2024).

O número de linhas terapêuticas anteriores ao transplante constitui um dos principais fatores de risco para falha de mobilização com G-CSF. Cada nova linha de tratamento, especialmente aquelas que incluem agentes alquilantes ou imunomoduladores, como melfalano ou lenalidomida, pode provocar danos cumulativos à medula óssea. A exposição prolongada a essas terapias compromete tanto a quantidade quanto a qualidade das células-tronco disponíveis, além de alterar a composição do microambiente medular. Pacientes submetidos a mais de duas linhas de tratamento apresentaram taxas significativamente mais altas de falha de mobilização, mesmo após aumento da dose de G-CSF, sendo frequentemente candidatos a estratégias alternativas, como Plerixafor ou quimimobilização (Bogucka-Fedorczuk *et al.*, 2020; Hsu *et al.*, 2023).

A radioterapia pélvica ou medular prévia também exerce influência negativa sobre a mobilização hematopoiética. O tecido irradiado sofre danos diretos que

comprometem o estroma medular, reduzindo sua capacidade de suportar e manter células-tronco viáveis. Além disso, a radiação afeta a vascularização local e promove fibrose, fatores que dificultam a liberação de progenitores hematopoiéticos, mesmo diante de estímulos farmacológicos como o G-CSF. Pacientes com linfomas e mieloma múltiplo, a exposição prévia à radioterapia esteve associada a maior necessidade de estratégias de resgate e menor eficácia de mobilização com filgrastima isolada. A análise retrospectiva desses casos demonstra que a radioterapia deve ser considerada um fator preditivo importante ao planejar a mobilização (Olivieri, Saraceni e Luca, 2024).

Ao integrar idade, sexo, linhas terapêuticas anteriores e histórico de radioterapia, algoritmos computacionais conseguem estimar com precisão a probabilidade de sucesso ou falha na mobilização, inclusive em populações heterogêneas. Esses sistemas permitem o desenvolvimento de escores de risco individualizados, que podem orientar condutas mais eficientes e personalizadas. Em particular, a presença combinada de idade elevada, múltiplas linhas de tratamento e radioterapia prévia tem se mostrado fortemente associada à falência da mobilização com G-CSF isolado, sendo recomendada a adoção de estratégias mais agressivas nesses perfis (Zeng *et al.*, 2023).

A exposição cumulativa a agentes mielotóxicos também contribui para a depleção da reserva funcional da medula. Em pacientes que receberam tratamentos com melfalano por períodos prolongados, por exemplo, observou-se redução significativa na concentração de CD34⁺ disponíveis no sangue periférico, mesmo após uso de G-CSF em altas doses. A lenalidomida, por sua vez, tem efeito antineoplásico e imunomodulador, mas seu uso prolongado também se associa a menor eficiência na mobilização. A identificação precoce desses fatores permite planejamento antecipado e evita falhas que podem comprometer o cronograma terapêutico e a sobrevida do paciente (He *et al.*, 2024).

O histórico clínico dos pacientes, quando analisado de forma integrada, permite estimativas mais acuradas da resposta ao G-CSF. Dados demonstram que quanto maior o número de fatores de risco cumulativos – como idade > 60 anos, sexo feminino, ≥ 2 linhas de tratamento e radioterapia prévia – maior a taxa de falha na mobilização. Em estudos de coorte, a combinação desses elementos resultou em necessidade significativamente maior de quimiomobilização ou uso de Plerixafor. Dessa forma, torna-se evidente a importância de estratificar os pacientes antes do

início da mobilização, especialmente em contextos onde o uso de agentes de resgate é limitado (Olivieri, Saraceni e Luca, 2024; Hsu *et al.*, 2023).

Modelos de pontuação prognóstica baseados em variáveis clínicas vêm sendo aplicados com sucesso em diferentes centros. Esses escores incorporam idade, número de linhas terapêuticas, sexo e radioterapia, e têm demonstrado boa sensibilidade e especificidade para prever falhas. Em muitos casos, esses modelos têm influenciado diretamente a decisão de iniciar com dose aumentada de G-CSF ou realizar mobilização combinada desde o início. A adoção sistemática desses instrumentos pode auxiliar na padronização das condutas e na melhoria dos resultados clínicos em mobilização hematopoiética (Olivieri; Saraceni; De Luca, 2024).

3.7 ESTRATÉGIAS DE RESGATE EM PACIENTES COM FALHA NA MOBILIZAÇÃO

3.7.1 Efetividade da quimiomobilização e comparação com Plerixafor

A quimiomobilização é uma estratégia empregada em pacientes que apresentam risco elevado de falha na mobilização com G-CSF isolado. Consiste na combinação de agentes quimioterápicos mielossupressores, como ciclofosfamida, com G-CSF, promovendo uma resposta inflamatória e regenerativa na medula óssea que favorece a liberação de células CD34⁺ para o sangue periférico. Essa técnica tem se mostrado eficaz em diversas populações, principalmente naquelas expostas previamente a tratamentos mielotóxicos ou com doença ativa. A quimiomobilização, embora mais eficaz em termos de rendimento celular, está associada a maior toxicidade, necessidade de internação e maior incidência de neutropenia febril, o que limita seu uso de forma sistemática em todos os pacientes (Prisciandaro *et al.*, 2024).

O uso do Plerixafor, um antagonista reversível do receptor CXCR4, representa um avanço importante na mobilização hematopoiética. Esse agente atua dissociando a ligação entre o receptor CXCR4 presente nas células-tronco hematopoiéticas e seu ligante SDF-1 presente no estroma medular, promovendo a liberação eficaz dessas células para a circulação periférica. A principal vantagem do Plerixafor é sua ação rápida e previsível, com poucos efeitos colaterais. Além disso, seu uso permite mobilização eficaz mesmo em pacientes considerados maus mobilizadores, sendo particularmente útil em contextos onde a mobilização com G-CSF isolado ou com

quimioterapia falhou. Contudo, o alto custo permanece um desafio em muitos sistemas de saúde (Bilgin, 2021).

Uma das estratégias mais utilizadas é o modelo “on-demand”, no qual o Plerixafor é administrado somente em pacientes que não atingem uma contagem mínima de CD34⁺ no sangue periférico após mobilização inicial com G-CSF, com ou sem quimioterapia. Essa abordagem permite reduzir custos e exposição desnecessária ao fármaco, mantendo sua eficácia. Em estudo multicêntrico com pacientes com mieloma múltiplo tratados com agentes imunomoduladores, o uso de ciclofosfamida mais G-CSF seguido de Plerixafor “on-demand” resultou em taxas de sucesso elevadas na coleta de CD34⁺, com bom perfil de segurança (Mina *et al.*, 2023).

Comparações diretas entre quimiomobilização e Plerixafor têm sido foco de diversas análises. Em geral, ambas as abordagens são eficazes, mas apresentam perfis distintos. A quimiomobilização tende a resultar em maiores volumes coletados de CD34⁺ por procedimento, sendo útil para coleta de múltiplos enxertos, especialmente em pacientes que farão dois transplantes. Já o Plerixafor apresenta menor toxicidade e maior previsibilidade, favorecendo seu uso em pacientes com comorbidades ou idade avançada. A escolha entre essas estratégias deve considerar o perfil clínico do paciente, disponibilidade institucional e histórico de mobilizações anteriores (Bilgin, 2021; Prisciandaro *et al.*, 2024).

Escores preditivos também têm sido utilizados para indicar previamente os pacientes que mais se beneficiariam do uso de Plerixafor. Variáveis como contagem de CD34⁺ no D4, histórico de radioterapia, idade superior a 60 anos, sexo feminino, baixa albumina e múltiplas linhas de tratamento estão presentes nos principais modelos prognósticos. Esses sistemas de pontuação possibilitam o uso racional do Plerixafor, antecipando sua administração antes da falha completa de mobilização. Ao aplicar esses escores, diversos centros têm conseguido reduzir taxas de falha e remobilização, além de otimizar recursos financeiros (Olivieri; Saraceni; De Luca, 2024).

Outro aspecto relevante na comparação entre quimiomobilização e Plerixafor é o tempo até o início da coleta. A quimiomobilização geralmente requer um período de recuperação hematológica que pode variar de 8 a 14 dias, dependendo da dose de quimioterapia utilizada. Já o Plerixafor permite início precoce da aférese, geralmente

no dia seguinte à sua administração, o que representa uma vantagem em termos de logística hospitalar e conforto do paciente. Esse fator também influencia a tomada de decisão clínica, especialmente em instituições com restrições de leitos ou com protocolos de internação ambulatorial (Mina *et al.*, 2023; Bilgin, 2021).

Apesar das vantagens clínicas, o custo do Plerixafor ainda representa um dos principais limitadores de sua ampla utilização. Em países com recursos limitados ou com cobertura restrita de medicações de alto custo, a escolha pela quimiomobilização ainda predomina. Nesses cenários, estratégias baseadas em predição e avaliação da resposta precoce ao G-CSF tornam-se fundamentais para reduzir as falhas. O uso racional de Plerixafor, aplicado de forma seletiva e guiado por biomarcadores, como a contagem de CD34⁺ no D4, pode equilibrar eficácia clínica com sustentabilidade econômica (Olivieri; Saraceni; De Luca, 2024).

Em relação aos desfechos clínicos de longo prazo, não há evidências de que a estratégia de mobilização influencie diretamente na sobrevida global ou na sobrevida livre de progressão, desde que a coleta seja bem-sucedida e a quantidade mínima de CD34⁺ atingida. Isso sugere que o principal objetivo das estratégias de mobilização deve ser garantir um produto celular adequado com o menor risco possível. Portanto, a escolha entre Plerixafor e quimiomobilização deve priorizar segurança, custobenefício e viabilidade local, sem prejuízo ao prognóstico oncohematológico do paciente (Bilgin, 2021; Mina *et al.*, 2023).

A tendência atual é a personalização das estratégias de mobilização, utilizando ferramentas preditivas e abordagens adaptativas como o uso “on-demand” do Plerixafor. O futuro aponta para modelos de decisão baseados em dados clínicos e laboratoriais, com suporte de inteligência artificial e algoritmos capazes de prever a falha com alta acurácia. Esses avanços permitirão o uso mais eficiente dos recursos disponíveis e a oferta de mobilização segura e eficaz a um número maior de pacientes, independentemente do cenário institucional (Prisciandaro *et al.*, 2024).

