

**Dra. Alana Jocelina
Montenegro de Castro**

Médica Especialista em Hematologia
e Hemoterapia

Dra. Selma Soriano

Médica Especialista em Hematologia
e Hemoterapia

**Susankerle de Oliveira
Costa Alves**

Enfermeira certificada pela Society for the
Advancement of Patient Blood Management,
com expertise em Transplante de Medula Óssea

GUIA PARA

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA SEM TRANSFUSÃO DE SANGUE

1. MANTER
NORMOVOLÊMIA

2. ESTIMULAR A
HEMATOPOIESE

3. DIMINUIR RISCOS
DE SANGRAMENTO

EXAMES LABORATORIAIS INICIAS

Hemograma, ferritina, saturação de transferrina, reticulócitos, vitamina B12, ácido fólico, tempo de protrombina com INR, tempo de tromboplastina parcial ativada e fibrinogênio, ureia, creatinina, ALT, AST.

RECOMENDAÇÕES

- ▶ Evite exames desnecessários
- ▶ Minimizar perda sanguínea iatrogênica
- ▶ Use tubos pediátricos (microcoletas de sangue)
- ▶ Point-of-care com flebotomia reduzida (2x/semana) durante o TMO

MOBILIZAÇÃO COM G-CSF

Coletar e processar células-tronco em 5% albumina

► Não utilizar plasma.

► O processo de aférese causa uma queda média de 2 g/dL no nível de Hb.

RECOMENDAÇÃO: em casos de difícil mobilização usar Plerixafor

PRÉ-REQUISITOS PARA QUIMIOTERAPIA

Hemoglobina > 11 g/dL (ideal Hb = 12 g/dL)

Plaquetas > 100.000/mm³

Quimioterapia de altas doses causa uma queda média de 5 g/dL no nível de Hb

ESTIMULAR A HEMATOPOIESE

2 MESES ANTES DO TRANSPLANTE

TERAPIA COM ERITROPOETINA

40.000 UI SC 1x/semana ou 10.000 UI SC 4x/semana (dias alternados)

Se a Hb aumentar 1 g/dL acima da Hb inicial em 2 semanas

continue com a eritropoetina

Se a Hb não mudar em 2 semanas

aumente a eritropoetina para 10.000 UI SC diariamente

Se a Hb aumentar 1,5 g/dL em 2 semanas

diminua a dosagem da eritropoetina em 25%

Se a Hb > 12 g/dL

suspenda a eritropoetina temporariamente e reinicie se a Hb < 11 g/dL

ATENÇÃO: EPO não é eficaz num cenário de deficiência de ferro. Administre suplemento de ferro para apoiar a eritropoese mesmo em pacientes com reservas normais de ferro.

SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO

Sacarato de hidróxido férrico (Noripurum®) OU

Carboximaltose (Ferinject®)

300 - 500 mg EV por semana para manter a Hb > 11 g/dL. Descontinuar se a Hb > 12 g/dL.

Dose máxima de 200 mg/dia.

15 mg/kg e máximo de 1.000 mg EV dividido em duas infusões de 500 mg /semana até completar reserva de ferro (2 a 4 g/mês) para manter a Hb > 11 g/dL. Descontinuar se a Hb > 12 g/dL.

VITAMINAS

B₁₂

5000 mcg /dia VO

B₁ B₆

100 mg /dia VO

B₉

ÁCIDO FÓLICO
2,5-5 mg /dia VO

DIMINUIR SANGRAMENTO

CESSAR MENSTRUAÇÃO: MEDROXIPROGESTERONA 10 mg / dia VO

ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

AVALIAÇÕES E TRATAMENTOS TRADICIONAIS PRECONIZADOS PARA TMO

G-CSF A CRITÉRIO MÉDICO

MANTER NORMOVOLEMIA DURANTE TRANSPLANTE

- ✓ Correção adequada de volume.
- ✓ Observar distúrbios hidroeletrólíticos.

ESTIMULAR A HEMATOPOIESE

- ✓ Tratar a anemia e administrar suplemento de ferro para apoiar a eritropoese.
- ✓ Tratamento para trombocitopenia.

AVALIAR E DIMINUIR OS RISCOS DE SANGRAMENTO

- ✓ Evitar medicamentos que podem aumentar o risco de sangramento como aspirina, vitamina E, anti-inflamatórios não esteroides e anticoagulantes.

