

RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS

Acta Med Port 2008; 21: 412-426

USO DE FACTORES DE CRESCIMENTO DE GRANULÓCITOS

Recomendações da Sociedade Portuguesa de Hematologia

João FORJAZ DE LACERDA, Fernando LEAL DA COSTA,
Ana MARQUES PEREIRA, Fernando PRÍNCIPE, Adriana TEIXEIRA,
António PARREIRA

RESUMO

A administração de quimioterapia citotóxica pode complicar-se com a ocorrência de neutropenia e neutropenia febril. O seu tratamento implica, com frequência, internamento hospitalar para antibioterapia de largo espectro por via intravenosa. Muitas vezes, é necessário reduzir a dose ou atrasar a administração dos fármacos citotóxicos, o que diminui a intensidade relativa da dose do regime de tratamento. Os factores de crescimento dos granulócitos estimulam a proliferação e diferenciação dos neutrófilos e diminuem o número de dias de neutropenia grave e a incidência de neutropenia febril associada à quimioterapia citotóxica. Estão ainda indicados para colheita de progenitores hematopoiéticos para transplante autólogo e alogénico, bem como em doenças não oncológicas que cursam com neutropenia crónica. O presente artigo revê a evidência disponível referente à utilização de factores de crescimento de granulócitos em Hematologia.

SUMMARY

USE OF GRANULOCYTE GROWTH FACTORS

Recommendations of the Portuguese Society of Hematology

The administration of cytotoxic chemotherapy may be complicated by the emergence of neutropenia and febrile neutropenia, frequently determining hospital admission and intravenous treatment with broad spectrum antibiotics. Frequently, it is necessary to reduce the dose or to delay the administration of the cytotoxic drugs reducing the relative dose intensity of the chemotherapy regimen. Granulocyte growth factors stimulate the proliferation and differentiation of neutrophils and reduce the number of days of severe neutropenia and febrile neutropenia associated with cytotoxic chemotherapy. They are also indicated for the collection of hematopoietic progenitors for autologous and allogeneic transplantation, as well as in non malignant diseases associated with chronic neutropenia. This article reviews the evidence supporting the use of granulocyte growth factors in Hematology.

J.F.L.: Serviço de Hematologia e Transplantação de Medula. Hospital de Santa Maria. Lisboa

F.L.C.: Unidade de Transplantação de Medula Óssea. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Lisboa;

A.M.P.: Serviço de Hematologia. Hospital Garcia de Orta. Almada

F.P.: Serviço de Hematologia. Hospital de São João. Porto

A.T.: Serviço de Hematologia. Hospital da Universidade de Coimbra. Coimbra

A.P.: Departamento de Hematologia. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Lisboa

Sociedade Portuguesa de Hematologia

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

Os factores de crescimento de granulócitos (FCG) demonstraram eficácia na redução do risco de neutropenia febril (NF) associada à mielotoxicidade resultante de diversos tipos de tratamentos antineoplásicos ou imunossuppressores¹. Os FCG ligam-se a receptores específicos da membrana de progenitores mielóides promovendo a sua proliferação, diferenciação e maturação.

A neutropenia induzida pela quimioterapia citotóxica aumenta o risco de infecção e sépsis e impõe muitas vezes a necessidade de hospitalização com recurso a antibioterapia endovenosa, com morbilidade e mortalidade significativas²⁻⁴. O impacto na qualidade de vida dos doentes é elevado, reflectindo-se em perda de produtividade e num aumento dos custos para o sistema de saúde e para a sociedade^{5,6}.

O risco de NF em doentes sob tratamento antineoplásico depende de uma grande diversidade de factores, que se relacionam com o tipo do tumor, os regimes de quimioterapia citotóxica utilizados e ainda variáveis inerentes ao próprio doente. A NF não é um problema menor. De facto, uma revisão de Dale et al revelou que 25 a 40% dos doentes em início de terapêutica desenvolvem NF com regimes de quimioterapia citotóxica comuns⁷, e a ocorrência de neutropenia grave ou febril pode, por sua vez, condicionar reduções ou atrasos nas doses da quimioterapia citotóxica, com possível repercussão no sucesso do tratamento antineoplásico⁸.

