



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



**MODELO PARA APRESENTAÇÃO DE PROJETOS DE PESQUISA ENCAMINHADOS AO CEP
HU-UFJF**

Comitê de Ética em Pesquisa HU - UFJF

Dados do Projeto e do (a) Coordenador do Projeto

Título do Projeto	Aumento preemptivo do fator estimulador de colônias de granulócitos no quarto dia de mobilização para transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo em mieloma múltiplo a partir da contagem de células CD34+
Pesquisadores	Abrahão Elias Hallack Neto Camila Mariana de Araújo Silva Vieira Ana Carolina Amaral de São José Perrone Kelli Borges dos Santos
Contato:	E-mail: enfcamilaaraujo@gmail.com Telefone: (21) 96806-4073
Unidade/Departamento:	Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia
Setor/Unidade onde a pesquisa será realizada no HU-UFJF/Ebserh (quando aplicável):	Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia – Serviço de Transplante de Medula Óssea
Data:	15/04/2024

1. Justificativa/Caracterização do Problema

O mieloma múltiplo (MM) responde por cerca de 1% dos tumores malignos e 10%-15% das neoplasias hematológicas ¹. De acordo com dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, no ano de 2021 foram registrados 3461 óbitos pela doença no Brasil ². Os dados sobre a incidência do MM no Brasil são escassos, pois ainda não faz parte das estimativas anuais do Instituto Nacional de Câncer (INCA) ³. Nos Estados Unidos, em 2018, foram diagnosticados aproximadamente 30.770 novos casos de MM, o que corresponde a 1,8% de todos os novos casos de câncer, sendo 12.770 o número estimado de mortes em consequência da doença neste mesmo ano, representando 2,1% de todas as mortes por câncer ⁴.

Quimioterapia em altas doses seguida do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) do sangue periférico constitui a abordagem de tratamento padrão para o MM nos pacientes com boa performance status e sem comorbidades limitantes ^{5,6}.

As células-tronco hematopoiéticas (CTHs) são dotadas de capacidades de autorrenovação e diferenciação multipotencial. Além disso, possuem uma propriedade chamada *homing*, que consiste na aptidão das CTHs circulantes ou daquelas administradas exogenamente de localizar e entrar em um nicho ambiental, sendo esse o princípio do transplante de células-tronco hematopoiéticas ⁷.

A medula óssea (MO) é o tecido e o ambiente químico onde as CTHs residem, proliferam e se diferenciam. É o local de alojamento para o qual ocorre o *homing* e o local a partir do qual ocorre a saída dessas células. A translocação das CTHs do nicho da MO para o sangue periférico é essencial no TACTH, processo denominado mobilização ⁷. Portanto, a mobilização constitui no processo pelo qual dispomos as CTHs para coleta e futura infusão no paciente, quebrando as barreiras medulares responsáveis pela preservação dessas células na MO ⁸.

A retenção de CTHs na MO envolve múltiplos fatores. Sabe-se que os nichos das CTHs estão localizados nos vasos sinusoidais adjacentes da MO e que as CTHs são suportadas por vários tipos de células e matriz extracelular. Em nível celular, destaca-se o papel das células da osteolinagem, células reticulares, células estromais mesenquimais, macrófagos, células endoteliais e megacariócitos. Essas células secretam uma quimiocina denominada CXCL12. A interação de CXCL12 com seu receptor CXCR4 que é expresso nas CTHs, regula sua retenção, manutenção e status do ciclo celular ⁹.

Além de CXCL12/CXCR4, outras interações são mediadas pela molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM), como VCAM-1/antígeno 4 muito tardio (VLA-4), CD44, c-kit e CD62, todos os quais desempenham um papel importante na retenção celular. Essas interações ligante-receptor podem ser interrompidas por inibição direta, diminuição da produção de CXCL12 e clivagem mediada por protease das moléculas de adesão ⁹.

Para a mobilização das CTHs, estratégias comumente utilizadas incluem o uso isolado de citocinas, como o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF); quimiomobilização, que envolve o uso de quimioterápico seguido de administração do G-CSF; ou ainda G-CSF em associação com plerixafor ¹⁰.