TRATAR SANGRAMENTO/REVERTER A COAGULOPATIA

- ✓ Utilização de ácido épsilon-aminocaproico, ácido tranexâmico, concentrado de complexo protrombínico (fatores II, VII, IX, X) e fibrinogênio.

PREVENIR E TRATAR MUCOSITE

TRATAMENTO AGRESSIVO CONTRA INFECÇÕES

- ✓ Uso de antifúngicos, antivirais e antibióticos. Evitar antibióticos mielossupressivos como bactrim e linezolida.

TRATAMENTO AGRESSIVO DE FEBRE COM PARACETAMOL OU DAPIRONA

FARMACOLOGIA ANTIEMÉTICA AGRESSIVA

SUORTE NUTRICIONAL

EXAMES LABORATORIAIS DE SEGUIMENTO

Hemograma, reticulócitos, tempo de protrombina com INR, tempo de tromboplastina parcial ativada e fibrinogênio, ureia, creatinina, ALT, AST.

Recomendações:

- ✓ Point-of-care com flebotomia reduzida (2x/semana)
- ✓ Evite exames desnecessários
- ✓ Minimizar perda sanguínea iatrogênica
- ✓ Use tubos pediátricos (microcoletas de sangue)

MEDICAMENTOS PARA DIMINUIR RISCO DE SANGRAMENTO

► VITAMINA K

10 mg EV 1x/semana (descontinuar após o paciente receber alta e plaquetas > 100.000/mm³)

► VITAMINA C

100 mg via oral diariamente

► SOLUÇÃO FISIOLÓGICA NASAL SPRAY

CESSAR MENSTRUAÇÃO:
► MEDROXIPROGESTERONA
10 mg via oral diariamente (descontinuar após a pega da medula e plaquetas > 100.000/mm³)

PROFILAXIA GASTROINTESTINAL:

► Inibidores de bomba de prótons: OMEPRAZOL OU PANTOPRAZOL 40 mg via oral ou EV diariamente

► DOCUSATO DE SÓDIO

100 mg via oral 2x/dia (descontinuar se paciente apresentar diarreia)

ADMINISTRE OS MEDICAMENTOS DE ACORDO COM OS NÍVEIS ABAIXO:

PLAQUETAS



ÁCIDO AMINOCAPROICO 1-4 g EV de 4/4 ou 6/6 horas	OU	ÁCIDO TRANEXÂMICO 1 g EV de 8/8 horas
ÁCIDO AMINOCAPROICO 4 g EV de 4/4 horas	OU	ÁCIDO TRANEXÂMICO 1-6 g EV de 6/6 horas

ESTIMULAR A HEMATOPOIESE: **TROMBOCITOPENIA**

Romiplostim (Nplate®) 4 mcg/kg SC no D+2 e D+8 e depois 1x/semana até plaquetas > 100.000/mm ³	OU	Eltrombopag (Revolade®) 50-100 mg via oral diariamente até plaquetas >100.000 /mm ³
--	-----------	---

ÁCIDO AMINOCAPROICO TÓPICO se o paciente apresentar mucosite	VASOCONSTRITOR NASAL para epistaxe FENILEFRINA OU XILOMETAZOLINA	VITAMINA K 10mg EV diariamente
--	--	---

Se o sangramento persistir:
DESMOPRESSINA
(DDAVP) 0,3 mcg/kg
EV de 12/12 horas (3 doses)

(+) SE O PACIENTE ACEITAR FATORES DE COAGULAÇÃO PODERÁ TAMBÉM SER ACRESCENTADO

CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO 25-50 UI/kg EV diariamente	FIBRINOGÊNIO 25 mg/kg EV podendo chegar a uma dose extra de 50 mg/kg em dias alternados ou diariamente na dependência da gravidade do sangramento, resposta e monitoramento da atividade do fibrinogênio e seu consumo OU CRIOPRECIPITADO 1 bolsa por cada 10 kg de peso corpóreo por dia ou de 12/12 horas (independente do nível de fibrinogênio)
---	--

SE O SANGRAMENTO AINDA PERSISTIR

FATOR VIIa RECOMBINANTE ATIVADO (rFVIIa)
90 µg/kg EV bolus a cada 2-3 horas
Uma vez alcançada a hemostasia, intervalo pode ser aumentado sucessivamente para 4, 6, 8 ou 12 horas