Os FCG reduzem a incidência, duração e gravidade da neutropenia associada à quimioterapia e podem prevenir a emergência de infecções potencialmente fatais³. Numa meta-análise de ensaios aleatorizados em que o G-CSF foi utilizado em profilaxia primária em doentes com neoplasias não mielóides submetidos a quimioterapia citotóxica, verificou-se que, num universo de 3493 doentes, a prescrição de FCG resultou numa redução do risco de morte associada à infecção de 45%, da mortalidade precoce de 40% e de NF de 46%. Concomitantemente, os doentes a quem foi administrado G-CSF receberam uma intensidade de dose de quimioterapia citotóxica significativamente superior⁸. Assim, os fundamentos para a utilização de FCG são de ordem vária, impondo-se uma prescrição que seja efectiva, eficaz e eficiente dos pontos de vista clínico e económico.

Este artigo avalia a evidência publicada sobre a eficácia e segurança dos FCG em diversos contextos de utilização em doenças hematológicas, propondo-se recomendações para a sua utilização optimizada face à realidade nacional. A existência de linhas de orientação já publicadas facilitou o nosso trabalho e serviu de esqueleto para o texto que apresentamos^{2-4,9,10}. O nosso objectivo foi, no

cumprimento da missão da Sociedade Portuguesa de Hematologia, elaborar um conjunto de recomendações que seguissem a definição de *linhas de orientação*, tal como encaradas pelo *Institute of Medicine*, dos Estados Unidos da América, e pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, do Reino Unido: ***Afirmações sistematicamente desenvolvidas para ajudar o clínico e o doente nas decisões sobre o tratamento adequado para cada circunstância clínica específica***^{11,12}.

DEFINIÇÕES

Neutropenia

Para a definição dos vários graus de neutropenia, foram seguidos os critérios de toxicidade do *National Cancer Institute*, dos Estados Unidos da América (CTC-NCI versão 2.0, 1999)¹³. Consideram-se os seguintes graus de gravidade: Grau I: $1.5-2.0 \times 10^9/l$, Grau II: $1.0-1.5 \times 10^9/l$, Grau III: $0.5-1.0 \times 10^9/l$, Grau IV: $< 0.5 \times 10^9/l$.

Neutropenia Febril

Define-se NF como a presença de temperatura oral isolada $\geq 38,3$ °C ou superior a 38° C durante um período superior a 1 hora, com contagem absoluta de neutrófilos (CAN) inferior a $0.5 \times 10^9/l$, ou inferior a $1.0 \times 10^9/l$ com previsão de descida a menos de $0.5 \times 10^9/l$ ¹⁴.

Profilaxia Primária

Utilização profiláctica de FCG em doentes com elevado risco para NF desde o primeiro ciclo de quimioterapia citotóxica.

Profilaxia Secundária

Profilaxia com FCG em doentes com um episódio prévio de neutropenia grave. Tem como finalidade a prevenção da ocorrência de NF em ciclos de tratamento subsequentes.

Uso Terapêutico

Utilização de FCG para tratamento de uma neutropenia, com ou sem febre.

METODOLOGIA

A avaliação da evidência disponível baseou-se numa revisão de artigos originais e recomendações relativamente à eficácia e segurança da utilização de FCG em doentes com doenças hematológicas.

Foram seleccionadas para análise detalhada as normas publicadas pela *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*², pela *American*

Society of Clinical Oncology (ASCO)³, e pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁴, que serviram de base à elaboração das recomendações. As linhas de orientação da Sociedade Britânica de Hematologia e as canadianas, mais recentes, devendo ser citadas como outros exemplos nacionais de elaboração de recomendações, não foram usadas de forma sistemática por não trazerem nada de substancialmente novo à discussão do tema^{9,10}. Consideraram-se os artigos originais citados nas normas internacionais, meta-análises e revisões, tendo ainda sido efectuada uma pesquisa no *PubMed* de artigos originais publicados nos últimos 15 anos referentes a estudos observacionais e a ensaios clínicos não incluídos na elaboração das normas acima referidas.

