

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 26/05/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Lia Beatriz Mantovani Lopes

**Monitoramento da Qualidade do Processamento
Laboratorial no Transplante Autólogo de Células Progenitoras
Hematopoéticas.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre (a) em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Márjorie de Assis Golim

Botucatu – SP

2021

LIA BEATRIZ MANTOVANI LOPES

**Monitoramento da Qualidade do
Processamento Laboratorial no Transplante
Autólogo de Células Progenitoras
Hematopoéticas.**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre (a)
em Pesquisa e Desenvolvimento:
Biotecnologia Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Márjorie de Assis Golim

Botucatu – SP
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Lopes, Lia Beatriz Mantovani.

Monitoramento da qualidade do processamento
laboratorial no transplante autólogo de células
progenitoras hematopoéticas / Lia Beatriz Mantovani
Lopes.

- Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual
Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de
Medicina de Botucatu

Orientador: Marjorie de Assis

Golim Capes: 33004064

1. Células-tronco hematopoéticas. 2. Transplante
autólogo. 3. Indicadores de qualidade em
assistência à saúde. 4. Biotecnologia.

Palavras-chave: Células-tronco hematopoéticas;

DEDICATÓRIA

“A Deus que me proporcionou o dom da vida como também de estudar a mesma. Tentando compreender o maior milagre de todos, me aproximei Dele, através da vida Ele me deu vida”

AGRADECIMENTO

Agradeço em primeira instância a Deus. Como criador nos fez dotados de inteligência para compreendermos os maiores mistérios do universo e ao mesmo tempo nos instiga para tal. A Ti minha vida para todo sempre.

Agradeço ao meu marido Lucas por ter me ajudado (tanto nas tarefas diárias como neste trabalho), compreendido, apoiado, sendo meu parceiro em todos os aspectos da vida e não medindo esforços para estar ao meu lado. A você, meu futuro e nossa família.

Agradeço aos meus pais, Marcos e Claudinéia e ao meu irmão Leonardo, que não mediram esforços para que este trabalho fosse possível, desde o ventre até esse presente momento, sendo base e fortaleza em meio às tempestades da vida, proporcionando paz quando só havia caos, alegria quando meu alimento era lágrima, sorrisos em meio à dor. A vocês todo o meu amor e gratidão.

Agradeço a minha orientadora Marjorie Golim por todas as conversas, conselhos e momentos onde estivemos juntas. Ensinar é uma arte que poucos detêm você é uma dessas pessoas, pois me ensinou muito sobre o trabalho como também sobre a vida. O exemplo que você me passa como profissional me faz querer ser uma profissional melhor todos os dias. Agradeço a minha amiga e companheira de laboratório Aline Braz, sendo ela também um exemplo de profissional sempre me incentivando e contribuindo para que esse trabalho se realizasse. A vocês meu profissionalismo e lealdade.

Agradeço aos meus amigos que de forma direta ou indireta contribuíram com este trabalho, sendo esses: Francielle Ramalho; Rodrigo Lima; Mariana Puatto; Luis Guilherme Chimeno e Larissa Binelli. Esses muito me auxiliaram no processar das informações, na escrita do trabalho, no carinho de um simples “bom dia” que muito me fazia a diferença. A vocês meu carinho e saudade.

Agradeço a todos os funcionários do Hemocentro, envolvidos no TMO, em especial as enfermeiras Cláudia e Karina, por seus papéis fundamentais não apenas neste trabalho, mas como também na realização deste serviço no HCFMB.