ESTIMULAR A HEMATOPOIESE: ANEMIA

TERAPIA COM ERITROPOETINA

<p>Hb < 11g/dL</p> <p>Após a pega da medula: suspender a EPO se a Hb > 10 g/dL</p>	<p>EPO 40.000 UI SC ou IV 1x/semana. OU: 10.000 UI SC ou IV 4x/semana (dias alternados)</p>
<p>Hb < 8g/dL</p>	<p>EPO 10.000 UI SC ou IV diariamente</p>
<p>Hb < 6g/dL</p> <p>Repouso absoluto no leito</p>	<p>EPO 20.000 UI SC ou IV diariamente x 5 dias A seguir EPO 300 UI/kg/dia até Hb>7 g/dL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxigênio 2L/min via cateter nasal • Sinais vitais de 6/6 horas • ECG e avaliação cardiológica a critério médico
<p>Hb < 5g/dL</p> <p>Repouso absoluto no leito</p>	<p>EPO 20.000 UI SC ou IV de 12/12 horas x 5 dias A seguir EPO 300 UI/kg/dia até Hb>7 g/dL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxigenoterapia ininterrupta (100% oxigênio) • Sinais vitais de 4/4 horas • ECG e avaliação cardiológica a critério médico

AJUSTES NA DOSAGEM DE EPO: A dosagem deve ser diminuída em 25% se, em qualquer período de duas semanas, a Hb aumentar em 1,5 g/dL.

ATENÇÃO: Administre suplemento de ferro para apoiar a eritropoese mesmo em pacientes com reservas normais de ferro.

SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO

Sacarato de hidróxido férrico (Noripurum®) OU Carboximaltose (Ferinject®)
 300 - 500 mg EV por semana para manter a Hb>11 g/dL. Descontinuar se a Hb >12 g/dL.
Dose máxima de 200 mg/dia.
 15 mg/kg e máximo de 1.000 mg EV dividido em duas infusões de 500 mg /semana até completar reserva de ferro (2 a 4 g/mês) para manter a Hb>11 g/dL. Descontinuar se a Hb >12 g/dL.

VITAMINAS

B₁₂
5000 mcg /dia VO

B₁ B₆
100 mg / dia VO

B₉
ÁCIDO FÓLICO
2.5-5 mg / dia VO

TMO sem o uso de transfusões de sangue

- Ballen K.K., Becker P.S., Yeap B.Y., et al. Autologous stem-cell transplantation can be performed safely without the use of blood product support. J Clin Oncol 2004; 22:4087-94.
- Ford P.A., Grant S.J., Mick R., Keck G. Autologous stem-cell transplantation without hematopoietic support for the treatment of hematologic malignancies in Jehovah's Witnesses. Journal of Clinical Oncology 2015; 33:1674-1679.
- Silva R., Macedo M. Transplante autólogo de células-tronco hematopoieticas sem uso de hemocomponentes. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006; 28(2):153-156.
- Zenz T, Döhner H, Bunjes D. Transfusion-free reduced-intensity conditioned allogeneic stem cell transplantation in a Jehovah's witness. Bone Marrow Transplant. 2003 Aug;32(4):437-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1704121. [PMID: 12900782]
- Weissinger, F., Sandmaier, B.M., Maloney, D.G., et al. (2001) Decreased transfusion requirements for patients receiving nonmyeloablative compared with conventional peripheral blood stem cell transplants from HLA-identical siblings. Blood, 98, 3584-3588.
- Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wilhelm M. Two allogeneic hematopoietic stem cell transplantations without the use of blood product support. Haematologica 2005; 90: 1292-1294.
- Beck, A., Lin, R., Rejali, A.R., et al. Safety of bloodless autologous stem cell transplantation in Jehovah's Witness patients. Bone Marrow Transplant. 2020 Jun;55(6):1059-1067. [PMID: 31898692]
- Brown N.M., Matthews B., Ford P.A. (2006) Treatment of a Jehovah's Witness using a transfusion-free autologous stem cell transplant protocol. Community Oncology, 3, 776-781
- Al Nawakil C., Quarre M.C., Heshmati F. (2013) Autologous stem cell transplantation in patients who object to a blood transfusion: contribution of new pharmacological haematopoiesis support. British Journal of Haematology.
- Silva R.L., Silva L.A., Geraldo B.L., et al. Hematopoietic Stem cell transplantation without the use of blood components by the patient's choice: experience of 2 Brazilian centers. Biol Blood Marrow Transplant, 2020 Mar;26(3):458-462.
- Zhao J., Arnall J., Martin A., et al. A Review of growth factor support in bloodless autologous hematopoietic stem cell transplant. Biol Blood Marrow Transplant, 2019 October;25(10):305-309.
- Joseph N.S., Kaufman J.L., Boise L.H., et al. Safety and survival outcomes for bloodless transplantation in patients with myeloma. Cancer 2019; 125: 185-193.
- Coltoff A., Shreenivas A., Afshar S., Steinberg A. A single-institution experience of performing bloodless transplant in Jehovah's Witness patients. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2019 Mar;12(1):44-49. [PMID: 30605629]