O tratamento com G-CSF resulta em uma diminuição na produção e degradação da molécula de CXCL12, levando uma desintegração de CXCL12/CXCR4 resultando na liberação celular da medula. Outros mecanismos pelos quais o G-CSF promove a mobilização inclui a interrupção da interação VCAM-1/VLA-4, clivagem de CXCR4 e CD44 expressos nas CTHs, clivagem de CXCL12 em algumas células de nicho ⁹.

O plerixafor é um inibidor seletivo e reversível do CXCR4 que atua inibindo a ligação CXCL12/CXCR4. Pode ser usado isoladamente, porém mais frequentemente é usado em combinação com G-CSF, proporcionando um efeito sinérgico na mobilização ^{9,10}.

A mobilização de células-tronco também ocorrerá durante a fase de recuperação da medula após a administração de quimioterapia juntamente com G-CSF. Nesse contexto, a ciclofosfamida tem sido frequentemente usada e sua atuação se dá através do aumento da hipóxia medular que leva à mobilização através da vasodilatação dos sinusóides, que atuam como regulador da saída celular da MO ⁷.

Ademais, a mobilização das CTHs é sempre precedida pela ativação do complemento (C). Assim, a via clássica de ativação do C após a administração de G-CSF ou quimiomobilização é resultado da modificação proteolítica do ambiente da MO. Para apoiar ainda mais um papel importante do C na mobilização de CTH, estudo avaliou a mobilização em camundongos deficientes para vários componentes C (camundongos C3-/- e C5-/-). Observou-se que camundongos C3-/- são mobilizadores fáceis. Em contraste, a mobilização foi muito pobre em camundongos C5-/- . Isso sugere que os fragmentos de clivagem de C3 e C5 controlam diferentemente a mobilização das CTHs ¹¹.

O antígeno CD34+ é o principal marcador das CTHs e sua contagem no sangue periférico no primeiro dia de coleta $\geq 10 \times 10^3/\text{mL}$ é o marcador indireto mais utilizado para iniciar a leucoaférese ^{7,8}. O alvo de coleta de células CD34+ e o método de mobilização utilizado para um determinado doente depende de vários fatores, como plano de armazenamento de células para um possível transplante subsequente e a presença de fatores de risco que possam prever uma mobilização deficiente ¹².

Em relação ao MM, o International Myeloma Working Group sugere um alvo mínimo de 4×10^6 células CD34+/kg e, se possível, uma média de $8 - 10 \times 10^6$ células CD34+/kg, o que permite à maioria dos doentes submeter-se a dois TACTH durante o curso da sua doença. Já a American Society for Blood and Marrow Transplantation recomenda uma dose mínima de células de 2×10^6 células CD34+/kg para um único TACTH, e coleta $>5 \times 10^6$ células CD34+/kg, se possível ^{13, 14}.

A quimiomobilização com Ciclofosfamida na dose de 2– 4 g/m² em combinação com G-CSF é comumente usada e tem sido uma técnica de mobilização bem sucedida. Entretanto, apresenta risco de toxicidade hematológica, complicação mais comum relatada com quimiomobilização, infecção, observada como a toxicidade não hematológica mais comum, além de cistite hemorrágica, cursando essas complicações com necessidade de internação ^{10,15}.

O plerixafor apresenta menores taxas de falha de mobilização, melhor alcance das metas de coleta e menos sessões de aférese quando associado ao G-CSF. Nesse contexto, considera-se o uso inicial de plerixafor em adição ao G-CSF para mobilização de CTHs em pacientes com MM, especialmente aqueles com alto risco de falha de mobilização. Embora eficaz, o plerixafor está associado a um elevado custo por frasco para injetáveis de utilização única ¹⁰.