Agradeço aos familiares e amigos que estão junto a mim nessa jornada. Tios, tias, primos, primas que sempre cuidando me ajudaram a encontrar meu lugar nesse mundo. Minhas avós Maria Aparecida, Maria e Doraci, ao meu saudoso avô Waldemar Furlan, que durante a escrita deste trabalho veio a se encontrar em um lugar melhor que nosso. Aos meus sogros Carlos e Valdete, meus cunhados Henrique, Felipe, Angélica e Isaac que sempre estiveram atentos às minhas necessidades e na medida do possível me ajudavam e incentivavam. Aos amigos Juliano Novak, Amanda Santos, Marcus Andrade, Larissa Ângelo, Daniela Sanches, Marcela Moura e Ana Cely que caminham junto a mim desde longa data, tornando essa caminhada mais leve e feliz. A vocês meus sorrisos e risadas, por quanto tempo elas durarem.

A todos os citados, este trabalho tem a marca de vocês em cada letra escrita.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”. (Madre Teresa de Calcutá)

LOPES, LBM. **Monitoramento da Qualidade do Processamento Laboratorial no Transplante Autólogo de Células Progenitoras Hematopoéticas**. 2021. 58 p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2021.

RESUMO

O Transplante de Células Tronco Hematopoética Autólogo (TCTH-auto) é terapia consolidada para tratamento de patologias onco-hematológicas e consiste em reestabelecer a função medular através da infusão intravenosa de células progenitoras hematopoéticas (CPH) do próprio paciente. Este estudo teve como objetivo caracterizar indicadores de qualidade na etapa de processamento laboratorial do TCTH-auto, através de análise retro-prospectiva de dados de pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). Neste contexto, a implementação de indicadores que permitam checar etapas do processo, são muito relevantes para sanar questões que encontramos durante e ao final deste. Os dados coletados compreendem o período de agosto de 2016 a dezembro de 2020, totalizando 107 pacientes, dos quais foram coletadas variáveis envolvidas no processo de TCTH-auto, e posteriormente submetidas à análises estatísticas convencionais e análises de dados avançadas, como técnicas de *Machine Learning*, árvore de decisão, Análise de Componentes Principais (PCA) e Análise de Discriminante Linear (LDA). As análises de *Machine Learning* nos permitiram identificar a partir do conjunto total de dados, um preditor da eficiência do processo de TCTH-auto, o CD34+ pré. Embora este também seja principal preditor do momento ideal da coleta por aférese, e isto já esteja bem consolidado na literatura e na prática clínica, os resultados do presente estudo validam o desempenho do serviço de transplantes. Diferencial foi estabelecido aplicando-se o algoritmo J48, culminando na obtenção de árvore de decisão preditiva que estabelece valores de corte. Quando a contagem de CPH no sangue periférico for >23 CD34/ μ L indica alta probabilidade da coleta ser eficiente, já valores de CD34 ≤ 23 / μ L indicam menor probabilidade de eficiência. A análise de Componentes Principais (PCA), indicou que as duas variáveis que apresentam maior correspondência com a eficiência da aférese são CD34+ pré

e hematócrito (Ht). Utilizando-se a Análise de Discriminante Linear (LDA) elaborou-se a equação (*score*) para predição da eficiência, combinando valores absolutos de CD34+ pré e Ht, a qual pode ser aplicada especialmente quando os valores de CD34+ estiverem menores que 23 μ L. Se o resultado da equação for $\leq -0,14$ a probabilidade de eficiência na coleta é maior, no entanto se $>-0,14$ a probabilidade de eficiência é baixa. Este indicador possibilita a realização da coleta em pacientes com CD34+ $<23\mu$ L. Outro indicador que pode ser adotado é o coeficiente de eficiência (CE) que possibilita avaliar a eficiência da leucaférese. Aplicando este indicador, observamos que temos obtido eficiências superiores às estimadas, de modo que podem ser estabelecidos maiores índices de estimativa de aférese. Diante do exposto, a identificação de potenciais indicadores de qualidade nas etapas desse processo que venham assegurar a qualidade do transplante de medula realizado no HCFMB, buscando a excelência e, tendo em vista o aumento de demanda neste serviço de abrangência regional, são de suma importância, entendendo-se que os resultados gerados por este estudo terão aplicabilidade imediata e poderão trazer melhorias na gestão da qualidade deste serviço de alta complexidade no âmbito do SUS.