A análise das normas internacionais e dos resultados dos artigos permitiram a elaboração de recomendações para a prescrição de FCG, tendo sido consideradas as seguintes categorias:

1. Formulação, início, duração e dose
2. Profilaxia em doenças linfoproliferativas
3. Utilização em leucemias agudas
4. Profilaxia em síndromes mielodisplásicas
5. Mobilização de progenitores hematopoiéticos
6. Recuperação pós-transplante
7. Recomendações em Pediatria
8. Recomendações em doenças não oncológicas
9. Terapêutica da neutropenia

RECOMENDAÇÕES PARA A ADMINISTRAÇÃO DE FCG

1) FORMULAÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E DOSE

a. Formulação

Existem dois FCG de administração diária (filgrastim e lenograstim) e uma forma peguilada de acção prolongada (pegfilgrastim). Não existe diferença em termos de eficácia clínica entre os dois FCG de administração diária^{2-4,8}. A equivalência da eficácia entre a administração de FCG diário e a forma peguilada, em relação à redução do número de dias de neutropenia grave após quimioterapia citotóxica, está bem demonstrada, sabendo-se que uma administração da forma peguilada corresponde ao efeito terapêutico obtido com a administração de aproximadamente 11 injeções diárias de FCG^{15,16}.

A administração da forma peguilada de FCG é mais cómoda para o doente do que as formas de administração diária, não existindo o risco de uma neutrofilia extrema

devido a um mecanismo de auto-regulação descrito para o pegfilgrastim¹⁷.

Dois estudos de fase III multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação em doentes com neoplasia da mama demonstraram uma menor incidência de NF no grupo de doentes tratados com pegfilgrastim do que com filgrastim, ainda que num dos casos esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa^{3,18,19}. Até à data, não existem estudos robustos em Hematologia que comparem a eficácia do pegfilgrastim com a dos FCG de administração diária.

b. Início

Os FCG devem ser iniciados nas primeiras 72 horas após o fim da quimioterapia citotóxica convencional e nas primeiras 120 horas após transplante de células progenitoras hematopoiéticas. Para a mobilização de células progenitoras hematopoiéticas para transplante autólogo ou alogénico o FCG deve ser iniciado 4 dias antes da primeira leucaferese³.

c. Duração

Após a administração de quimioterapia citotóxica, o FCG deve ser administrado até obtenção de CAN de 2 a $3 \times 10^9/l$.³

d. Dose e Via de Administração

As doses recomendadas são de 5 mcg/kg/dia para o filgrastim e de 150 mcg/m² para o lenograstim, por via subcutânea ou intravenosa, com excepção dos casos de mobilização de células progenitoras hematopoiéticas para transplante autólogo ou alogénico, em que está recomendada a dose de 10 mcg/kg/dia para ambos os fármacos de administração diária^{2,3}.

Em relação ao pegfilgrastim, deve ser realizada uma única administração de 6 mg, por via subcutânea, nas 24 horas subsequentes ao término da quimioterapia citotóxica. O tempo que medeia entre duas administrações de pegfilgrastim não deve ser inferior a 14 dias. Este fármaco ainda não está aprovado no contexto da transplantação de progenitores hematopoiéticos, nem em crianças ou adolescentes com menos de 45 kg²⁰.

2) PROFILAXIA EM DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS

As recomendações mais recentes advogam uma prescrição de FCG de acordo com a avaliação do nível de risco de NF, que é determinado por uma constelação de facto-

res que passam pela intensidade do regime de quimioterapia citotóxica, factores associados ao doente e o intuito com que o tratamento é administrado²⁻⁴.