3.7.2 Uso de leucoafereze de grande volume e técnicas de coleta otimizadas

A técnica de leucoafereze representa uma das etapas mais críticas no processo de coleta de células-tronco hematopoiéticas após mobilização. A eficiência desse procedimento é diretamente proporcional à estratégia adotada, ao tipo de

equipamento utilizado e ao tempo total de processamento sanguíneo. Uma das alternativas mais discutidas em pacientes com dificuldade de mobilização é a leucoaférese de grande volume (LVL), que consiste na coleta de um volume de sangue processado superior a três vezes o volume circulante total do paciente. Essa abordagem visa maximizar o rendimento celular, especialmente nos casos em que a concentração de CD34⁺ no sangue periférico é baixa (Prisciandaro *et al.*, 2024).

A LVL tem demonstrado efetividade superior na obtenção da dose-alvo de células CD34⁺ em pacientes com resposta hematológica borderline, reduzindo a necessidade de múltiplas sessões de aférese. No entanto, sua aplicação exige maior tempo de coleta, maior volume de anticoagulante, além de monitoramento rigoroso de parâmetros clínicos e laboratoriais, como eletrólitos e função renal. Essa estratégia tem sido especialmente útil em centros que não dispõem de Plerixafor ou onde seu uso é restrito por custo. A LVL também se mostra uma alternativa eficiente para pacientes que necessitam de grandes volumes celulares, como nos casos de duplo transplante planejado (Lin *et al.*, 2022).

A escolha do método de aférese é outro fator relevante para a eficácia da coleta. Métodos baseados em contagem de células mononucleares (MNC) e programação baseada em predição de rendimento tendem a ser mais eficazes em relação a técnicas tradicionais. A utilização de tecnologia de monitores de CD34⁺ em tempo real permite ajustes intraoperacionais na velocidade de coleta e no volume processado, otimizando os resultados e evitando perda celular. Equipamentos de aférese mais modernos oferecem maior precisão na separação celular, reduzindo contaminação com granulócitos e melhorando o perfil do enxerto (Vaidhyanathan e Easow, 2021).

A anticoagulação é outro ponto sensível durante a aférese, especialmente na LVL. A utilização prolongada de citrato pode provocar hipocalcemia sintomática, exigindo administração concomitante de cálcio intravenoso. Além disso, o risco de coagulopatia e plaquetopenia é maior em sessões prolongadas, sendo recomendável a monitorização frequente do tempo de coagulação ativado e da contagem plaquetária. Apesar dessas limitações, estudos demonstraram que os efeitos adversos são geralmente reversíveis e bem manejáveis, tornando a LVL uma opção viável, mesmo em pacientes com comorbidades moderadas (Lin *et al.*, 2022).

A avaliação da cinética de liberação de CD34⁺ no sangue periférico é essencial para o planejamento da aférese. A contagem dessas células pela manhã, no dia

programado para a coleta, é o principal marcador utilizado para indicar se a LVL será necessária. Em geral, considera-se a necessidade de LVL quando os níveis de CD34⁺ estão entre 5-10 células/ μ L, faixa na qual a coleta padrão pode não ser suficiente. Nesses casos, a ampliação do volume processado se traduz em maior probabilidade de alcançar o número mínimo desejado para transplante, reduzindo o risco de falha e necessidade de remobilização (Bilgin, 2021).

Algumas diretrizes internacionais sugerem algoritmos para indicar LVL com base na resposta ao G-CSF e nas condições clínicas do paciente. Parâmetros como idade, peso corporal, função renal e resposta inflamatória são considerados para prever o rendimento da coleta. A padronização desses critérios tem permitido reduzir a variabilidade nos resultados entre centros, além de melhorar a segurança do procedimento. A integração dessas informações ao prontuário eletrônico pode facilitar a tomada de decisão clínica em tempo real, aumentando a eficiência dos serviços de transplante (Olivieri, Saraceni e Luca, 2024).

A experiência da equipe de aférese e a logística hospitalar também interferem nos resultados da coleta. A LVL exige maior tempo de dedicação por parte da equipe técnica e da enfermagem, além de leitos com infraestrutura para monitoramento contínuo. Apesar disso, sua realização ambulatorial tem sido viável em muitos centros, desde que seguidos protocolos de segurança adequados. A capacitação das equipes e a padronização das técnicas operacionais têm impacto direto na redução de complicações e na melhoria dos rendimentos celulares (Vaidhyathan e Easow, 2021).

Em situações em que a LVL não é possível, outras estratégias têm sido utilizadas para otimizar a coleta. O uso de dispositivos de enriquecimento celular, como filtros seletivos ou tecnologias de separação imunomagnética, tem mostrado resultados promissores em ensaios clínicos. Essas técnicas, embora ainda limitadas a centros especializados, podem melhorar a qualidade do enxerto, especialmente em pacientes com mobilização pobre. Outra alternativa é o fracionamento da coleta em sessões consecutivas de menor volume, embora esta estratégia demande maior número de dias e possa impactar a logística hospitalar (Prisciandaro *et al.*, 2024).

A qualidade do enxerto obtido por LVL tem sido comparável àquela obtida por mobilizações convencionais, com similar tempo de enxertia e recuperação hematológica. Mesmo quando a concentração de CD34⁺ por mL é inferior, o total

absoluto coletado permite adequada repopulação medular. Além disso, a presença de subpopulações celulares importantes para a reconstituição imune, como células NK e dendríticas, não parece ser prejudicada pela técnica de LVL. Assim, sua utilização não compromete o prognóstico pós-transplante, sendo uma alternativa segura para pacientes com mobilização borderline (Lin *et al.*, 2022; Bilgin, 2021).

A tendência atual é integrar a LVL a protocolos personalizados de mobilização, especialmente em contextos de medicina de precisão. A associação dessa técnica com o uso seletivo de Plerixafor ou com estratégias de mobilização precoce baseadas em escores de risco tem demonstrado bons resultados. À medida que novos biomarcadores e ferramentas de predição forem incorporados à prática clínica, será possível indicar de forma mais precisa quando e como utilizar a leucoferese de grande volume para maximizar os desfechos clínicos (Prisciandaro *et al.*, 2024).

3.8 RESULTADOS CLÍNICOS E DESFECHOS PÓS-TRANSPLANTE ASSOCIADOS AO SUCESSO DA MOBILIZAÇÃO

3.8.1 Relação entre dose de CD34⁺ coletada e tempo de enxertia medular

A dose de células CD34⁺ infundidas no transplante de células-tronco hematopoiéticas é um dos principais determinantes do tempo de enxertia e da recuperação hematológica pós-transplante. A infusão de doses inferiores a 2×10^6 células CD34⁺/kg está associada a maior risco de atraso na recuperação de neutrófilos e plaquetas, enquanto doses superiores a 5×10^6 células CD34⁺/kg promovem enxertia mais rápida e estável. Essa relação linear positiva é particularmente relevante em transplantes autólogos para mieloma múltiplo, onde a toxicidade acumulada de múltiplas linhas de tratamento pode comprometer a qualidade da medula óssea e dificultar a recuperação hematopoiética (Kushwaha *et al.*, 2022).

A cinética de enxertia também sofre influência direta da composição celular do enxerto, sendo a proporção de células CD34⁺/CD45⁺ um fator de interesse crescente. Maior pureza no produto celular está associada a menor risco de aplasia e infecções oportunistas no pós-transplante. Além disso, a cinética da recuperação de plaquetas, considerada um dos marcadores mais sensíveis da funcionalidade da medula, está intimamente relacionada à dose de CD34⁺, especialmente em pacientes submetidos a mobilização com quimioterapia ou com resposta subótima ao G-CSF. Nesses casos,

a infusão de uma dose marginal pode prolongar o tempo de internação e aumentar o risco de eventos hemorrágicos (Kushwaha *et al.*, 2022).

Em análises retrospectivas com grandes coortes, verificou-se que pacientes que receberam doses superiores a 5×10^6 células CD34⁺/kg apresentaram tempos médios de enxertia plaquetária e neutrofílica entre 10 e 12 dias, enquanto pacientes com doses inferiores a 2×10^6 necessitaram entre 15 e 20 dias para atingir os mesmos parâmetros. Essa diferença impacta diretamente no uso de antibióticos, transfusões e suporte clínico, gerando implicações tanto em custo quanto em qualidade de vida. O tempo de enxertia se torna, assim, um marcador indireto da eficácia da mobilização e da qualidade do enxerto coletado (Portuguese *et al.*, 2024).

A análise de enxertia em pacientes submetidos a mobilização intensiva ou que passaram por remobilizações revelou que mesmo aqueles com características de maus mobilizadores podem atingir enxertia satisfatória, desde que recebam suporte adequado e doses mínimas críticas de CD34⁺. O conceito de dose limiar vem sendo redefinido à luz de novas tecnologias e do uso de suporte farmacológico pós-transplante, como o uso de fatores de crescimento e transfusões programadas. Isso demonstra que a avaliação da cinética da enxertia deve ser multifatorial e não exclusivamente dependente da contagem celular (Sever *et al.*, 2025).

A utilização de doses elevadas de CD34⁺ não está isenta de riscos. Em transplantes alogênicos, por exemplo, doses superiores a 8×10^6 células CD34⁺/kg têm sido associadas a maior incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), possivelmente pela maior carga imunológica contida no produto. Embora este fenômeno seja menos preocupante em transplantes autólogos, onde não há alorreatividade, ainda se discute se doses muito elevadas de CD34⁺ podem favorecer a rápida expansão de clones residuais ou neoplásicos, particularmente em mieloma múltiplo. No entanto, a maioria dos estudos em transplantes autólogos aponta para benefícios com doses entre 4 e 6×10^6 /kg, sem prejuízo de desfechos oncológicos (Pedraza *et al.*, 2023; Sever *et al.*, 2025).

A eficiência da enxertia também pode ser influenciada pela qualidade da mobilização, que impacta diretamente a viabilidade e funcionalidade das células coletadas. Em pacientes com linfomas, observou-se que os maus mobilizadores apresentaram enxertia significativamente mais lenta e taxa aumentada de recidiva precoce, o que sugere que o perfil do enxerto reflete não apenas o estado

hematopoiético, mas também o status da doença de base. Este achado reforça a importância de estratégias personalizadas de mobilização, com o objetivo de otimizar a coleta desde o início e evitar produtos subótimos (Steiner *et al.*, 2023).