Palavras-chaves: Células-Tronco Hematopoéticas; Indicadores de Qualidade em Assistência à Saúde; Transplante Autólogo.

LOPES, LBM. **Monitoring the Quality of Laboratory Processing in Autologous Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation.** 2021. 58 p. Thesis (Master's degree). Botucatu Medical School, São Paulo State University, Botucatu, 2021.

ABSTRACT

The Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT-auto) is a consolidated therapy for the treatment of onco-hematologic pathologies and consists of reestablishing the medullary function through the intravenous infusion of the patient's own hematopoietic progenitor cells (PHC). This study aimed to characterize quality indicators in the laboratory processing stage of the HSCT-auto, through the analysis of retrospective data from patients undergoing Bone Marrow Transplantation at Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine of Botucatu (HCFMB). In this context, the implementation of indicators that allow checking stages of the process are very relevant to resolve issues we encountered during the process. The collected data cover the period from August 2016 to December 2020, totaling 107 patients, of which variables involved in the HSCT-auto process were collected, and later submitted to conventional and advanced statistical analysis, such as Machine Learning techniques, tree of decision, Principal Component Analysis (PCA) and Linear Discriminant Analysis (LDA). Machine Learning analyzes allowed us to identify, from the total data set, an efficiency predictor of the HSCT-auto process, the CD34+ pre, which is the main predictor of the ideal moment of apheresis collection. Although this predictor is already well established in the literature and in clinical practice, the results validate its performance in our service. However, a differential was established by applying the J48 algorithm, resulting in a predictive decision tree that establishes cutoff values. When the CPH count in peripheral blood is >23 CD34/ μ L indicates a high probability of being efficient collection, while CD34 values ≤ 23 / μ L indicate a lower probability of efficiency. The Principal Component Analysis (PCA) indicated that the two variables that present the greatest correspondence with the efficiency of apheresis are CD34+ pre and hematocrit (Ht). Using Linear Discriminant Analysis (LDA), the equation (score) for efficiency prediction was elaborated, combining absolute values of

CD34+ pre and Ht, which can be applied especially when CD34+ values are less than 23 μ L. If the result of the equation is ≤ -0.14 the probability of efficiency in collection is higher, however if >-0.14 the probability of efficiency is low. This indicator makes it possible to carry out the collection in patients with CD34+ $<23\mu$ L. Another indicator that can be adopted is the coefficient of efficiency (EC), which makes it possible to assess the efficiency of leukapheresis. Applying this indicator, we observe that we have obtained efficiencies higher than those estimated, so that higher apheresis estimation rates can be established. Given the above, the identification of potential quality indicators in the stages of this process that will ensure the quality of the bone marrow transplant performed at the HCFMB, seeking excellence and, in view of the increased demand in this service with regional coverage, is of paramount importance, it being understood that the results generated by this study will have immediate applicability and may bring improvements in the quality management of this highly complex service within the SUS.

Keywords: Hematopoietic Stem Cells; Health Care Quality Indicators; Autologous Transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação Internacional das Células-Tronco levando em consideração a classe, os tipos celulares e a diferenciação

Figura 2 – Hematopoese

Figura 3 – Mobilização das CPHs da medula óssea para o sangue periférico

Figura 4 – Etapas do processo de transplante de medula óssea autólogo

Figura 5 – Gráfico demonstrando desempenho de mobilização

Figura 6 – Boxplot do esquema de estímulo em relação ao CD34+_pré

Figura 7 – Boxplot do esquema de estímulo em relação ao CD34+_pré

Figura 8– Árvore de decisão obtida pela aplicação do algoritmo J48 no conjunto de dados completo

Figura 9 – Boxplot de CD34+ agrupado pela eficiência da aférese

Figura 10 – Análise de Componentes Principais utilizando o pacote factoextra software R