A classificação da EORTC estipula que antes do primeiro ciclo de quimioterapia deve ser avaliado o risco de NF com base no regime de quimioterapia planeado, estratificando-se em três grupos: Alto Risco (> 20%), Risco Intermédio (10-20%) e Baixo Risco (<10%)². Os factores associados ao doente e à doença são importantes para a decisão de utilizar FCG nos regimes de quimioterapia que, por si só, representem um risco de FN menor do que 20% (Quadro 1). Por outro lado, a classificação da NCCN entra em linha de conta com todos os factores logo de início para a estratificação nos mesmos três grupos de risco, menos de 10%, 10 a 20% ou mais de 20% de probabilidade de NF⁴. Do ponto de vista didáctico, parece-nos mais simples a adopção do modelo da EORTC, que considera primeiro o risco dependente unicamente do regime de quimioterapia

e só depois entra em linha de conta com os factores dependentes do doente e da doença. De qualquer modo, o Quadro 1 apresenta os factores de risco considerados pelas duas classificações^{2,4}.

a. Alto Risco de Neutropenia Febril (≥ 20%)

É actualmente consensual que os FCG devem ser usados como profilaxia primária quando o risco de NF associado ao regime de quimioterapia citotóxica é ≥ 20%^{2-4,21} (Quadro 2). Tratam-se, na sua maioria, de esquemas indutores de pancitopenia prolongada devido à intensidade dos citotóxicos que são administrados.

b. Risco Intermédio de Neutropenia Febril (10 a 20%)

Neste grupo a decisão de profilaxia primária deve ser tomada de forma individualizada tendo em conta a avalia-

Quadro 1 – Factores de Risco para Neutropenia Febril

EORTC Regimes de Quimioterapia Indutores de NF em 10 a 20% dos Doentes	NCCN Todos os Doentes
<p>Alto Risco</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idade > 65 anos <p>Risco Aumentado*</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doença avançada - História de NF no passado - Ausência de profilaxia com antibióticos - Uso de FCG não planeado <p>Outros Factores**</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mau estado nutricional e geral - Sexo feminino - Hemoglobina < 12 g/dL - Disfunção renal - Disfunção hepática - Doença cardiovascular 	<p>Alto Risco</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regimes com antraciclinas, etoposido, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida - Número de fármacos mielossupressores > 2 - Intensidade de dose planeada > 85% da dose standard - Uso de FCG não planeado <p>Risco Intermédio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disfunção renal - Disfunção hepática - Quimioterapia ou radioterapia prévias - Neutropenia - Infecção ou ferida aberta <p>Risco Baixo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes - Cirurgia recente - Medicacões concomitantes (imunossupressores, diuréticos, fenotiazinas) <p>Principais Factores de Risco que Limitam a Intensidade de Dose</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia grave ou NF, em particular no 1º ciclo - Idade avançada - Nível educacional baixo - Doença cardiovascular - Doença renal - Obesidade - Mau estado nutricional - Doença do tecido conjuntivo - Doença oncológica avançada - Infiltração da medula óssea

* Evidência de nível I/II; ** Evidência de nível III/IV

Quadro 2 – Regimes de Tratamento e Risco de Neutropenia Febril

Risco NF	Regime	Fármacos
≥ 20%	ICE (± R)	Ifosfamida, Carboplatino, Etoposido ± Rituximab
	CHOP-14 (± R)	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona ± Rituximab
	MINE	Mesna, Ifosfamida, Mitoxantrona, Etoposido
	DHAP (± R)	Dexametasona, Citarabina, Cisplatino ± Rituximab
	ESHAP (± R)	Etoposido, Metilprednisolona, Citarabina, Cisplatino ± Rituximab
	VAPEC-B	Vincristina, Doxorubicina, Prednisolona, Etoposido, Ciclofosfamida, Bleomicina
	ACVBP	Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vindesina, Bleomicina Prednisolona
	Hyper-CVAD (± R)	Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina, Metotrexato, Dexametasona, Citarabina ± Rituximab
	BEACOPP	Bleomicina, Etoposido, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
10-20%	Mini-BEAM	Carmustina, Etoposido, Citarabina, Melfalan
	CHOP-21 (± R)	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona ± Rituximab
	FM (± R)	Fludarabina, Mitoxantrona ± Rituximab
	FC (± R)	Fludarabina, Ciclofosfamida ± Rituximab
	FND (± R)	Fludarabina, Mitoxantrona, Dexametasona ± Rituximab
	FCM	Fludarabina, Ciclofosfamida, Mitoxantrona
	STANFORD V	Doxorubicina, Vinblastina, Mustarda, Vincristina, Bleomicina, Etoposido, Prednisolona
<10%	ABVD	Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina
	COP (± R)	Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona ± Rituximab
	LOPP	Clorambucil, Vincristina, Procarbazina, Prednisona