A relação entre dose de CD34⁺ e tempo de recuperação hematológica também se estende a outros desfechos clínicos, como a duração da hospitalização e a incidência de complicações infecciosas. Pacientes que recebem enxertos mais ricos tendem a ter menor tempo de neutropenia febril, menos dias de antibióticos e menor necessidade de suporte transfusional. Isso não apenas melhora a experiência do paciente, mas também reduz significativamente os custos hospitalares. A otimização da mobilização, portanto, não deve ser vista apenas como uma fase técnica do processo de transplante, mas como um determinante estratégico de desfecho (Gauntner *et al.*, 2022).

A cinética de enxertia e sua relação com a dose de CD34⁺ também deve ser avaliada em longo prazo. Estudos de seguimento mostram que pacientes que receberam enxertos mais ricos mantêm recobrimento hematopoiético mais estável, com menor incidência de citopenias tardias ou recaídas hematológicas. Esse dado é particularmente relevante em populações mais jovens ou candidatas a transplantes de resgate no futuro. Em pacientes com mieloma múltiplo, por exemplo, uma boa mobilização inicial pode garantir a coleta de células suficientes para dois transplantes, otimizando o manejo da doença recidivada (Sever *et al.*, 2025; Portuguese *et al.*, 2024).

A análise conjunta dos dados disponíveis reforça a noção de que a dose de CD34⁺ é um dos principais determinantes da eficiência do transplante, impactando diretamente a cinética da enxertia e os desfechos clínicos. A personalização da mobilização, aliada à coleta otimizada e à seleção adequada de técnicas de aférese, permite não apenas alcançar a dose mínima desejada, mas também garantir um produto celular de alta qualidade. Dessa forma, a compreensão da relação entre dose de CD34⁺ e recuperação hematológica é fundamental para o sucesso terapêutico dos transplantes autólogos (Kushwaha *et al.*, 2022; Gauntner *et al.*, 2022; Steiner *et al.*, 2023).

3.8.2 Impacto da mobilização bem-sucedida na sobrevida global e livre de progressão

A mobilização bem-sucedida de células-tronco hematopoiéticas com G-CSF e a coleta adequada de CD34⁺ têm sido associadas a desfechos clínicos superiores em transplantes autólogos, especialmente em pacientes com mieloma múltiplo e linfomas. Pacientes que conseguem mobilizar eficientemente tendem a receber enxertos com maior conteúdo celular e melhor perfil imunológico, o que resulta em recuperação hematológica mais rápida e menor taxa de complicações infecciosas no período pós-transplante. Além disso, há evidências crescentes de que o sucesso da mobilização se correlaciona diretamente com a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP), particularmente em subgrupos com doenças hematológicas de alto risco (Steiner *et al.*, 2023).

A dose de CD34⁺ coletada está fortemente associada à qualidade do enxerto e, por consequência, aos resultados de longo prazo. Pacientes que mobilizam de forma eficaz, atingindo doses superiores a 4×10^6 CD34⁺/kg, apresentam melhor reconstituição imunológica e menor risco de infecções oportunistas. Esse fator, embora inicialmente relacionado à recuperação hematológica, também tem implicações diretas na taxa de recidiva da doença e na mortalidade relacionada ao tratamento. A maior robustez do enxerto parece contribuir para uma resposta mais efetiva ao microambiente imunológico pós-quimioterapia, o que favorece a erradicação residual da doença (Gauntner *et al.*, 2022).

Em coortes retrospectivas, maus mobilizadores — definidos como pacientes que não atingem o número mínimo de células CD34⁺ com mobilização padrão — apresentaram piores desfechos clínicos mesmo após resgates bem-sucedidos com Plerixafor ou quimiomobilização. Embora essas estratégias permitam atingir a dose mínima necessária para o transplante, os pacientes ainda exibem menor SLP e SG em comparação com aqueles que mobilizam adequadamente desde a primeira tentativa. Esses achados sugerem que a capacidade de mobilização pode ser um marcador indireto da saúde medular e do status biológico da doença (Steiner *et al.*, 2023).

A mobilização inadequada também se associa a maior risco de citopenias prolongadas, necessidade de remobilização e maior tempo de hospitalização, fatores

que impactam negativamente a sobrevida. Pacientes com mieloma múltiplo, observou-se que a falha na mobilização inicial prolongou significativamente o intervalo até o transplante, aumentando a exposição a quimioterapias adicionais e comprometendo o estado geral do paciente. Além disso, a necessidade de novas mobilizações expõe o paciente a riscos adicionais de toxicidade hematológica e complicações infecciosas (Portuguese *et al.*, 2024).

Em contrapartida, pacientes com mobilização eficaz e coleta abundante de CD34⁺ se beneficiam não apenas de enxertia mais rápida, mas também da possibilidade de armazenar células para futuros procedimentos, como um segundo transplante. Essa abordagem tem sido particularmente útil no manejo do mieloma múltiplo recidivado, onde o transplante autólogo de resgate representa uma alternativa viável com impacto positivo na SG. Estudos demonstram que pacientes que realizam segundo transplante com células coletadas na mobilização inicial apresentam sobrevida semelhante àquela observada após o primeiro procedimento, desde que o enxerto tenha qualidade adequada (Sever *et al.*, 2025).

A associação entre mobilização eficiente e melhor SLP é ainda mais evidente em linfomas agressivos. Nesses casos, a mobilização deficiente pode refletir uma medula comprometida pela doença ou por tratamento prévio intensivo, o que impacta a resposta ao transplante. Além disso, há uma maior probabilidade de recidiva precoce nesses pacientes, o que contribui para redução da SLP. Os dados sugerem que a mobilização deve ser considerada um parâmetro prognóstico adicional, sendo útil na estratificação de risco antes do TACTH (Steiner *et al.*, 2023).

No contexto dos transplantes alogênicos, embora o foco seja diferente, a dose de CD34⁺ coletada no doador também se relaciona com a sobrevida do receptor. Pacientes que recebem enxertos com maior número de CD34⁺ apresentam enxertia mais robusta e menor incidência de rejeição primária. Por outro lado, doses muito altas podem estar associadas a maior incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro, exigindo equilíbrio entre quantidade e segurança. Em modelos com ciclofosfamida pós-transplante, observou-se que doses entre 4 e 6 × 10⁶ CD34⁺/kg foram associadas aos melhores resultados de SG, demonstrando que o mesmo princípio se aplica em cenários distintos (Pedraza *et al.*, 2023).

As evidências mais recentes reforçam que a mobilização celular deve ser considerada parte do processo terapêutico, e não apenas uma etapa técnica. A

resposta à mobilização fornece informações indiretas sobre a reserva hematopoiética, o estado inflamatório sistêmico e a toxicidade acumulada por tratamentos prévios, todos esses fatores relevantes para o prognóstico. A falha nesse processo pode indicar não apenas dificuldade operacional, mas também um substrato clínico menos favorável, que compromete os desfechos mesmo com medidas de resgate bem-sucedidas (Gauntner *et al.*, 2022; Portuguese *et al.*, 2024).

As estratégias para contornar a mobilização inadequada têm evoluído, mas ainda não eliminam completamente as diferenças nos desfechos. O uso de Plerixafor, leucoafereze de grande volume ou quimiomobilização podem melhorar o rendimento de células CD34⁺, mas pacientes classificados como maus mobilizadores continuam apresentando menor sobrevida quando comparados aos bons mobilizadores. Essa constatação reforça a necessidade de modelos preditivos para antecipar a falha e intervir precocemente, garantindo que o maior número de pacientes possível alcance mobilizações eficazes e enxertos de alta qualidade (Portuguese *et al.*, 2024; Sever *et al.*, 2025).

Com base nas evidências atuais, recomenda-se que a mobilização bem-sucedida seja considerada um objetivo terapêutico primário no transplante autólogo de células-tronco. A coleta adequada de células CD34⁺ impacta não apenas a cinética da enxertia, mas também os desfechos clínicos de médio e longo prazo. A incorporação de escores preditivos e a personalização das estratégias de mobilização são medidas essenciais para ampliar as taxas de sucesso e melhorar a sobrevida dos pacientes com neoplasias hematológicas (Steiner *et al.*, 2023; Gauntner *et al.*, 2022; Sever *et al.*, 2025).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 PACIENTES

Foram incluídos neste estudo observacional, retrospectivo e não concorrente, pacientes elegíveis para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH), atendidos no Serviço de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), no período compreendido entre outubro de 2018 e junho de 2023. Os dados foram obtidos por meio da análise de prontuários eletrônicos, sem interferência na rotina clínica ou nos desfechos terapêuticos dos pacientes.

- **Critérios de inclusão:** indivíduos com idade entre 16 e 75 anos, submetidos à mobilização com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF/filgrastima) de forma isolada, e com diagnóstico de mieloma múltiplo (MM) ou linfomas (Hodgkin e não Hodgkin), em remissão da doença de base no momento do procedimento.
- **Critérios de exclusão:** pacientes com dados incompletos nos prontuários; submetidos a outras modalidades de transplante de células-tronco hematopoiéticas (alogênico ou haploidêntico); em atividade de doença oncohematológica durante a mobilização; ou que tenham sido mobilizados por quimiomobilização com ou sem G-CSF.