Figura 11 – Análise de Discriminante Linear

Figura 12 – Boxplot relacionando o modelo LDA com a eficiência ou não eficiência da aférese

Figura 13 – Boxplot relacionando Ht com eficiência ou não eficiência da aférese

Figura 14 – Boxplot de CD34+_pré em relação ao diagnóstico

Figura 15 – Boxplot do produto da aférese em relação ao diagnóstico

Figura 16 – Boxplot da enxertia medular em relação ao produto da aférese

Figura 17 – Boxplot da enxertia medular em relação ao volume da bolsa de aférese

Figura 18 – Boxplot comparando CE por ano de serviço

Figura 19 – Boxplot comparando o CE dos equipamentos de aférese

Figura 20 – Boxplot comparando CE com os diagnósticos

Figura 21 – Boxplot comparando Delta CE com os diagnósticos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes elegíveis ao TCTH-auto de acordo com gênero, diagnóstico e regime de condicionamento.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CE	Coeficiente de Eficiência
CIBMTR	<i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>
CTE	Célula-Tronco Embrionária
CTN	Célula-Tronco Neural
CTG	Célula-Tronco Germinativa
CTH	Célula-Tronco Hematopoética
CTM	Célula-Tronco Mesenquimal
FITC	Isotiocianato de Fluoresceína
G-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HLA	Antígeno de Histocompatibilidade
HT	Hematócrito
IPS	<i>Induced Pluripotent Stem Cell</i> (células-tronco pluripotentes induzidas ou células reprogramadas)
ISHAGE	<i>International Society of Hematotherapy and Graft Engineering</i>
LDA	Análise Discriminante Linear
LFH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfoma não Hodgkin
MM	Mieloma Múltiplo
ML	<i>Machine Learning</i>
PBSC	<i>Peripheral Blood Stem Cell</i> (células-tronco do sangue periférico)
PCA	Análise de Componentes Principais
PE	Ficoeritrina
TCTH-auto	Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas Autólogo
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TMO	Transplante de Medula Óssea

SUMÁRIO

1. Introdução.....	16
1.1 Contextualização Histórica do Transplante de Medula Óssea.....	16
1.2 O Conceito de Transplante de Medula Óssea.....	17
1.3 Indicadores de Qualidade.....	24
2. Objetivos.....	27
2.1 Objetivo Geral.....	27
2.2 Objetivos Específicos.....	27
3. Casuística e Métodos.....	28
3.1 Análises de Dados.....	29
4. Resultados.....	30
4.1 Caracterização dos pacientes.....	30
4.2 Mobilização das CPHs.....	31
4.3 Quantificações do CD34+ do sangue periférico.....	33
4.4 Coleta de CD34+ na aférese.....	38
4.5 Enxertia medular.....	39
4.6 Eficiência.....	41
5. Discussão.....	45
6. Conclusão.....	50
7. Referência.....	51

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

A história do transplante de medula óssea tem aspectos peculiares, desde os estudos iniciais até a láurea do Prêmio Nobel de Medicina, concedida ao Dr. E. Donnall Thomas em 1990.

As primeiras pesquisas que visaram utilizar a medula óssea para tratar distúrbios hematológicos foram realizadas por Brown-Sequard no final do século XIX. No entanto, a primeira utilização intravenosa de medula óssea foi realizada por Osgood cerca de 50 anos depois, como parte do tratamento em uma paciente com anemia aplástica, porém sem sucesso (AKIL, 2018; CORGOZINHO, 2012). Os estudos observacionais em modelos experimentais mostravam que a infusão de componentes de uma medula óssea saudável em outra medula mielossuprimida poderia induzir a recuperação de sua função no receptor (KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2020).