Eritropoetina

- Estrin, J.T., Ford, P.A., Henry, D.H et al. (1997) Erythropoietin permits high-dose chemotherapy with peripheral blood stem-cell transplant for a Jehovah's Witness. American Journal of Hematology, 55, 51-52.
- Hunault-Berger, M., Tanguy-Schmidt, A., Rachieru, P., et al. (2005) rHuEpo before high-dose therapy allows autologous peripheral stem-cell transplantation without red blood cell transfusion: a pilot study. Bone Marrow Transplantation, 35, 903-907.
- Klaesson, S., Ringdén, O., Ljungman, P., et al. (1994) Reduced blood transfusions requirements after allogeneic bone marrow transplantation: results of a randomised, double-blind study with high-dose erythropoietin. Bone Marrow Transplantation, 13, 397-402.
- Baron F, Frere P, Fillet G, Beguin Y. Tandem high-dose therapy (HDT) for multiple myeloma: recombinant human erythropoietin therapy given between first and second HDT allows second peripheral blood stem cell transplantation without red blood cell transfusion. Br J Haematol 2003; 123: 103-105.
- Bohlius J., Bohlke K., Castelli R., Djulbegovic B. et al. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2019 May 20;37(15):1336-135.
- Ciurea S., Beri R., Dobogai L., et al. The use of blood conservation methods in addition to erythropoietin allows myeloablative allogeneic stem cell transplantation without the use of blood products. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 325-327.
- Corwin H.L., Gettinger A., Rodriguez RM, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Crit Care Med 1999;27(11):2346-50. [PMID: 10579246]

Ferro

- Hedenus M., Birgegard G., Nasman P., et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. Leukemia 2007; 21: 627-632.
- Auerbach M., Ballard H., Trout J.R., et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22:1301-1307.
- Pedrazzoli P., Farris A., Del Prete S., et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. J Clin Oncol 2008;26:1619-1625.
- Mhaskar R., Wao H., Miladinovic B., et al. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 4;2:CD009624. [PMID: 26845108]
- Auerbach M., Ballard H. Intravenous iron in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2008 Jul;6(6):585-92; quiz 592. [PMID: 18597712]

Vitaminas

- Breen C.P., Macdougall I.C. Correction of epoetin-resistant megaloblastic anaemia following vitamin B12 and folate administration. Nephron 1999;83(4):374-5.
- Koury M.J., Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. Annu Rev Nutr. 2004;24:105-31
- Alperin J.B. Coagulopathy caused by vitamin K deficiency in critically ill, hospitalized patients. JAMA 1987;258(14):1916-9.
- Blee T.H., Cogbill T.H., Lambert P.J. Hemorrhage associated with vitamin C deficiency in surgical patients. Surgery. 2002 Apr;131(4):408-12. [PMID: 11935131]

Romiplostim e eltrombopag

1. Hartranft M.E., Clemmons A.B., DeRemer D.L., Kota V. Evaluation of romiplostim for the treatment of secondary failure of platelet recovery among allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2017 Jan;23(1):10-17. [PMID: 26471738]
2. Tanaka T., Inamoto Y., Yamashita T., et al. Eltrombopag for Treatment of Thrombocytopenia after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 May;22(5):919-24. [PMID: 26785333]
3. Bento L., Bastida J.M., García-Cadenas I., et al. Thrombopoietin Receptor Agonists for Severe Thrombocytopenia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Experience of the Spanish Group of Hematopoietic Stem Cell Transplant. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Sep;25(9):1825-1831. [PMID: 31152794]