O G-CSF tem cinética bem estabelecida e demonstrou toxicidade e perfil de custo favoráveis em pacientes com MM submetidos ao TACTH. Apesar de existir discordância na dose e no rendimento de células CD34+, uma dose de G-CSF de 10µ/kg/dia, que fornece um pico previsível de células dentro de 4 a 5 dias após início da medicação, é amplamente recomendada e a mais comumente usada na prática clínica. Entretanto, as mobilizações de citocinas estão associadas a algumas limitações, incluindo sua eficácia apenas em pacientes com baixo risco de falha de mobilização e, quando administradas isoladamente, até 35% dos pacientes são incapazes de mobilizar um número suficiente de células CD34+/kg para garantir o sucesso da enxertia ¹⁰.

A remobilização é uma opção para pacientes que falharam na primeira tentativa de mobilização ou naqueles com rendimento de células CD34+ abaixo do ideal ¹⁰. Estudo retrospectivo envolvendo pacientes submetidos à mobilização de CTHs para TACTH usando predominantemente G-CSF para remobilização relatou uma taxa de falha de 81,6% ¹⁶. Para superar a alta taxa de falha de remobilização, o aumento da dose de G-CSF foi apontado com aumento da citometria de CD34 em até 4x, em doses de 24 a 32µ/kg/dia, em pacientes submetidos a remobilização e mobilização com dose 30µ/kg/dia ^{9, 17}.

Estudo retrospectivo realizado no serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) apontou que 22,2% dos pacientes com MM mobilizados com G-CSF na dosagem média de 11,8µ/kg/dia falharam no quarto dia de mobilização não atingindo contagem de CD34+ $\geq 10 \times 10^3/\text{mL}$. Após ajuste da dose para aproximadamente 20µ/kg/dia a partir do quarto dia, 68% dos pacientes conseguiram atingir celularidade suficiente para início da leucoaférese. Além disso, observou-se uma média de albumina basal superior nos pacientes que tiveram sucesso na mobilização em comparação com aqueles que não responderam à dose padrão, o que se revelou um fator relevante após o ajuste de dose ¹⁸.

Para determinar a eficácia da estratégia de ampliação da dose, este estudo propõe a realização de um ensaio clínico randomizado, cuja intervenção será a ampliação da dose do G-CSF no quarto dia de mobilização para 20µ/kg/dia dos pacientes portadores de MM que não atingirem a contagem de CD34+ $\geq 10 \times 10^3/\text{mL}$.

2.Objetivos

Objetivo geral: avaliar a eficácia da dobra da dose do G-CSF no quarto dia de mobilização para coleta de CTH em pacientes portadores de MM.

Objetivos específicos:

- Quantificar a porcentagem de pacientes que consegue atingir contagem de CD34+ $\geq 10 \times 10^3/\text{mL}$ no quinto dia de mobilização com G-CSF após a dobra da dose no quarto dia;
- Verificar o quanto a dobra do G-CSF no quarto dia de mobilização influencia na contagem de CD34+ no quinto dia;
- Comparar o rendimento da leucoaférese entre os pacientes que atingiram contagem de CD34+ ≥ 10 com a dobra da medicação e aqueles que mantiveram a dose;
- Verificar fatores clínicos e epidemiológicos pré-TACTH que podem intervir no rendimento da mobilização;
- Verificar os níveis séricos dos complementos C3 e C5 durante a mobilização e sua influência no rendimento do procedimento;
- Estabelecer quais pacientes se beneficiam da dobra da dose de G-CSF no quarto dia de mobilização;
- Verificar a ocorrência de efeitos colaterais relacionados ao aumento da dose.

3. Metodologia e Estratégias de Ação

Trata-se de um ensaio clínico randomizado no qual os participantes da pesquisa serão divididos em dois grupos (controle e intervenção) e alocados de forma aleatória em uma lista de randomização, que será elaborada por alguém externo à equipe de pesquisa, não recrutador, e mantida em sigilo da equipe de pesquisa durante todo o período de coleta e análise dos dados.