Em 1949, JACOBSON e colaboradores demonstraram que ao proteger o baço contra uma dose de irradiação letal, o efeito nocivo era diminuído e a aplasia medular poderia ser minimizada. Com base nestas evidências, LORENZ et al. (1951) realizaram infusão intravenosa de medula óssea em camundongos após a irradiação letal, reafirmando o resultado protetor (THOMAS et al., 1999).

O primeiro transplante de medula óssea efetivo em seres humanos foi realizado por E. Donnall Thomas e sua equipe, em 1957. Foi um transplante singênico, realizado entre gêmeos monozigóticos, para tratamento de leucemia aguda (HENIG, 2014; KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2020).

Em 1968, em Minnessota - EUA, o médico Robert Good realizou o primeiro TMO alogênico em uma criança com imunodeficiência combinada grave (KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2020; CORGOZINHO, 2012). Logo depois, em 1969, E. Donnall Thomas e seu grupo realizaram em Seattle - EUA um TMO alogênico com a utilização de radioterapia em um paciente portador de leucemia, que recebeu altas doses de irradiação corporal total, seguido da infusão de medula óssea de seu irmão. Por suas pesquisas sobre o desenvolvimento de TMO Dr. Thomas foi laureado com o Prêmio Nobel de

Fisiologia e Medicina em 1990 (CORGOZINHO, 2012; KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2020; HENIG; ZUCKERMAN, 2014).

Desde então, o campo evoluiu e expandiu-se em todo o mundo. Novas indicações além de leucemia aguda e da anemia aplástica têm sido constantemente exploradas e agora incluem distúrbios congênitos do sistema hematopoético, distúrbios metabólicos e doenças autoimunes.

1.2 O CONCEITO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

As células-tronco têm características únicas, são células não especializadas que podem se reproduzir continuamente por meio da divisão celular assimétrica. Existem diferentes tipos de células-tronco que dependem de sua origem e potencialidade, as quais podem ser didaticamente classificadas quanto à sua diferenciação em: totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes, unipotentes, ou ainda, de acordo com o tecido de origem: embrionária, fetal, adulta (DESSEN; MINGRONI-NETTO, 2007; JANSEN et al., 2005).

As células-tronco adultas podem ainda ser classificadas em mesenquimais, hematopoiéticas e neurais. As características, classe (propriedade referente à plasticidade da célula), tipos celulares e tipo de diferenciação estão resumidos na figura 1.






Classe	Tipos Celulares	Tipo de Diferenciação
 Totipotente	Célula Tronco Embrionária do zigoto (CTE). Do 1 ^o ao 5 ^o dia pós fecundação	Em qualquer tipo de células incluindo anexos embrionários
 Pluripotente	Célula Tronco Embrionária do blastocisto (CTE) e iPSCs	Em >200 tipos celulares dos 3 folhetos embrionários, MAS não são capazes de diferenciar-se em anexos embrionários
 Multipotente	Célula Tronco Adulta (CTA): Fetal, Cordão Umbilical e Adulta	Diferencia-se em pelo menos 3 diferentes tipos celulares com origem no mesmo folheto embrionário
 Oligopotente	Célula Tronco Adulta (CTAo), linfóide e mieloide	Habilidade de se diferenciar em poucas células
 Unipotente	Célula Tronco Adulta (CTAu), tecidos específico	Célula Tronco Adulta, comissionada para um único tecido, por exemplo: pele...

Figura 1- Classificação Internacional das Células-Tronco levando em consideração a classe, os tipos celulares e a diferenciação.

6. CONCLUSÃO

Uma vez realizado o estudo, com a coleta de dados e processamento dos mesmos, foi possível identificar indicadores que asseguram a qualidade do processo laboratorial de TCTH-auto e que possam ser implementados e validados no serviço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

- ✓ Valores de CD34+ pré $>23/\mu\text{L}$.

- ✓ Função matemática para predição da eficiência de aférese utilizando CD34+ pré e hematócrito.

- ✓ Cálculo do Coeficiente de eficácia, indicando a qualidade da aférese.

