



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

Transplante de células tronco hematopoéticas
de doador parcialmente compatível
(haploidêntico) utilizando-se regime de
condicionamento não mieloablativo

Versão eletrônica atualizada em
Novembro - 2008

Transplante de células tronco hematopoéticas de doador parcialmente compatível (haploidêntico) utilizando-se regime de condicionamento não mieloablativo

I. Este protocolo envolve: QUIMIOTERAPIA NÃO MIELOABLATIVA COM RESGATE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS DE DOADOR APARENTADO HAPLOIDÊNTICO

II. Tempo de permanência hospitalar previsto: 25 DIAS NA UNIDADE DE TMO, 6º. ANDAR, PRÉDIO NOVO

III. Introdução

O objetivo deste tratamento é oferecer tratamento com transplante de medula óssea a pacientes com doenças hematológicas malignas, que não disponham de doador HLA-idêntico (aparentado ou não aparentado) ou unidades de cordão umbilical. Para tanto, utiliza-se como fonte alternativa de células tronco hematopoéticas, doador HLA-haploidêntico. Associadamente, emprega-se protocolo de regime de condicionamento não mieloablativo para inclusão de pacientes sem condições de receberem quimioterapia em altas doses (mieloablativo).

Atualmente dispomos de dados suficientes na literatura que corroboram com o uso de fontes haploidênticas de células tronco hematopoéticas para diversas doenças hematológicas.

IV. Critérios de Inclusão

1. Pacientes com patologias hematológicas malignas refratárias ou recaídas ou falha de enxertia pós TMO não aparentado, sem unidade de cordão umbilical ou novo doador HLA-idêntico disponível
2. Impossibilidade de realização de regime de condicionamento mieloablativo quer seja pela presença de comorbidades ou quimioterapia em altas doses prévia
3. Idade menor ou igual a 75 anos
4. Performance status ≥ 80 ou ECOG ≤ 2
5. Bilirrubinas totais $< 2\text{mg/dl}$ e transaminases < 3 vezes limite superior da normalidade
6. Creatinina $< 1,5\text{mg/dl}$
7. FEVE $> 50\%$ por ecocardiograma ou MUGA em repouso
8. Prova de função pulmonar acima de 40% do esperado para idade
9. Assinatura de consentimento informado pelo paciente ou responsável legal.
10. Doador deve preencher critérios adotados pelo ministério da saúde em relação a presença de doenças infecto contagiosas e assinar termo de consentimento informado

IV. Critérios de Exclusão

1. Presença de processo infeccioso em atividade não controlado
2. Presença de distúrbio psiquiátricos
3. Não preenchimento dos critérios de inclusão acima.

VI. Critérios para admissão hospitalar

1. Assinatura do termo de consentimento
2. Avaliação pela equipe multidisciplinar (médicos, enfermagem, nutrição, farmacêutica, fisioterapia, dentista e psicologia)

VII. História:

- Sexo
- Idade
- Diagnóstico (incluindo estágio e Índice de prognóstico internacional pra LNH de alto grau)
- Quimioterapias prévias com datas e protocolos utilizados e complicações
- Radioterapias prévias com datas, campos, doses e complicações
- Evolução da doença de base até o momento: resposta terapêutica (completa, parcial, refratariedade, progressão de doença) e status de quimio e radiosensibilidade quando possível

VIII. Exame Físico

- Peso, altura, superfície corpórea
- Performance status e/ou ECOG
- Exame da cavidade oral
- Palpação de linfonodos
- Exame de pele e fâneros, incluindo genitais, cavidade anal e região interdigital
- Propedêutica cardíaca, pulmonar, abdominal, neurológica

IX. Serviços Diagnósticos, Indicações e Frequências

X. Condutas ou Protocolos

1. Mobilização e coleta de células tronco hematopoéticas periféricas

- Mobilização com fator estimulador de colônia granulocítica (G-CSF) na dose de 16µgr/kg - infusão sub-cutânea - dividido em duas doses, iniciando-se 5 dias antes da leucoaférese e descontinuando-se após término da última aférese.
- Coleta de células CD34+ por aférese segundo protocolos do Banco de Sangue. Número desejado de células CD34+ coletadas de 15×10^6 /kg