Todos os pacientes com diagnóstico de MM serão informados sobre o estudo na consulta de enfermagem pré-mobilização, concordando com sua participação mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

A dosagem do G-CSF nos 3 primeiros dias será a usual, $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$, administrada por via subcutânea, 1 vez ao dia, no ambulatório da hematologia do HU-UFJF pelos profissionais do serviço. Antes da primeira dose, no D1 de mobilização, será coletada amostra de sangue para hemograma, albumina e dosagem de C3 e C5. No quarto dia, novas amostras de sangue serão coletadas para a realização de exames que já são coletados na rotina pré-leucoaférese (hemograma, dosagem de eletrólitos e citometria) e uma nova amostra para albumina e dosagem de C3 e C5. Em relação à citometria, se a contagem de CD34+ ≥ 10 , o paciente iniciará a leucoaférese; se contagem de CD34+ < 10 , o paciente será incluído em um dos 2 grupos de acordo com a lista de randomização.

Os pacientes do grupo controle, permanecerão com a dose de G-CSF $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$; no grupo intervenção, a dose será dobrada para $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$. No dia seguinte (D5), os participantes, seja do grupo controle ou do grupo intervenção, retornarão ao hospital para realização dos mesmos exames coletados no D4. Se contagem de CD34+ ≥ 10 , o paciente irá para a leucoaférese; se < 10 , o paciente continuará a mobilização somente com o G-CSF ou será encaminhado para posterior quimimobilização. Para fins do estudo, as tentativas para atingir o CD34+ ≥ 10 e, conseqüentemente iniciar a leucoaférese, se encerrarão no D5 de mobilização tanto para o grupo controle quanto o grupo intervenção.

Serão realizadas o número de leucoaféreses necessárias para atingir o mínimo de $2,0 \times 10^6$ CD34+/kg no produto coletado e idealmente $3,5 \times 10^6$ CD34+/kg, em ambos os grupos, respeitando a condição clínica do paciente.

Os exames laboratoriais pré-leucoaférese serão realizados pelo Laboratório Central do HU-UFJF, conforme já é feito na rotina do procedimento, não causando nenhuma alteração para o laboratório. As amostras para dosagem de C3 e C5, coletadas no D1, D4 e D5, serão encaminhadas à laboratório privado e os custos do transporte e do exame serão arcados com recursos próprios.

Critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de MM; pacientes que serão submetidos ao TACTH; contagem de CD34+ < 10 células no quarto dia de mobilização; ter idade igual ou superior a 18 anos; estar realizando a mobilização somente com G-CSF; estar realizando a primeira mobilização.

Critérios de exclusão: pacientes em quimimobilização; pacientes em mobilização com G-CSF e plerixafor.

Cegamento: trata-se de estudo duplo-cego. O G-CSF será administrado no ambulatório da Hematologia do HU-UFJF em todos os dias de mobilização e, no D4, quando haverá a dobra ou manutenção da dose, o preparo e administração do G-CSF ficará a cargo de 2 enfermeiras, devidamente

treinadas para a realização do estudo, que manterão o sigilo sobre a dosagem para pesquisadores e pacientes. Para o duplo cegamento, nos pacientes do grupo controle será administrado seringa com a medicação e outra com soro fisiológico 0,9% estéril, gerando, com a soma das seringas, o mesmo volume que seria administrado caso o paciente estivesse no grupo intervenção.

Randomização: será realizada uma lista de randomização em blocos com 10 participantes em cada, antes do estudo iniciar. Para manter o sigilo de alocação, as únicas pessoas que terão acesso à lista serão as enfermeiras responsáveis pela administração do G-CSF.

Aspectos éticos: A coleta de dados será iniciada somente após aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFJF. Para participar do estudo, o paciente deverá assinar o TCLE em 2 vias, na qual 1 ficará em posse do paciente e outra com os pesquisadores. No termo constará as seguintes informações: que eles estão participando de um trabalho de pesquisa com uma duração pré-determinada; o propósito e os objetivos da pesquisa; os procedimentos que serão seguidos, quais tratamentos são experimentais e quais são as alternativas existentes; os riscos e benefícios potenciais associados a sua participação; e que sua participação é voluntária e que a não participação ou desistência após ingressar no estudo não implicará em nenhum prejuízo para o participante. Haverá anonimização dos dados pessoais dos pacientes e estes dados serão utilizados estritamente para a finalidade de realização do estudo.