7. REFERÊNCIAS

AFIFI, S *et al.* Upfront plerixafor plus G-CSF versus cyclophosphamide plus G-CSF for stem cell mobilization in multiple myeloma: efficacy and cost analysis study. **Bone Marrow Transplant**, v. 51, p. 546–52, 2016.

AKIL, F. **Avaliação da estratégia de coleta de células progenitoras hematopoiéticas em dias subsequentes para transplante autólogo em pacientes com patologias hematológicas.** Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, São Paulo, 2018.

ARMITAGE, S. *et al.* CD34⁺counts to predict the adequate collection of peripheral blood progenitor cells. **Bone Marrow Transplant**, v. 20, p.587–591, 1997.

AZEVEDO, W. RIBEIRO, M.C.C. Fontes de células-tronco hematopoiéticas para transplantes. **Revista USP**. v.33, n.4, p.381-389 , 2000.

BABIC, A., EUGENIA, T. **Cell Source and Apheresis.** In book: The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses, pp.71-87, 2018.

BALDOMERO H, *et al.* The EBMT activity survey2009: trends over the past 5 years. **Bone Marrow Transplant**, v. 46(4), p. 485–501, 2011.

BEGLEY CG *et al.* Purified colony-stimulating factors enhance the survival of human neutrophils and eosinophils *in vitro*: a rapid and sensitive microassay for colony-stimulating factors. **Blood**, v. 68, p.162-166,1986.

BITTAR, O. Indicadores de qualidade e quantidade em saúde. **RAS**, v. 3, n. 12 – Jul-Set, 2001.

BOGLARKA G., BRENDA M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. **Blood**, v.124 (3), p. 344–353, 2014.

BURGESS AW, METCALF D. Characterization of a serum factor stimulating the differentiation of myelomonocytic leukemic cells. **Int J Cancer**, v.26, p. 647-54, 1980.

CARRERAS, E. *et al.* **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.** 7^o edição. Springer International Publishing, 2019.

CARVALHO, C. C. de; GOLDENBERG, R. C. dos S. **Células-tronco Mesenquimais.** 1^o edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2012.

CASTRO JUNIOR CG. **Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.** 2002. Dissertação-Programa de Pós Graduação em ciências médicas: Pediatria. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2002.

CORGOZINHO M. M., GOMES J.R.A.A., GARRAFA V. Transplantes de Medula Óssea no Brasil: Dimensão Bioética. Ed. 22. **rev.latinoam.bioet**, v.12, N.1, p. 36-45, 2012.

DELAMAIN, M. **Correlação entre a quantidade de células CD34+ circulantes e a coleta por aférese de CPP em pacientes onco-hematológicos.** 2004. Dissertação - (Mestrado em Ciência Médica) Universidade Estadual de Campinas, Programa de Ciências Médicas do Departamento de Medicina, Campinas, 2004.

DESSEN. E. M. B., MINGRONI-NETTO, R. C. **Desvendando as células-tronco: dos sonhos à realidade.** 2007. Centro de Estudos do Genoma Humano, Instituto de Biociências Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

FONTAO-WENDEL, R *et al.* The absolute number of circulating CD34+ cells as the best predictor of peripheral hematopoietic stem cell yield. **J Hematother.**, v.8, p. 255-62, 1999.

FORD, C.D *et al.* An evaluation of predictive factors for CD34+ cell harvest yields from patients mobilized with chemotherapy and growth factors. **Transfusion**, v. 43, p.622-5, 2003.

GASPER, P.W. The hemopoietic system. In: FELDMAN, B.F. et al. Schalm's veterinary hematology. **Williams & Wilkins**, Cap.11, p.63-68, Philadelphia 2000.

GATTI, L. **Revisão sistemática de literatura em células-tronco hematopoiéticas: implicação da metodologia de criopreservação.** 2019. Dissertação de mestrado em Hemoterapia. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Campinas, 2019.