Ácido aminocaproico

1. Kalmadi S., Tiu R., Lowe C., et al. Epsilon aminocaproic acid reduces transfusion requirements in patients with thrombocytopenic hemorrhage. *Cancer.* 2006 Jul 1;107(1):136-40. [PMID: 16708357]
2. Antun A.G., Gleason S., Arellano M., et al. Epsilon aminocaproic acid prevents bleeding in severely thrombocytopenic patients with hematological malignancies. *Cancer.* 2013 Nov 1;119(21):3784-7. [PMID: 23921838]
3. Bartholomew J.R., Salgia, R. & Bell, W.R. (1989) Control of bleeding in patients with immune and nonimmune thrombocytopenia with aminocaproic acid. *Archives of Internal Medicine*, 149, 1959-1961.

Ácido tranexâmico

1. Fischer K., Bodalbhai .F, Awudi E., Surani S. Reversing Bleeding Associated With Antiplatelet Use: The Role of Tranexamic Acid. *Cureus.* 2020;7;12(9):e10290.
2. Tay J., Allan D., Beattie S., et al. Rationale and design of platelet transfusions in haematopoietic stem cell transplantation: the PATH pilot study. *BMJ Open* 2016;6:e013483. [PMID: 27798034]

Desmopressina (DDAVP)

1. Furay E.J., Daley M.J., Satarasinghe P., et al. Desmopressin is a transfusion sparing option to reverse platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;88(1):80-6.
2. Spahn D.R., Boullion B., Cerny V., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;27;23(1):98.
3. Kobrinsky N.L., Tulloch H. Treatment of refractory thrombocytopenic bleeding with 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (desmopressin). *J Pediatr* 1988;112(6):993-6. [PMID: 3373409]
4. Castaman G, Di Bona E, Schiavotto C, et al. Pilot study on the safety and efficacy of desmopressin for the treatment or prevention of bleeding in patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 1997;82(5):584-7.

Concentrado de complexo protrombínico

1. Staudinger T, Frass M, Rintelen C, et al. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25(10):1105-10. [PMID: 10551966]
2. Levy J.H., Welsby I., Goodnough L.T. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion.* 2014;54(5):1389-405; quiz 1388.

Crioprecipitado

1. French C.J., Bellomo R., Angus P. Cryoprecipitate for the correction of coagulopathy associated with liver disease. *Anaesth Intensive Care* 2003;31(4):357-61. [PMID: 12973957]
2. Ho D., Chan E., Campbell D., et al. Targeted cryoprecipitate transfusion in severe traumatic haemorrhage. *Injury.* 2020 Sep;51(9):1949-1955. [PMID: 32553426]

Fator VIIa recombinante ativado

1. Vidarsson B., Onundarson P.T. Recombinant factor VIIa for bleeding in refractory thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2000;83:634-5.
2. Culligan D.J., Salamat A., Tait J., et al. Use of recombinant factor VIIa in life-threatening bleeding following autologous peripheral blood stem cell transplantation complicated by platelet refractoriness. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Jun;31(12):1183-4. [PMID: 12796803]

Fibrinogênio

1. Levy J.H., Welsby I., Goodnough L.T.. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion.* 2014;54(5):1389-405; quiz 1388.
2. Rahe-Meyer N., Pichlmaier M., Haverich A., et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a highnormal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009;102:785-92.

Protocolos: Tratamento de anemia e manejo de sangramento

1. Santos, A.; Castro, A.; Soriano, S. Tratamento de anemia e diretrizes para terapia com eritropoietina. *Bloodless.* Disponível em: <https://www.bloodless.com.br/pt/tratamento-de-anemia-e-diretrizes-para-terapia-com-eritro-poetina/>. Acessado em: 16/07/2021.
2. Santos, A.; Garcia, L.; Machado, R. Manejo de sangramento sem transfusão de sangue alogênico. *Bloodless.* Disponível em: <https://www.bloodless.com.br/pt/manejo-de-sangramento/>. Acessado em: 16/07/2021.