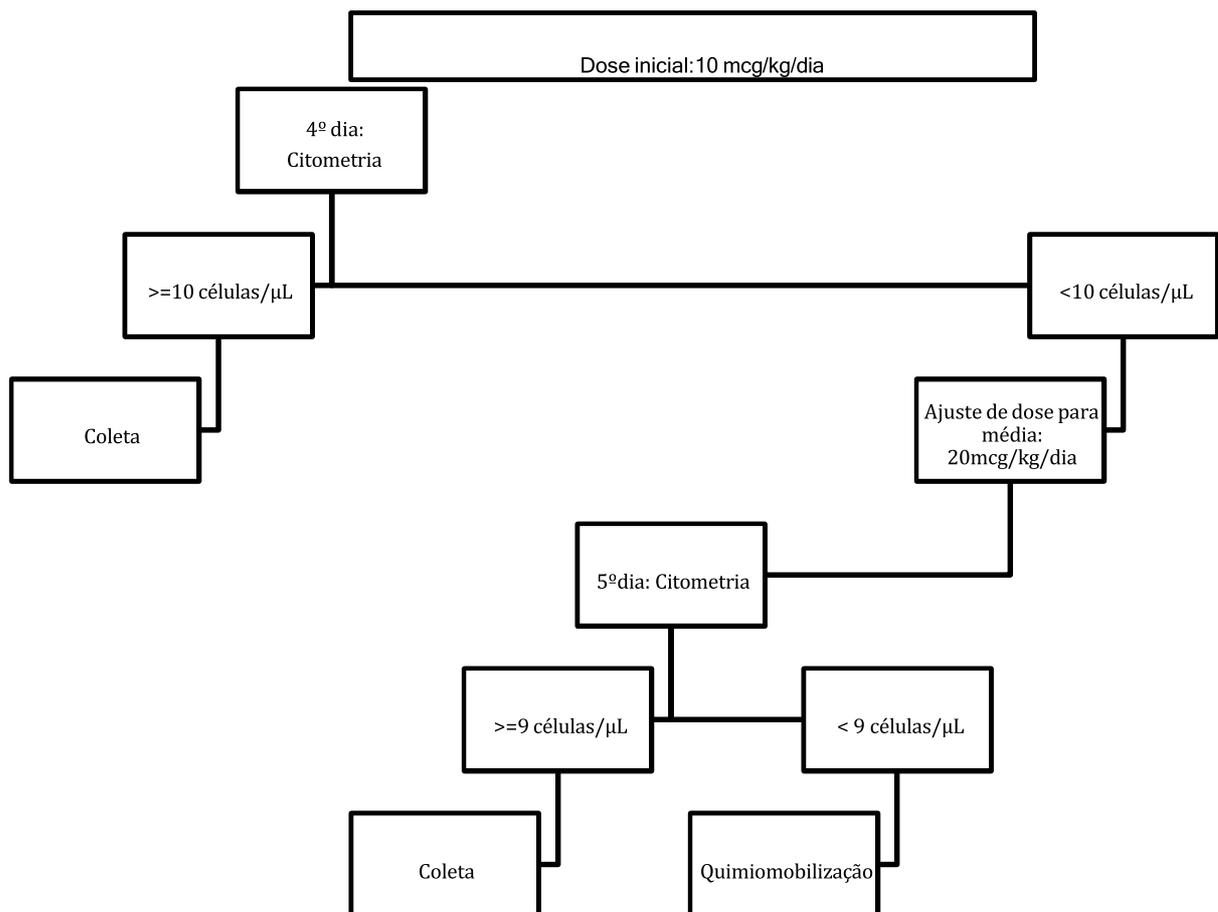
4.2 MÉTODOS

Todos os pacientes incluídos foram submetidos a mobilização com filgrastima (G-CSF), na dose inicial aproximada de 10 mcg/kg/dia, administrada por via subcutânea, dividida em duas aplicações diárias durante quatro dias consecutivos. No quarto dia de mobilização, foi realizada citometria de fluxo para quantificação das células CD34+ no sangue periférico.

Nos casos em que a contagem de CD34+ foi inferior a 10 células/ μ L, a dose de

G-CSF foi aumentada preemptivamente para aproximadamente 20 mcg/kg/dia. Após a elevação da dose, nova citometria de fluxo foi realizada no quinto dia, com o objetivo de avaliar a resposta à intensificação da dose e a viabilidade da coleta por aférese (Figura 2).

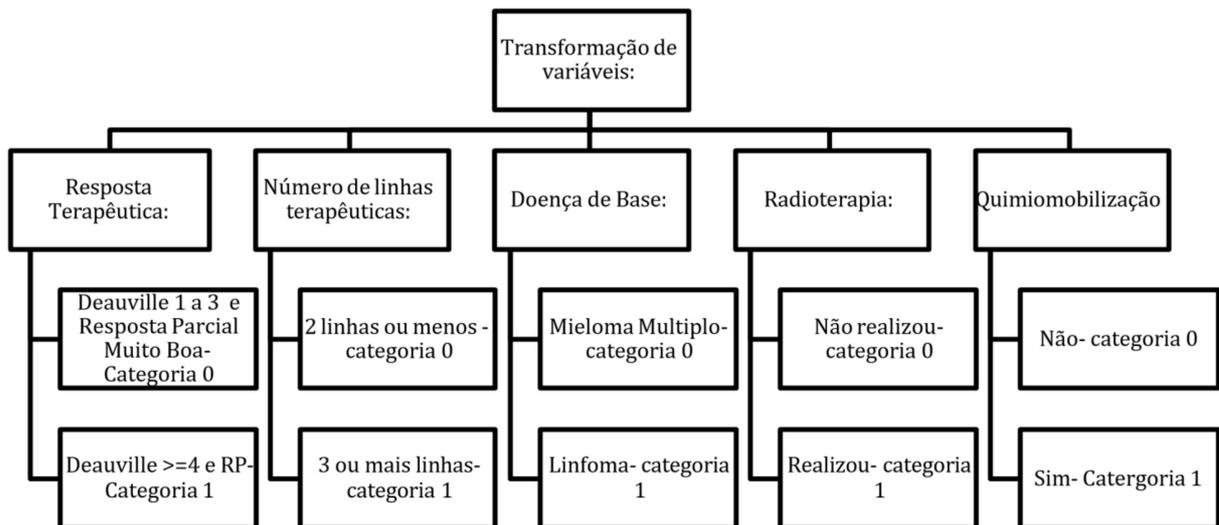
Figura 2 - Modelo conceitual do estudo²



Fonte: Cheson *et al.*, (2014) e Durie *et al.*, (2006)

² As variáveis preditivas incluíram sexo, faixa etária, doença onco-hematológica, número de terapias prévias ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), resposta terapêutica e a dose de G-CSF utilizada na mobilização. A variável de resultado foi a citometria de CPH após a mobilização. Para uma análise estatística mais robusta, as variáveis foram agrupadas. As categorias de resposta terapêutica foram divididas de acordo com Lugano para linfomas e IMWG para MM e divididas como disposto na figura 3.

Figura 3 - Modelo explicativo para transformação de variáveis



Fonte: Cheson *et al.*, (2014) e Durie *et al.*, (2006)

A coleta das CPHs foi realizada por leucoferese, conforme protocolo institucional vigente, sendo considerada adequada a coleta que atingisse, no mínimo, 2×10^6 células CD34+/kg. Foram registradas as variáveis clínicas e laboratoriais relevantes, bem como a resposta hematológica após a mobilização.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi conduzida com o auxílio do software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão atualizada à época da análise. Para a comparação de variáveis paramétricas foi utilizado o teste *t de Student*, enquanto variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste de correlação de *Pearson*.

A análise multivariada foi realizada por meio do modelo de Regressão de Poisson, tanto para a amostra total de pacientes quanto para o subgrupo submetido ao aumento da dose de G-CSF. O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$), com um intervalo de confiança de 95%. O cálculo do tamanho amostral foi realizado com o auxílio de uma calculadora estatística online disponibilizada pelo site

da Universidade de São Paulo (USP)³, assegurando a confiabilidade e a representatividade dos resultados obtidos.

4.4 RISCOS

Este é um estudo classificado como de risco mínimo, uma vez que se baseia exclusivamente na análise de dados secundários provenientes de prontuários eletrônicos. Os riscos identificados estão relacionados à potencial quebra de sigilo e anonimato dos participantes, os quais foram rigorosamente controlados.

Todos os dados foram tratados com confidencialidade, anonimização e segurança, sem identificação nominal dos participantes. Apenas um membro autorizado da equipe de pesquisa teve acesso aos prontuários e realizou a coleta de dados. A identidade dos pacientes foi preservada em todas as etapas da análise, e nenhuma interferência foi realizada sobre o acompanhamento clínico ou qualquer aspecto psicossocial dos indivíduos.

Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos pacientes, impresso em duas vias, sendo uma entregue ao participante e a outra arquivada pela pesquisadora responsável. O estudo seguiu os princípios éticos de proteção aos participantes, assegurando-lhes o direito de recusa e a interrupção da participação a qualquer momento, sem prejuízo de sua assistência.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi conduzida em conformidade com os princípios éticos que regem estudos com seres humanos, de acordo com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (CEP-UFJF), sob o protocolo CAE nº 71613921.0.0000.5147.

A coleta de dados em prontuários foi precedida pela assinatura do Termo de Confidencialidade e Sigilo pelos pesquisadores envolvidos, garantindo a proteção das informações sensíveis contidas nos registros clínicos dos participantes. Não houve,

³ <http://estatistica.bauru.usp.br/calculoamostral/taticproporcao.php>

em nenhuma fase do estudo, contato direto com os pacientes, sendo assegurada a integridade dos dados e a observância das normas de boas práticas em pesquisa.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Foram avaliados 116 pacientes admitidos no Serviço de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), no período compreendido entre outubro de 2018 e maio de 2023. A média de idade da amostra foi de 50 anos, com variação entre 18 e 73 anos. Em relação ao sexo, 60 pacientes (51,7%) eram do sexo masculino e 56 (48,3%) do sexo feminino. Do total, 81 indivíduos (70%) apresentavam diagnóstico de mieloma múltiplo (MM), enquanto 35 (30%) eram portadores de linfomas, sendo 23 (65,7%) com linfoma de Hodgkin (LH) e 12 (34,3%) com linfoma não Hodgkin (LNH), conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Características da amostra total (N = 116)

VARIÁVEL	CATEGORIA / VALOR	n	%
Idade	Mediana	–	54,5
Gênero	Feminino	56	48,27
Doença de base	Mieloma múltiplo (MM)	81	69,83
	Linfoma de Hodgkin (LH)	23	19,82
	Linfoma não Hodgkin (LNH)	12	10,34
Nº de linhas terapêuticas	Duas ou menos	97	83,62
Albumina	Média (g/dL)	–	4,09
Leucócitos	Média (células/ μ L)	–	38.704
Plaquetas	Média (células/ μ L)	–	203.148
Radioterapia	Não submetidos	99	85,34
Resposta terapêutica	Parcial muito boa / Deauville 1 a 3	72	62,06
Dose média de G-CSF no D4	(mcg/kg/dia)	–	11,81

No que se refere ao histórico terapêutico, todos os pacientes diagnosticados com linfomas haviam sido submetidos a pelo menos duas linhas de tratamento antes da indicação do TACTH. Em contrapartida, entre os pacientes com MM, 53 (65,4%) haviam recebido apenas uma linha terapêutica antes da mobilização. Essa diferença

reflete o padrão clínico e o tempo de resposta das patologias de base, bem como o acesso precoce ao transplante nos casos de MM.