Coleta de dados: serão coletados os seguintes dados: número do prontuário, idade, sexo, raça, data do diagnóstico, linhas de tratamento pré-TCTH, realização de radioterapia, status da doença no TCTH, hemograma, albumina, dosagem de C3 e C5, porcentagem do CD34+, número de CD34+/ μ L e viabilidade, número de células coletadas por leucoaférese e porcentagem de viabilidade. Os pacientes também serão questionados sobre sintomas ocorridos no período. O instrumento para coleta de dados encontra-se em anexo.

Tamanho da amostra: considerando o total de pacientes de MM que são mobilizados anualmente, a taxa de falha de 23,4% das mobilizações nesses pacientes e um erro padrão de 5%, estimou-se uma amostra de 70 pacientes.

Análise dos dados: Os dados coletados serão analisados através do software Jamovi. Para análise descritiva das variáveis categóricas serão elaboradas tabelas de frequência (absoluta e percentual). As associações com a dobra ou manutenção da dose do G-CSF serão verificadas pelo teste do χ^2 . Os dados quantitativos serão apresentados por meio de médias, medianas, desvios-padrões, intervalos e análise bivariada, realizada com teste t ou teste de Mann-Whitney. A análise de regressão logística será realizada para análise multivariada. Os testes estatísticos serão com nível de significância de 5%.

4. Resultados e os impactos esperados

Espera-se com esse estudo estabelecer a eficácia da ampliação da dose do G-CSF no quarto dia de mobilização em pacientes com MM, levando a redução de custos relacionados ao aumento da dose em mau mobilizadores e contribuindo para que uma nova estratégia de mobilização possa ser adotada, sobretudo nos centros transplantadores do SUS onde há uma maior limitação de medicamentos para tal finalidade.

5. Riscos e benefícios

No estudo em questão, o risco está associado à potencialização de efeitos colaterais no braço intervenção, efeitos esses não relatados na literatura, ressaltando ainda que a dosagem máxima do G-CSF não foi determinada. Já no braço controle, o risco está relacionado à incapacidade de alcance do CD34+ para leucoaférese. Os participantes que não alcançarem CD34+ suficiente para a leucoaférese em ambos os grupos, serão submetidos à quimiomobilização, conforme já é protocolado no serviço, conforme sua condição clínica. O paciente receberá a assistência médica necessária para qualquer intercorrência relacionada aos procedimentos de pesquisa. Riscos relacionados a constrangimento, ou perda de dados, serão minimizados pela garantia do anonimato dos participantes e suas informações.

Do mesmo modo, será assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Os benefícios do estudo se baseiam em determinar qual o grupo de pacientes que se beneficia do aumento da dose do G-CSF, o que reduzirá custos com a dobra da dose atualmente realizada em todos os pacientes que não alcançam celularidade satisfatória do D4 de mobilização, além de ser uma alternativa para centros do SUS que não contam com outras medicações para mobilização.

6. Cronograma

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
Inserção do projeto no Rede Pesquisa	18/04/2024	18/04/2024
Envio do projeto ao CEP-HU/UFJF	27/05/2024	27/05/2024
Coleta de dados	01/07/2024	30/09/2027
Análise dos dados	05/08/2024	22/11/2027
Discussão dos resultados	25/11/2027	14/01/2028
Defesa pública da tese	18/02/2028	18/02/2028

7. Orçamento

Identificação do item	Quantidade	Valor em Reais (R\$)
Cartucho para impressão preto e branco	5	R\$ 250,00
Cartucho para impressão colorido	1	R\$ 100,00
Orientação estatística		R\$ 1500,00
Traduções	3	R\$ 1500,00
Computador	1	R\$ 2500,00
Impressora	1	R\$ 600,00
Dosagem sérica de C3	210	R\$ 5586,00
Dosagem sérica de C5	210	R\$ 25410,00
TOTAL		R\$ 37446,00

Os custos do trabalho serão financiados pelos próprios pesquisadores.