2. Regime de condicionamento:

DROGA	DOSE/DIA	VIA	DIAS
Alemtuzumab ^{&}	20mg/m ² ou 0,2mg/kg em crianças	I.V	D-4 ao zero
Fludarabina [¶]	30mg/m ² 12/12hs	I.V.	D-5 a -2
Ciclofosfamida [*]	500mg/m ² 12/12hs	I.V.	D-5 a -2
G-CSF	5µgr/kg	I.V./S.C	D+1 até pega

* Infusão em 1 hora

¶ Infusão em 30 minutos

& Diluição em 250ml de SF0,9% infundido em 3hs (+ pré medicação com solumedrol 1mg/kg, difenidramina e paracetamol ou dipirona)

3. Profilaxia de Doença do Enxerto Versus Hospedeiro

- Micofenolato Mofetil 15mg/kg 12/12hs 12/12hs do D-1 ao D+45
- Ciclosporina 3mg/kg/dia para ajuste de dose de 200ng/ml até D+60.

4. Infusão de células tronco

- 200ml/min
- Pré medicação
 - Difenidramina 1 ampola + Hidrocortizona 100mg + SF0,9% i.v.
 - Paracetamol 750mg v.o.

5. Protocolo anti-infeccioso

- Sulfametoxazol-trimetropin S (80/400mg), 12/12hs v.o. até D-1
- Fluconazol 400mg/dia até 6meses pós TMO
- Aciclovir 10mg/kg/dose i.v. 8/8hs
- Levofloxacina 500mg v.o. 1x/dia até enxertia ou troca de antibiótico
- OBS: Caso paciente esteja interagindo por falha de enxertia, manter antibióticoterapia em utilização.

XIII. Acompanhamento conjunto/Interconsultas: Fisioterapia, nutrição, odontotologia, enfermagem de acordo com necessidade e protocolos pré estipulados do TMO

IX. Monitorizações

- PCR para CMV, EBV e antigenemia para aspergillus semanalmente
- Dosagem de ciclosporina sérica duas vezes por semana
- Hemograma, função renal e eletrólitos diariamente e função hepática três vezes por semana
- Quimerismo e doença residual (de acordo com patologia de base) após enxertia e nos dias +30, 60, 90, 120, 150 e 180 pós TMO

X. Critérios de alta hospitalar

Enxertia plena: neutrófilos > 1500/mm³; Hb >= 10; plaquetas > 20.000/mm³
Ausência de infecções em atividade
Aceitação de dieta, hidratação e medicações via oral.

XI: Referências bibliográficas

1. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, Gasparetto C, Sullivan KM, Horwitz M, Chute J, Smith C, Gong JZ, Lagoo A, Niedzwiecki D, Dowell JM, Waters-Pick B, Liu C, Marshall D, Vredenburgh JJ, Gockerman J, Decastro C, Moore J, Chao NJ. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 20;25(6):690-7. Epub 2007 Jan 16
2. Byrne BJ, Horwitz M, Long GD, Gasparetto C, Sullivan KM, Chute J, Chao NJ, Rizzieri DA. Outcomes of a second non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation following graft rejection *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jan;41(1):39-43. Epub 2007 Nov 5.
3. Koh LP, Rizzieri DA, Chao NJ. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant using mismatched/haploidentical donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 Nov;13(11):1249-67.
4. h LP, Chao NJ. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant using mismatched/haploidentical donors: a review. *Blood Cells Mol Dis.* 2008 Jan-Feb;40(1):20-4. Epub 2007 Sep 19.

XII: Equipe responsável pela elaboração

Data da realização do protocolo: 09-abril-2008

Nelson Hamerschlak
Fábio R. Kerbauy
Andreza Alice Feitosa
Fábio Pires
Jairo Nascimento Sobrinho