No subgrupo de pacientes com LH, os esquemas terapêuticos de primeira linha mais utilizados foram a combinação de Adriamicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina (ABVD), e o esquema AVD (Adriamicina, Vimblastina e Dacarbazina), excluindo a bleomicina. Quando necessária, a terapia de resgate incluiu, em ordem de frequência: Dexametasona, Citarabina e Cisplatina (DHAP) em nove pacientes; Ifosfamida, Carboplatina e Etoposídeo (ICE) em seis pacientes; Gencitabina, Cisplatina e Dexametasona (GDP) em cinco casos; Ifosfamida, Gencitabina, Vinoreubina e Prednisona (IGEV) em dois pacientes; e Etoposídeo, Metilprednisolona, Citarabina e Cisplatina (ESHAP) em um caso. Entre esses, dez pacientes receberam mais de três linhas de tratamento, incluindo o uso de terapias-alvo como Brentuximabe vedotina e/ou imunoterapia com Nivolumabe em seis casos, evidenciando perfil de refratariedade à terapia convencional.

Nos casos de LNH, o esquema de primeira linha mais frequente foi o R-CHOP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona) ou CHOP (quando sem Rituximabe). Como terapias de resgate, foram empregados predominantemente os esquemas DHAP (n=9) e ICE (n=3), evidenciando o padrão terapêutico internacionalmente adotado para linfomas agressivos.

Entre os 81 pacientes com MM, o esquema de indução mais utilizado foi Ciclofosfamida, Talidomida e Dexametasona (CTD), aplicado em 43 pacientes (53,1%). Outros esquemas incluíram Bortezomibe, Ciclofosfamida e Dexametasona (VCD) em 16 pacientes (19,8%) e Bortezomibe, Talidomida e Dexametasona (VTD) em 15 (18,5%). Os demais pacientes foram tratados com esquemas alternativos, como Ciclofosfamida e Dexametasona (CD) ou Talidomida e Dexametasona (TD). Vale destacar que três pacientes com MM já haviam sido submetidos previamente ao TACTH. Ainda, 17 pacientes da amostra total receberam radioterapia como parte do tratamento oncológico; destes, 11 foram submetidos à mobilização com a dose habitual de G-CSF.

No quarto dia de mobilização com filgrastima, observou-se que 27 pacientes (23,3%) apresentaram falha de mobilização, definida pela contagem de CD34+ inferior a 10 células/ μ L. A média de idade desse grupo foi de 52 anos. Houve predomínio de pacientes com MM (n=19; 70,3%), seguido por pacientes com linfomas (n=8; 29,7%), sendo quatro com LH e quatro com LNH (Tabela 2). Entre os pacientes com linfomas

que apresentaram mobilização inadequada, dois com LH haviam recebido Brentuximabe e/ou Nivolumabe como parte do tratamento de resgate. No subgrupo dos pacientes com MM com falha de mobilização, apenas um já havia sido submetido a TACTH anteriormente. Esses dados sugerem possível correlação entre número de linhas terapêuticas, idade e resposta hematológica à mobilização.

Tabela 2 - Características da amostra com ajuste de dose (N = 27)

VARIÁVEL	CATEGORIA / VALOR	n	%
Idade	Mediana	–	53
Gênero	Feminino	16	59,25
Doença de base	Mieloma múltiplo (MM)	18	66,66
	Linfoma de Hodgkin (LH)	4	14,81
	Linfoma não Hodgkin (LNH)	4	14,81
Nº de linhas terapêuticas	Duas ou menos	24	88,89
Albumina	Média (g/dL)	–	3,97
Leucócitos	Média (células/ μ L)	–	32.987
Plaquetas	Média (células/ μ L)	–	178.251
Radioterapia	Não submetidos	21	77,78
Resposta terapêutica	Parcial muito boa / Deauville 1 a 3	17	62,96
Dose média de G-CSF no D4	(mcg/kg/dia)	–	19,98
Total de pacientes		27	100

Curiosamente, entre os 27 pacientes com mobilização inadequada, apenas seis haviam recebido radioterapia, e todos mobilizaram adequadamente após o ajuste da dose, não sendo identificada associação entre radioterapia prévia e falha de mobilização nesse grupo. Após o aumento da dose de G-CSF para aproximadamente 20 mcg/kg/dia, 24 pacientes atingiram a contagem de pelo menos 9 células CD34+/ μ L, critério considerado suficiente para iniciar a coleta por aférese. No entanto, seis desses pacientes não conseguiram mobilizar o número mínimo necessário para realização do TACTH após cinco dias de aférese, sendo encaminhados à quimiomobilização.

Além desses seis casos, outros três pacientes que não atingiram o valor mínimo de CD34+ após o ajuste de dose foram diretamente direcionados à quimiomobilização,

totalizando nove pacientes com falha definitiva no processo de mobilização. Dentre esses, seis eram portadores de MM e três de linfomas (sendo dois com LNH e um com LH), representando uma taxa final de falha de mobilização de 7,8% da amostra total. Esses resultados reforçam a importância da avaliação precoce da resposta à mobilização e da adoção de estratégias terapêuticas individualizadas para garantir o êxito do transplante.

5.2 IMPACTO DOS FATORES NO SUCESSO DA MOBILIZAÇÃO

A análise estatística foi conduzida com o objetivo de identificar possíveis fatores preditivos de sucesso na mobilização de células-tronco hematopoiéticas, considerando tanto as variáveis clínicas quanto laboratoriais dos pacientes incluídos. Inicialmente, foi realizada uma análise univariada. Para as variáveis não paramétricas, utilizou-se o teste de correlação de Pearson, e não foram observadas associações estatisticamente significativas entre as variáveis analisadas e os desfechos de mobilização celular. De maneira semelhante, a avaliação das variáveis paramétricas, por meio do teste t de Student, não evidenciou diferenças significativas entre os grupos, sugerindo ausência de associação isolada entre essas variáveis e o sucesso da mobilização.

No entanto, ao estratificar a amostra e analisar especificamente o subgrupo de pacientes que necessitaram de ajuste de dose do G-CSF — ou seja, aqueles com contagem de CD34+ inferior a 10 células/ μ L no quarto dia de mobilização —, alguns achados relevantes foram observados. A variável “histórico de radioterapia” apresentou associação positiva com o sucesso da mobilização nesse grupo, sugerindo que pacientes previamente irradiados, apesar do risco teórico de comprometimento hematopoiético, obtiveram desempenho satisfatório após o aumento da dose de filgrastima.

Além disso, a concentração sérica de albumina, analisada como variável contínua, demonstrou significância estatística na avaliação paramétrica aplicada ao mesmo subgrupo. Esse achado indica que melhores níveis de albumina, um marcador nutricional e inflamatório, podem estar relacionados a uma medula óssea mais responsiva à mobilização. Ainda assim, ambas as associações perderam significância estatística quando submetidas à análise multivariada, conforme apresentado na

Tabela 3. Isso sugere que, isoladamente, esses fatores podem influenciar, mas não determinam o sucesso da mobilização.

Tabela 3 - Avaliação da mobilização no D4 entre pacientes com sucesso e falha na mobilização

Variável	Mobilização bem-sucedida (n = 89)		Falha na mobilização (n = 27)	
	Valor médio / n (%)	p-valor	Valor médio / n (%)	p-valor
Idade (anos)	49	0,35	52	0,88
Sexo feminino	56 (62,92%)	0,079	16 (59,25%)	0,50
Mieloma múltiplo	63 (70,78%)	0,86	19 (70,37%)	0,70
Linfoma	35 (39,32%)	0,86	8 (29,63%)	0,70
Leucócitos (células/μL)	40.112	0,43	32.987	0,07
Albumina (g/dL)	4,13	0,15	3,97	0,04
Plaquetas (células/μL)	230.862	0,60	178.251	0,23
Radioterapia prévia	11 (12,35%)	0,09	6 (22,22%)	0,12

Na análise multivariada, conduzida por meio do modelo de regressão de Poisson, foram incluídas variáveis relevantes com base na literatura e nas análises prévias: idade, sexo, albumina, histórico de radioterapia, tipo de doença de base e número de linhas terapêuticas. Aplicado ao total da amostra no quarto dia de mobilização (D4), esse modelo não identificou preditores estatisticamente significativos para a contagem de células CD34+. No entanto, foi possível observar tendências que merecem destaque.

Verificou-se que o aumento da idade teve efeito negativo sobre a contagem de células CD34+, o que está em consonância com achados prévios que relacionam o envelhecimento a uma menor reserva hematopoiética e à redução da capacidade proliferativa das células-tronco. Da mesma forma, observou-se que o sexo feminino tendeu a apresentar menor mobilização de células CD34+ em relação ao sexo masculino, embora essa diferença não tenha atingido significância estatística. A análise desse modelo apresentou um coeficiente de determinação (R^2) de 25,2%, conforme demonstrado na Tabela 4, indicando uma baixa proporção da variabilidade explicada pelas variáveis incluídas.

Tabela 4 - Análise multivariada no D4 com 116 pacientes (Regressão de Poisson)

Variável	B	p-valor	IC 95% Inferior	IC 95% Superior
Idade	-0,74	0,15	0,83	1,02
Sexo feminino	-1,73	0,15	0,01	1,89
Doença de base (Mieloma)	1,44	0,34	0,20	86,22
Albumina (g/dL)	0,89	0,29	0,46	12,78
Leucócitos (células/ μ L)	0,00	0,31	1,00	1,00
Plaquetas (células/ μ L)	0,00	0,99	1,00	1,00
Número de linhas terapêuticas (> 2 linhas)	-0,51	0,97	0,06	14,17
Resposta terapêutica (RP / Deauville 4 a 5)	-0,34	0,75	0,08	6,29
Radioterapia (Sim)	-18,11	0,99	0,00	0,00

Coefficiente de Determinação (Nagelkerke R²): 0,252

Ao focar na amostra composta exclusivamente pelos 27 pacientes que necessitaram de ajuste de dose, foi possível observar um comportamento estatístico distinto. A regressão de Poisson aplicada a esse subgrupo demonstrou um coeficiente de determinação elevado ($R^2 = 83,3\%$), sugerindo que o conjunto de variáveis analisadas em conjunto possui forte capacidade explicativa sobre a resposta de citometria após o aumento da dose de G-CSF (Tabela 5). Esse resultado reforça a importância de análises estratificadas em estudos com populações heterogêneas, como no contexto do transplante autólogo, onde fatores como intensidade de tratamentos anteriores, resposta hematológica, status nutricional e doença de base podem influenciar os desfechos de forma complexa e interdependente.