8. Referências

- 1- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2008.
- 2- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Mortalidade – Brasil. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
- 3- Garcia CS, Righes CS, Muller KTC, Ricas SMMC, Almeida EB. Perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo em hospital de referência para neoplasias malignas hematológicas. Revista Brasileira de Análises Clínicas. 2020. ISSN (online): 2448- 3877.
- 4- Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology 37, no. 14. 2019. p. 1228-1263. Disponível em <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.02096?role=tab>.

- 5-** Tuchman SA, Bacon WA, Huang LW, Long G, Rizzieri D, Horwitz M, Chute JP, Sullivan K, Morris Engemann A, Yopp A, Li Z, Corbet K, Chao N, Gasparetto C. Cyclophosphamide-based hematopoietic stem cell mobilization before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Apher.* 2015 Jun;30(3):176-82. doi: 10.1002/jca.21360. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25293363; PMCID: PMC4523145.
- 6-** HUNGRIA, V. T. M. et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project Guidelines: Associação Médica Brasileira - 2012. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, Rio Preto, v. 35, n. 3, p. 201–217, 2013. DOI: 10.5581/1516-8484.20130050.
- 7-** Liesveld JL, Sharma N, Aljitali OS. Stem cell homing: From physiology to therapeutics. *Stem Cells.* 2020 Oct 1;38(10):1241-1253. doi: 10.1002/stem.3242. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32526037.
- 8-** Cottler-Fox MH, Lapidot T, Petit I, Kollet O, DiPersio JF, Link D, Devine S. Stem cell mobilization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:419-37. doi: 10.1182/asheducation-2003.1.419. PMID: 14633793.
- 9-** Chen J, Lazarus HM, Dahi PB, Avecilla S, Giralto SA. Getting blood out of a stone: Identification and management of patients with poor hematopoietic cell mobilization. *Blood Rev.* 2021 May;47:100771. doi: 10.1016/j.blre.2020.100771. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33213986; PMCID: PMC9361219.
- 10-** Wei X, Wei Y. Stem cell mobilization in multiple myeloma: challenges, strategies, and current developments. *Ann Hematol.* 2023 May;102(5):995-1009. doi: 10.1007/s00277-023-05170-0. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36949293; PMCID: PMC10102143.
- 11-** Reca R, Wysoczynski M, Magda K, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Mobilization Studies in Immunodeficient Mice Support a Role of Complement in Modulating the Trafficking of Hematopoietic Stem Cells (HSC) - A Pivotal Role of C3 Cleavage Fragments in Retention and C5 Fragments in Mobilization/Egress of HSC. *Blood.* 2006 Nov;108 (11): 3375. Doi <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.3375.3375>.
- 12-** Arora S, Majhail NS, Liu H. Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in Contemporary Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019 Apr;19(4):200-205. doi: 10.1016/j.clml.2018.12.010. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30679106.
- 13-** Kumar S, Giralto S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib containing regimens. *Blood.* 2009;114(9):1729–35.
- 14-** Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the american society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1262–73.
- 15-** Wright DE, Cheshier SH, Wagers AJ, Randall TD, Christensen JL, Weissman IL. Cyclophosphamide/granulocyte colony-stimulating factor causes selective mobilization of bone marrow hematopoietic stem cells into the blood after M phase of the cell cycle. *Blood.* 2001 Apr 15;97(8):2278-85. doi: 10.1182/blood.v97.8.2278. PMID: 11290588.
- 16-** Pusic I, Jiang SY, Landua S et al (2008) Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 14:1045–1056. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.07.004>.
- 17-** Weaver CH, Birch R, Greco FA, Schwartzberg L, McAneny B, Moore M, Oviatt D, Redmond J, George C, Alberico T, Johnson P, Buckner CD. Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells: randomized evaluations of different doses of filgrastim. *Br J Haematol.* 1998 Feb;100(2):338-47. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00573.x. PMID: 9488624.
- 18-** Utsch, PRC. O papel do filgrastim na mobilização de células CD34 + no transplante de células tronco hematopoiéticas. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, 2024.