GERTZ, M.A. Current status of stem cell mobilization. **British Journal of Hematology**, v.150, p.647-662, 2010.

GIDRON, A *et al.* Can the stem cell mobilization technique influence CD34+ cell collection efficiency of procedures in patients with hematologic malignancies. **Bone Marrow Transplant**, v. 35, p. 243-6, 2005.

GRATAMA, J.W *et al.* Flow cytometry enumeration of CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. **Cytometry**, New York, v.34, n.3, p.128-142, 1998.

HENIG, I; ZUCKERMAN, T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v.5(4), p.1-15, 2014.

HU B, YASUI K. Effects of colony stimulating factors (CSFs) on neutrophil apoptosis: possible roles at inflammations site. **Int J Hematology**, v.66, p.179-88, 1997.

HERZOG, E.L *et al.* Plasticity of marrow-derived stem cells. **Blood**, New York, v.102, n.10, p. 3483-3493, 2003.

JACOBSON, L.O *et al.* Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine.**, v. 34, p.1538 – 1543, 1949.

JANSEN J, HANKS S, THOMPSON M, DUGAN MJ, AKARD LP. Transplantation of hematopoietic stem cells from peripheral blood. **J Cell Mol Med**, v. 9(1), p.37-50, 2005.

KHADDOUR K., HANA C.K., MEWAWALLA P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **StatPearls**, 2020.

KESSINGER, A., SHARP, JG. The whys and hows of hematopoietic progenitor and stem cell mobilization. **Bone Marrow Transplant.**, v.31, p.319- 29, 2003.

KINDWALL-KELLER, T. Peripheral stem cell collection: from leukocyte growth factor to removal of catheter. **J Clin Apher**, v. 29, p.199-205, 2014.

KORBLING, M., ANDERLINI, P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter?. **Blood**, v.98(10), p. 2900–2909, November, 2001.

KOEPSSELL, S. A.; JACOB, E. K., MCKENNA JR, D.H. The collection and processing of hematopoietic stem cells. **Technical manual**, p.713-728, 2014.

KNUDSEN LM, GAARSDAL E, JENSEN L, NIKOLAISEN K, JOHNSEN HE. Evaluation of mobilized CD34+ cell counts to guide timing and yield of large-scale collection by leukapheresis. **J Haematother**, v. 7, p. 45-52, 1998.

KNUDSEN LM, NIKOLAISEN K, GAARSDAL E, JOHNSEN HE. Kinetic studies during peripheral blood stem cell collection show CD34+ cell recruitment intra-apheresis. **J Clin Apheresis**, v.16, p. 114–119, 2001.

LEMOS N. E *et al.* Quantification of peripheral blood CD34 + cells prior to harvesting of stem cells by leukapheresis: a unique experience at the center. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 40(3), p. 213-218, 2018.

LORENZ, E *et al.* Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. **Journal of the National Cancer Institute**, v.12, p.197–201, 1951.

MAKAR S. R *et al.* Use of laboratory tests to guide initiation of autologous hematopoietic progenitor cell collection by apheresis: results from the

multicenter hematopoietic progenitor cell collection by Apheresis Laboratory Trigger Survey. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 28(4), p.198-204, Oct, 2014.

MENDRONE J. A. **Coleta de células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico após administração de ciclofosfamida e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF): uma análise de 307 pacientes.** 2008. Tese de Doutorado (Processos Imunes e Infecciosos). Universidade de São Paulo. São Paulo, 2008.

MEHTA, J *et al.* CD34⁺ cell collection efficiency does not correlate with the pre-leukapheresis hematocrit. **Bone Marrow Transplant**, v. 28, p. 597– 601, 2001.

MILONE, G *et al.* G-CSF alone vs cyclophosphamide plus G-CSF in PBPC mobilization of patients with lymphoma: results depend on degree of previous pretreatment. **Bone Marrow Transplant**, v. 31(9), p.747–54, 2003.