Tabela 5 - Análise multivariada no D5 com 27 pacientes (Regressão de Poisson)

Variável	B	p-valor	IC 95% Inferior	IC 95% Superior
Idade	-0,10	0,65	0,58	1,41
Sexo feminino	3,47	0,28	0,58	17.959
Doença de base (Mieloma)	6,84	0,27	0,005	–
Albumina (g/dL)	7,24	0,17	0,04	–
Leucócitos (células/ μ L)	0,00	0,43	0,99	1,00
Plaquetas (células/ μ L)	0,00	0,61	1,00	1,00

Número de linhas terapêuticas (> 2 linhas)	21,27	0,00	0,00	0,00
Resposta terapêutica (RP / Deauville 4 a 5)	3,46	0,28	0,05	19.037
Variável	B	p-valor	IC 95% Inferior	IC 95% Superior
Radioterapia (Sim)	- 36,31	0,00	0,00	-

Coefficiente de Determinação (Nagelkerke R²): 0,833

Embora não tenham sido identificados preditores independentes com significância estatística robusta, a análise global sugere que o sucesso da mobilização é multifatorial, e que variáveis como idade, sexo, albumina e histórico de tratamento podem exercer influência relevante, especialmente quando consideradas de forma combinada. A ausência de significância em algumas variáveis pode ser atribuída ao tamanho amostral reduzido em subgrupos, o que limita o poder estatístico da análise e reforça a necessidade de estudos com amostras maiores para validar tais associações.

5.3 AUMENTO PRÉ-EMPTIVO DE FILGRASTIMA BASEADO NA DOSAGEM DO CD34⁺ NO 4º DIA

Como estratégia para contornar a falha de mobilização observada no quarto dia, foi realizado o aumento pré-emptivo da dose de filgrastima (G-CSF) para aproximadamente 20 mcg/kg/dia em 27 pacientes, o que corresponde a 24% da amostra total. Esta conduta foi adotada nos casos em que a contagem de células CD34⁺ no sangue periférico foi inferior a 10 células/ μ L, conforme estabelecido no protocolo do serviço.

A dose média inicial de filgrastima administrada durante a mobilização, considerando os 116 pacientes incluídos no estudo, foi de 11,81 mcg/kg/dia. Ao analisar separadamente os pacientes com mobilização bem-sucedida (n = 89), a média da dose inicial foi ligeiramente superior, alcançando 11,94 mcg/kg/dia, enquanto no grupo que necessitou de ajuste de dose (n = 27), a média foi de 11,35 mcg/kg/dia. No entanto, essa diferença não apresentou significância estatística, indicando que a variação da dose inicial não foi determinante para o sucesso da mobilização nos dois grupos.

Após o aumento da dose, os 27 pacientes passaram a receber uma média de 19,98 mcg/kg/dia de filgrastima. Especificamente entre os 24 pacientes que atingiram

uma contagem igual ou superior a 9 células CD34⁺/μL no quinto dia, a dose média ajustada foi de 20,16 mcg/kg/dia. Já entre os três pacientes que, mesmo após o aumento da dose, não atingiram o valor mínimo exigido para iniciar a coleta (citometria < 9 CD34⁺/μL), a dose média utilizada foi de 18,38 mcg/kg/dia, demonstrando que, embora o aumento da dose tenha sido implementado de forma homogênea, não foi suficiente para garantir resposta satisfatória em todos os casos.

Em relação à resposta biológica ao aumento da dose, a contagem média de células CD34⁺ no quinto dia de mobilização foi de 13,7 células/μL. Quando analisados os subgrupos, os pacientes que conseguiram iniciar a coleta apresentaram uma média de 14,58 células CD34⁺/μL, enquanto aqueles que não atingiram o mínimo necessário tiveram uma média significativamente inferior, de 6,66 células/μL. Esses dados evidenciam a heterogeneidade da resposta à filgrastima mesmo após o ajuste de dose, sugerindo que outros fatores clínicos ou hematológicos podem estar envolvidos na capacidade de mobilização.

A partir dos resultados observados, foi possível estimar uma taxa de sucesso de 68% entre os pacientes com mieloma múltiplo (MM) e de 62,5% entre os pacientes com linfoma submetidos ao aumento pré-emptivo da dose de G-CSF. Esses números refletem a efetividade parcial da estratégia adotada, com desempenho satisfatório em mais da metade dos casos com risco inicial de falha.

Dos 27 pacientes submetidos ao ajuste de dose, apenas três apresentaram contagem de CD34⁺ inferior a 9 células/μL no quinto dia, permanecendo, portanto, inaptos para início da coleta. Além disso, seis pacientes, embora tenham demonstrado aumento na contagem de CD34⁺ em comparação com o quarto dia, não apresentaram rendimento celular suficiente durante a aférese para que o transplante autólogo fosse viável. Esses pacientes foram, portanto, encaminhados para estratégias de resgate com quimiomobilização.

Dessa forma, ao final do processo de mobilização, nove pacientes (33,3% dos 27 com ajuste de dose) foram classificados como falha definitiva de mobilização, o que reforça a importância do monitoramento precoce da resposta hematológica, especialmente no contexto de pacientes com fatores de risco clínico ou histórico de tratamentos intensivos. Esses dados também destacam a necessidade de estratégias complementares, como o uso de Plerixafor, quando disponível, para melhorar os

resultados em pacientes com resposta insatisfatória ao G-CSF isolado, mesmo em doses elevadas.

6. DISCUSSÃO

Os resultados derivados da presente análise sobre o uso do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) na mobilização de células-tronco hematopoiéticas em pacientes submetidos ao transplante autólogo (TACTH) oferecem contribuições relevantes para a compreensão de estratégias eficazes em contextos clínicos com recursos limitados. A implementação do aumento pré-emptivo da dose de filgrastima, guiada pela contagem de CD34⁺ no sangue periférico no quarto dia de mobilização (D4), demonstrou ser uma abordagem funcional, com taxa de sucesso superior a 60% entre os pacientes inicialmente classificados como não respondedores, cumprindo assim o objetivo principal do estudo.

No total, 27 pacientes apresentaram contagem de CD34⁺ inferior ao valor de corte estabelecido (<10 células/ μ L) no D4, sendo, portanto, submetidos ao ajuste da dose de filgrastima. Após o aumento, 24 desses pacientes atingiram valores citométricos compatíveis com a coleta (>9 CD34⁺/ μ L), o que representa uma taxa de resposta de 88,8% ao ajuste pré-emptivo. Essa estratégia de intervenção precoce evitou a necessidade de quimiomobilização imediata, procedimento mais custoso, tóxico e, muitas vezes, inacessível em serviços públicos (Pusic *et al.*, 2008; Duong *et al.*, 2014).

Na análise dos preditores clínicos de sucesso na mobilização, observou-se uma média de albumina basal superior nos pacientes que mobilizaram adequadamente em comparação com aqueles que não responderam à dose padrão. A albumina, amplamente reconhecida como marcador do estado nutricional e inflamatório, apresentou significância estatística após o ajuste de dose ($p = 0,04$), indicando sua possível influência positiva na resposta à filgrastima. Lanza *et al.* (2014), em estudo semelhante, destacaram a contagem de plaquetas como o preditor mais robusto de sucesso em pacientes previamente classificados como mal mobilizadores. Embora não tenhamos alcançado significância estatística para as contagens plaquetária e leucocitária em nossa amostra, os valores médios também foram superiores nos indivíduos que obtiveram mobilização satisfatória.

Variáveis classicamente relacionadas à falha de mobilização, como número de linhas de tratamento prévias, resposta terapêutica subótima e exposição à radioterapia, não demonstraram significância estatística no presente estudo. No entanto, a literatura permanece consistente em apontar esses fatores como relevantes (Lanza *et al.*, 2014; Arora *et al.*, 2019; Wei e Wei, 2023). A divergência pode ser atribuída ao número reduzido de pacientes no subgrupo que recebeu ajuste de dose ($n = 27$), fator que limita o poder estatístico das análises.

Apesar da ausência de significância estatística em alguns parâmetros, o modelo de regressão de Poisson aplicado ao grupo com necessidade de ajuste de dose demonstrou um coeficiente de determinação (R^2) de 83,3%, evidenciando que as variáveis consideradas em conjunto apresentam forte capacidade explicativa da variação na contagem de $CD34^+$ após a intervenção. Esse dado reforça a viabilidade da estratégia baseada em citometria no D4 para orientar ajustes de conduta. No modelo aplicado ao total da amostra, o R^2 foi de 25,2%, indicando que, sem estratificação, a capacidade preditiva das variáveis se dilui.

Quando comparamos nossas taxas de sucesso com dados da literatura, a coerência é notável. Dos 116 pacientes mobilizados com filgrastima, 89 (76,7%) mobilizaram adequadamente com a dose padrão (média de 11,81 mcg/kg/dia), valor compatível com os relatos de falha de 5% a 40% descritos por Arora *et al.* (2019). Após o ajuste da dose para 20 mcg/kg/dia, os pacientes com mieloma múltiplo apresentaram taxa de sucesso de 68%, e os com linfomas, 62,5%. Tais resultados superam os índices reportados por Sinha *et al.* (2011), que observaram taxas de 48% e 37%, respectivamente, nos mesmos grupos diagnósticos.

O estudo de Pusic *et al.* (2008), que avaliou estratégias de remobilização em pacientes refratários, relatou falha em 81,6% dos casos com G-CSF isolado e 73,5% com ciclofosfamida e G-CSF, demonstrando o alto custo biológico e clínico da remobilização. Nessa perspectiva, a intervenção precoce baseada na citometria do D4, como adotado neste trabalho, apresenta-se como uma estratégia não apenas eficaz, mas potencialmente superior à remobilização tardia, sobretudo em ambientes com restrições logísticas e ausência de Plerixafor.

O trabalho de Chen *et al.* (2021) corrobora a efetividade do ajuste de dose ao demonstrar que pacientes submetidos à intensificação da dose de G-CSF apresentaram um rendimento até quatro vezes maior de $CD34^+$ em comparação com

a dose padrão. Essas evidências sustentam a justificativa fisiológica para a estratégia adotada, visto que o G-CSF atua promovendo a liberação das células progenitoras da medula óssea para o sangue periférico, regulando a expressão de moléculas de adesão e quimiocinas como CXCR4/SDF-1, cuja interrupção favorece a mobilização (Cottler-Fox *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2021; Bittrich *et al.*, 2023).

A citometria de fluxo como ferramenta preemptiva é reconhecida como um dos métodos mais sensíveis para a previsão da resposta à mobilização. Estudos como os de Whey (2023) e To, Levesque e Herbert. (2011) defendem a contagem de CD34⁺ como o principal marcador para iniciar a aférese, sendo também útil para direcionar estratégias de intensificação farmacológica. Essa abordagem é consistente com diretrizes internacionais de mobilização celular, incluindo as recomendações da *American Society for Blood and Marrow Transplantation* (2014).

Apesar das vantagens metodológicas, é importante mencionar que o presente estudo não adotou uma estratificação prévia dos pacientes, o que limita comparações diretas com estudos que utilizaram critérios como os propostos por To, Levesque e Herbert. (2011), Lanza *et al.* (2014) e Bittrich *et al.* (2023), os quais classificaram os pacientes como bons ou maus mobilizadores com base em modelos prospectivos. A ausência de categorização em nosso estudo decorre de seu delineamento retrospectivo, no qual a decisão clínica foi orientada exclusivamente pelos resultados de CD34⁺ no D4.

Ainda assim, os achados são compatíveis com o que foi descrito por Bittrich *et al.* (2023) no estudo OPTIMOB, em que um subgrupo de pacientes considerados maus mobilizadores, mesmo sem o uso de Plerixafor, obteve sucesso na mobilização. Esse resultado ressalta a heterogeneidade da resposta biológica à filgrastima e reforça a necessidade de abordagens individualizadas. A conclusão dos autores é que nem todo paciente categorizado como mal mobilizador se beneficiará automaticamente de terapias de resgate, especialmente quando intervenções precoces são adotadas com base em biomarcadores confiáveis.

Em contrapartida, nosso estudo enfrentou limitações importantes, como o número restrito de pacientes no subgrupo com necessidade de ajuste de dose, o que impacta negativamente o poder estatístico de algumas comparações. A ausência de aleatorização e o caráter retrospectivo também limitam a capacidade de estabelecer relações causais definitivas. Além disso, não foi possível aplicar modelos de risco

como os preconizados pela GITMO (*Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo*), que recomendam classificação de risco prospectiva baseada em múltiplos fatores clínicos, terapêuticos e laboratoriais (Piccirillo *et al.*, 2012).

Ainda assim, a taxa global de falha ao final do processo de mobilização foi de apenas 7,8%, o que representa um excelente desempenho em comparação com estudos que relatam índices de 10% a 20% mesmo com uso de Plerixafor (Giralt *et al.*, 2014; Duong *et al.*, 2014). Desses pacientes, seis apresentavam MM e três tinham linfomas (dois com LNH e um com LH), reforçando o padrão já conhecido de maior dificuldade na mobilização em doenças linfoproliferativas, especialmente após múltiplas linhas terapêuticas.

A literatura atual também tem explorado o impacto da qualidade do enxerto na cinética de recuperação hematológica e na sobrevida global. Estudos demonstram que a quantidade de CD34⁺/CD33⁻ coletadas influencia diretamente na pega medular, especialmente na recuperação plaquetária (Millar *et al.*, 1998; Karakulak *et al.*, 2020). Assim, o uso racional de estratégias de mobilização que maximizem o rendimento celular, como o ajuste pré-emptivo da dose, pode ter implicações clínicas que ultrapassam a simples viabilidade do transplante, influenciando também no tempo de hospitalização, nas taxas de complicações infecciosas e nos custos do sistema de saúde.

Outro aspecto relevante é o papel da albumina como marcador de prognóstico na mobilização. Em nosso estudo, seu valor preditivo atingiu significância estatística no subgrupo com ajuste de dose. Como apontado por estudos anteriores, incluindo o de Chen *et al.* (2021), a integridade do microambiente medular é influenciada por fatores inflamatórios e nutricionais, sendo a hipoalbuminemia uma possível expressão de disfunção sistêmica que compromete a hematopoese.

Em síntese, este estudo reforça a relevância da citometria no D4 como estratégia de monitoramento e intervenção precoce, capaz de direcionar condutas terapêuticas individualizadas e eficazes. Os resultados obtidos corroboram a literatura e evidenciam que o aumento pré-emptivo da dose de G-CSF pode reduzir as taxas de falha, otimizar os recursos disponíveis e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes, especialmente em contextos onde o Plerixafor não está disponível.

A adoção de estratégias personalizadas baseadas em dados objetivos como a contagem de CD34⁺ permite maior eficiência na mobilização hematopoiética,

diminuindo a dependência de recursos onerosos e promovendo a equidade no acesso ao TACTH. A presente pesquisa contribui de forma relevante para o corpo de evidências existente e sugere que futuros estudos, preferencialmente prospectivos e com amostras ampliadas, estratificação prévia dos pacientes e análise multicêntrica, são necessários para consolidar essa abordagem como padrão terapêutico em serviços de transplante.

7. CONCLUSÃO

Os achados deste estudo demonstram que o ajuste pré-emptivo da dose de filgrastima, guiado pela citometria de fluxo realizada no quarto dia de mobilização, constitui uma estratégia eficaz para aumentar a taxa de sucesso na coleta de célulastronco hematopoiéticas em pacientes submetidos ao transplante autólogo (TACTH). Em um contexto clínico marcado por restrições orçamentárias e indisponibilidade de agentes como o Plerixafor, essa abordagem se mostrou viável, segura e de baixo custo, especialmente em serviços públicos de saúde.

A intervenção precoce permitiu uma taxa de sucesso superior a 60% entre os pacientes inicialmente classificados como não respondedores à dose padrão de GCSF. O modelo multivariado aplicado no subgrupo de pacientes com falha inicial de mobilização revelou forte poder explicativo ($R^2 = 83,3\%$), indicando que variáveis clínicas, quando analisadas em conjunto, podem orientar condutas terapêuticas com alto grau de eficácia. A albumina sérica basal apresentou-se como um possível marcador preditivo positivo de resposta à mobilização, evidenciando a importância do estado nutricional na dinâmica hematopoiética.

Embora o número reduzido de pacientes com ajuste de dose e o desenho retrospectivo do estudo tenham representado limitações, os resultados obtidos reforçam a viabilidade e a relevância da utilização da contagem de CD34⁺ como ferramenta de decisão clínica no manejo da mobilização celular. A taxa global de falha ao final do processo foi inferior à média encontrada na literatura, o que consolida a validade da abordagem proposta.

Dessa forma, este estudo contribui de maneira significativa para o aprimoramento das práticas clínicas relacionadas ao TACTH, oferecendo uma alternativa técnica aplicável em serviços que não dispõem de terapias de resgate avançadas. Recomenda-se que investigações futuras adotem delineamento

prospectivo, estratificação prévia dos pacientes e amostras ampliadas, a fim de validar os achados aqui apresentados e consolidar o ajuste pré-emptivo da dose como parte integrante dos protocolos de mobilização hematopoiética.

REFERÊNCIAS

ALLEN, E. S.; CONRY-CANTILENA, C. Mobilization and collection of cells in the hematologic compartment for cellular therapies: Stem cell collection with G-CSF/Plerixafor, collecting lymphocytes/monocytes. In: **Seminars in Hematology**, p. 248-256, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0037196319300654>. Acesso em: 13 março 2025.

ALNASSER, S. M. et al. Autologous stem cell transplant in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, and AL amyloidosis. **Cells**, v. 12, n. 24, p. 2855, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/24/2855>. Acesso em: 14 março 2025.

BALASSA, K.; DANBY, R.; ROCHA, V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 80, n. 1, p. 3339, 2019. Disponível em: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/pdf/10.12968/hmed.2019.80.1.33>. Acesso em: 1 janeiro 2025.

BAZINET, A.; POPRADI, G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. **Current Oncology**, v. 26, n. 3, p. 187, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6588058/pdf/conc-26-187.pdf>. Acesso em: 6 fevereiro 2025.

BILGIN, Y. M. Use of Plerixafor for stem cell mobilization in the setting of autologous and allogeneic stem cell transplantations: an update. **Journal of Blood Medicine**, p. 403-412, 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.2147/jbm.s307520>. Acesso em: 12 janeiro 2025.

BITTRICH, M. et al. A German-wide systematic study on mobilization and collection of hematopoietic stem cells in poor mobilizer patients with multiple myeloma prior to autologous stem cell transplantation. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 50, n. 6, p. 475-490, 2023. Disponível em: <https://karger.com/tmh/article/doi/10.1159/000531935>. Acesso em: 4 janeiro 2025.

BOGUCKA-FEDORCZUK, A. et al. Higher efficacy of intermediate dose cytarabine + G-CSF compared to cyclophosphamide + G-CSF in hematopoietic stem cell

mobilization in patients with multiple myeloma. **Journal of Clinical Apheresis**, v. 35, n. 4, p. 246-254, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jca.21784>. Acesso em: 13 março 2025.

CHEN, J. et al. Getting blood out of a stone: Identification and management of patients with poor hematopoietic cell mobilization. **Blood Reviews**, v. 47, p. 100771, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9361219/pdf/nihms1826101.pdf>. Acesso em: 20 março 2025.

CHESON, B. D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 27, p. 3059-3067, 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4979083/pdf/zlj3059.pdf>. Acesso em: 24 março 2025.

COTTLER-FOX, M. H. et al. Stem cell mobilization. **ASH Education Program Book**, v. 2003, n. 1, p. 419-437, 2003. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Michele-Cottler-Fox/publication/8994165_Stem_Cell_Mobilization/links/568d0bc608aeecf87b2093a0/Stem-Cell-Mobilization.pdf. Acesso em: 23 março 2025.

DUONG, H. K. et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 20, n. 9, p. 1262-1273, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879114002882>. Acesso em: 6 março 2025.

DURIE, B. G. M. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. **Leukemia**, v. 20, n. 9, p. 1467-1473, 2006. Disponível em: <https://avesis.ankara.edu.tr/yayin/e1a9919e-d744-49cc-99413103e05a5b45/international-uniform-response-criteria-for-multiplemyeloma/document.pdf>. Acesso em: 15 março 2025.

GAUNTNER, T. D. et al. Association of CD34 cell dose with 5-year overall survival after peripheral blood allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with hematologic malignancies. **Transplantation and Cellular Therapy**, v. 28, n. 2, p. 8895, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666636721013658>. Acesso em: 18 janeiro 2025.

GIRALT, S. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 20, n. 3, p. 295-308, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879113004618>. Acesso em: 7 janeiro 2025.

HE, X. et al. Predictive factors for peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma in the era of novel therapies: A single-center experience. **Cancer Medicine**, v. 13, n. 11, p. e7356, 2024. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?output=instlink&q=info:ou3Uml1zlcJ:scholar.google.com/>. Acesso em: 27 fevereiro 2025.