MOOG, R. Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells. **Curr Stem Cell Res Ther**, v.1, p.189–201, 2006.

NOGA SJ, VOGELSANG GB, MILLER SC, *et al.* Using point-of-care CD34 enumeration to optimize PBSC collection conditions. **Cytotherapy**, v. 3, p. 11-18, 2001.

OLIVEIRA C. A; MENDES M. E. **Gestão da fase analítica do laboratório:** como assegurar a qualidade na prática. 1ªEd. Rio de Janeiro: ControlLab, 2010.

PEREZ-SIMON, J. A *et al.* Clinical significance of CD34⁺ cell dose in long-term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 24, p. 1279–1283. 1999.

PIRELLI, L *et al.* Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. Società Italiana Di Emaferesi and Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). **Tranfusion**, v. 52, p. 893-905, April 2012.

PORNPRASERTSUD, N *et al.* The use of hematocrit level for predicting the efficiency of peripheral blood CD34⁺ cell collection after G-CSF Mobilization in Healthy Donors. **Journal of Clinical Apheresis**. v.30, p. 329-334, 2015.

PHELAN, R., ARORA, M., CHEN, M. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation. **CIBMTR US summary slides**, 2020. Disponível: <http://www.cibmtr.org>. Acesso em: 12 dez. 2020.

REMES, K. MATINLAURI, I. GRENMAN, S *et al.* Daily measurements of blood CD34⁺ cells after stem cell mobilization predict stem cell yields and posttransplant hematopoietic recovery. **J Haematother**, v. 6, p. 13-19, 1997.

ROCHA, V *et al.* Validation of a formula predictive of peripheral blood stem cell yield and successful collection in healthy allogeneic donors. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v.42 p. 2, 2020.

SAMARAS, P *et al.* Efficacy of Vinorelbine Plus Granulocyte ColonyStimulation Factor for CD34^b Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization in Patients with Multiple Myeloma. **American Society for Blood and Marrow Transplantation**, p.74-80, 2015.

SANTIS, G. C., PRATA, K. L. Criopreservação de células-progenitoras hematopoiéticas. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP**, Ribeirão Preto, v.42, n.1, p.36-47, jan./mar. 2009.

SANTOS GW. History of bone marrow transplantation. **Clin Haematol**, v.12, p. 611-639, 1983.

SARKODEE-ADOO, C *et al.* Influence of preapheresis clinical factors on the efficiency of CD34⁺ cell collection by large-volume apheresis. **Bone Marrow Transplantation.**, v.31, p. 851–855, 2003.

SOLMAZ, S *et al.* A Comparison of Fresenius Com.Tec Cell and Spectra Optia Cell Separators for Autologous and Allogeneic Stem Cell Collections: Single Center Experience. **Indian J Hematol Blood Transfus**, v. 34(4), p.677–683, 2018.

SUTHERLAND, D.R *et al.* The ISHAGE guidelines for CD34⁺ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. **J Hematother**, n.5, v.3, p.213-26, 1996.

SCOTT MA, GORDON MY. In search of the haemopoietic stemcell. **Br J Haematology**, v. 90(4), p.738–431, 1995.

TIWARI, A.K *et al.* Autologous peripheral blood stem cell harvest: Collection efficiency and factors affecting it. **Asian Journal of Transfusion Science**, v.10, p.93-97, 2016.

THOMAS, E.D *et al.* Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. **N. Engl. J. Med.**, v. 257, p. 491, 1957.

THOMAS, E.D. A history of haemopoietic cell transplantation. **British Journal of Haematology.**, v.105, p.330-339, 1999.

WEAVER, CH *et al.* An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. **Blood**, v. 86, p. 9-3961,

1995.

WELTE K, PLATZER E, LU L, GABRILOVE JL, LEVI E, MERTELSMANN R, *et al.* Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. **Proc Nat Acad Sci**, v.82, p.1526- 30, USA 1985.