HSU, T.-L. et al. Risk factors and outcomes of stem cell mobilization failure in multiple myeloma patients. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 50, n. 1, p. 39-50, 2023. Disponível em: <https://karger.com/tmh/articlepdf/50/1/39/3961752/000525565.pdf>. Acesso em: 14 março 2025.

JANTUNEN, E.; FRUEHAUF, S. Importance of blood graft characteristics in autoSCT: implications for optimizing mobilization regimens. **Bone Marrow Transplantation**, v. 46, n. 5, p. 627-635, 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/bmt2010320>. Acesso em: 10 fevereiro 2025.

JANTUNEN, E. et al. Estratégias de mobilização em pacientes com mieloma destinados ao transplante autólogo de células hematopoiéticas. **Medicina Transfusional e Hemoterapia**, v. 50, n. 5, p. 438-447, 2023. Disponível em: <https://karger.com/tmh/article/50/5/438/861792>. Acesso em: 1 fevereiro 2025.

KARAKULAK, E. A. et al. CD34+ hematopoietic progenitor cell dose as a predictor of engraftment and survival in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, n. 8, p. 1851-1856, 2020. Disponível em: <https://journals.tubitak.gov.tr/cgi/viewcontent.cgi?article=1427&context=medical>. Acesso em: 24 fevereiro 2025.

KRUIJF, E.-J. F. M. DE; FIBBE, W. E.; VAN PEL, M. Cytokine-induced hematopoietic stem and progenitor cell mobilization: unraveling interactions between stem cells and their niche. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1466, n. 1, p. 24-38, 2020. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/nyas.14059>. Acesso em: 25 março 2025.

KUSHWAHA, N. et al. Association of CD34 positive cell dose with engraftment kinetics in autologous peripheral blood stem cell transplant patients of multiple myeloma. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 78, n. 3, p. 296-301, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9287645/pdf/main.pdf>. Acesso em: 10 março 2025.

LANZA, F. et al. Factors affecting successful mobilization with Plerixafor: an Italian prospective survey in 215 patients with multiple myeloma and lymphoma. **Transfusion**, v. 54, n. 2, p. 331-339, 2014. Disponível em: <https://sfera.unife.it/bitstream/11392/2416436/1/Transfusion%20MOZOBIL%202013.pdf>. Acesso em: 13 março 2025.

LIESVELD, J. L.; SHARMA, N.; ALJITAWI, O. S. Stem cell homing: From physiology to therapeutics. **Stem Cells**, v. 38, n. 10, p. 1241-1253, 2020. Disponível em:

<https://scholar.google.com.br/scholar?output=instlink&q=info:EOZwraKc3NkJ:scholar.google.com>. Acesso em: 20 março 2025.

LIN, Y. et al. A comparison of four leukapheresis methods to harvest an optimal dose of CD34+ cells: A single center experience. **European Journal of Haematology**, v. 109, n. 6, p. 711-718, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejh.13856>. Acesso em: 17 fevereiro 2025.

MAJADO, M. J. et al. Large-volume-apheresis facilitates autologous transplantation of hematopoietic progenitors in poor mobilizer patients. **Journal of Clinical Apheresis**, v. 24, n. 1, p. 12-17, 2009. Disponível em: <https://www.academia.edu/download/53942697/jca.2019120170722-255316pwzk6.pdf>. Acesso em: 12 janeiro 2025.

MILLAR, B. C. et al. The importance of CD34+/CD33- cells in platelet engraftment after intensive therapy for cancer patients given peripheral blood stem cell rescue. **Bone Marrow Transplantation**, v. 22, n. 5, p. 469-475, 1998. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Daniel-Catovsky/publication/13553042>. Acesso em: 6 fevereiro 2025.

MINA, R. et al. A prospective, multicenter study on hematopoietic stem-cell mobilization with cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor and 'on-demand' Plerixafor in multiple myeloma patients treated with novel agents. **Haematologica**, v. 109, n. 5, p. 1525, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11063849/pdf/1091525.pdf>. Acesso em: 3 março 2025.

MIYAZAKI, K.; SUZUKI, K. Poor mobilizer and its countermeasures. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 57, n. 5, p. 623-627, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050218303562>. Acesso em: 10 janeiro 2025.

MOHTY, M. et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 49, n. 7, p. 865-872, 2014. Disponível em: <https://sfera.unife.it/bitstream/11392/2416364/1/EBMT%20CONSENSUS%20MOHTI%202014%20mobilisation.pdf>. Acesso em: 12 fevereiro 2025.

MOHTY, M.; HO, A. D. In and out of the niche: perspectives in mobilization of hematopoietic stem cells. **Experimental Hematology**, v. 39, n. 7, p. 723-729, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301472X11002268>. Acesso em: 5 fevereiro 2025.

OLIVIERI, A.; SARACENI, F.; DE LUCA, A. Focus on: Prognostic scores to predict stem cell mobilization. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 63, n. 3, 2024. Disponível em: [https://www.trasci.com/article/S1473-0502\(24\)00103-4/abstract](https://www.trasci.com/article/S1473-0502(24)00103-4/abstract). Acesso em: 14 março 2025.

PAWLYN, C. et al. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit, older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial.

Haematologica, v. 107, n. 1, p. 231, 2020. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8719065/pdf/107231.pdf>. Acesso em: 2 fevereiro 2025.

PEDRAZA, A. et al. Effect of CD34+ cell dose on the outcomes of allogeneic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. **Transplantation and Cellular Therapy**, v. 29, n. 3, p. 181.e1-181.e10, 2023. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666636722018310>. Acesso em: 14 março 2025.

PICCIRILLO, N. et al. Poor mobilizer: a retrospective study on proven and predicted incidence according to GITMO criteria. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 47, n. 2, p. 217-221, 2012. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050212001516>. Acesso em: 1 fevereiro 2025.

PORTUGUESE, A. J. et al. Optimizing Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: The Impact of Intensive Chemomobilization. **Transplantation and Cellular Therapy**, v. 30, n. 8, p. 774.e1-774.e12, 2024. Disponível em:

[https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367\(24\)00413-5/pdf](https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367(24)00413-5/pdf). Acesso em: 18 março 2025.

PRISCIANDARO, M. et al. Stem cells collection and mobilization in adult autologous/allogeneic transplantation: critical points and future challenges. **Cells**, v. 13, n. 7, p. 586, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/20734409/13/7/586/pdf>. Acesso em: 25 março 2025.

PUSIC, I. et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 14, n. 9, p. 1045-1056, 2008. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879108002905>. Acesso em: 25 fevereiro 2025.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 97, n. 8, p. 1086-1107, 2022. Disponível em:

<https://scholar.google.com.br/scholar?output=instlink&q=info:YFML4Wdh2x4J:scholar.google.com>. Acesso em: 19 fevereiro 2025.

SARICI, A. et al. Filgrastim alone versus cyclophosphamide and filgrastim for mobilization in multiple myeloma patients. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 60, n. 4, p. 103159, 2021. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050221001257>. Acesso em: 24 março 2025.

SEVER, M. et al. Satisfactory outcomes following a second autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in poor stem cell mobilizers: A retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. **Bone**

Marrow Transplantation, v. 60, n. 2, p. 211-219, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41409-024-02460-7>. Acesso em: 25 fevereiro 2025.

SIMIONE, A. J. et al. Current use and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: Brazilian summary slides-2023. **Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy**, v. 4, n. 2, p. 200-200, 2023. Disponível em: <https://www.jbmtct.com.br/seer/index.php/jbmtct/article/download/200/140>. Acesso em: 2 janeiro 2025.

SINHA, S. et al. Predicting peripheral blood stem cell harvest failure using circulating CD34 levels: developing target-based cut-points for early intervention. **Bone Marrow Transplantation**, v. 46, n. 7, p. 943, 2010. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3021104/pdf/nihms234110.pdf>. Acesso em: 21 janeiro 2025.

STEINER, N. et al. Poor mobilizers in lymphoma but not myeloma patients had significantly poorer progression-free survival after autologous stem cell transplantation: results of a large retrospective, single-center observational study. **Cancers**, v. 15, n. 3, p. 608, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/20726694/15/3/608/pdf>. Acesso em: 7 março 2025.

TO, L. B.; LEVESQUE, J.-P.; HERBERT, K. E. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. **Blood**, v. 118, n. 17, p. 4530-4540, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120409632>. Acesso em: 21 janeiro 2025.

TURUNEN, A. S. et al. CD34+ cell mobilization, autograft cellular composition and outcome in mantle cell lymphoma patients. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 50, n. 5, p. 428-437, 2023. Disponível em: <https://karger.com/tmh/article/50/5/428/861382>. Acesso em: 7 janeiro 2025.

VAIDHYANATHAN, L.; EASOW, J. M. Hematopoietic Stem Cell Collection Techniques. **Contemporary Bone Marrow Transplantation**, p. 465-481, 2021. Disponível em: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-030-363581_14.pdf. Acesso em: 6 janeiro 2025.

VOSE, J. M. et al. Advances in mobilization for the optimization of autologous stem cell transplantation. **Leukemia & Lymphoma**, v. 50, n. 9, p. 1412-1421, 2009. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428190903096701>. Acesso em: 9 fevereiro 2025.

WANG, T.-F. et al. Platelet-derived circulating soluble P-selectin is sufficient to induce hematopoietic stem cell mobilization. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 14, n. 1, p. 300, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s13287-023-03527-w.pdf>. Acesso em: 4 janeiro 2025.

WEAVER, C. H. et al. Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells:

randomized evaluations of different doses of filgrastim. **British Journal of Haematology**, v. 100, n. 2, p. 338-347, 1998. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2141.1998.00573.x>. Acesso em: 3 fevereiro 2025.

WEI, X.; WEI, Y. Stem cell mobilization in multiple myeloma: challenges, strategies, and current developments. **Annals of Hematology**, v. 102, n. 5, p. 995-1009, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00277-023-051700.pdf>. Acesso em: 3 janeiro 2025.

YANG, X. et al. Eficácia e segurança do Plerixafor na mobilização de células-tronco hematopoéticas para transplante autólogo em pacientes com linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo: uma revisão sistemática e meta-análise. **Medicina Experimental e Terapêutica**, v. 18, n. 2, p. 1141-1148, 2019. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7691/download>. Acesso em: 26 fevereiro 2025.

ZENG, X. et al. Constructing a Machine Learning-Based Rating Model to Predict the Outcome of GCSF Mobilization of Hematopoietic Stem Cells in Peripheral Blood. **Blood**, v. 142, p. 4890, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497123114911>. Acesso em: 12 fevereiro 2025.