ção de parâmetros clínicos, as características da doença, o nível de mielossupressão antecipado de acordo com o tipo de quimioterapia e o intuito do tratamento (Quadro 2). O Quadro 1 apresenta os principais factores de risco relacionados com a terapêutica e com o doente que aumentam de forma significativa o risco de NF, de acordo com as normas publicadas pela EORTC e NCCN. Na presença de um ou mais destes factores, a administração de FCG pode estar justificada.

c. Baixo risco de Neutropenia Febril (< 10%)

Quando o risco de NF é inferior a 10% não devem ser administrados FCG (Quadro 2), uma vez que a sua utilização não se traduz em custo/eficácia. Apesar de não estar recomendada por rotina a administração de FCG em doentes com linfoma de Hodgkin tratados com ABVD, a bleomi-

cina pode potenciar a toxicidade pulmonar, pelo que se recomenda uma maior vigilância nestas circunstâncias. Nos parágrafos seguintes, descrevemos sumariamente os principais estudos realizados em doentes com doenças linfoproliferativas que suportam as normas apresentadas.

Em doentes com linfoma não Hodgkin submetidos a tratamento com CHOP, R-CHOP ou CNOP, mais de metade das hospitalizações por NF ocorrem nos primeiros dois ciclos de tratamento, o que justifica o conceito de profilaxia primária com FCG neste contexto clínico^{21,22}.

Numa meta-análise que compilou 1823 doentes com linfoma não Hodgkin e linfoma de Hodgkin que receberam profilaxia primária com FCG verificaram-se reduções significativas do risco relativo (RR) de neutropenia grave (RR 0.67), NF (RR 0.74) e de infecção (RR 0.74)^{3,23}. No entanto, não se verificaram reduções no número de doentes que receberam antibióticos por via intravenosa nem na morta-

lidade associada à infecção^{3,23}. Nesta análise, também não se encontrou uma melhoria na sobrevivência global após a profilaxia primária com FCG^{3,23}.

Existem algumas observações individuais que justificam mencionar. Num estudo publicado em 1992, Pettengell et al aleatorizaram 80 doentes com linfoma não Hodgkin de alto grau tratados com VAPEC-B para receberem G-CSF diário ou não. Estes autores identificaram maiores incidências de neutropenia grau III (85% vs 35%, $p = .00001$) e de NF (44% vs 22%, $p = 0.04$) nos doentes que não receberam G-CSF²⁴. Também se verificaram menos e menores atrasos na administração da quimioterapia citotóxica devido à neutropenia e suas complicações nos doentes que receberam profilaxia com G-CSF ($p = 0.01$), com consequente aumento da intensidade de dose neste grupo de doentes²⁴. Grigg et al publicaram um estudo aberto em que 50 doentes idosos com linfoma não Hodgkin foram aleatorizados para um grupo de controlo ou para receberem uma de duas doses de pegfilgrastim (60 ou 100 mcg/kg) ou filgrastim (5 mcg/kg/dia)²⁵. A duração de neutropenia de Grau IV foi significativamente maior nos doentes que não receberam FCG²⁵. Num estudo Sueco, Osby et al²⁶ aleatorizaram 455 doentes idosos (idade mediana 71 anos) com linfoma não Hodgkin agressivo com estádios clínicos II a IV, não previamente tratados, para receberem CHOP ou CNOP de três em três semanas com ou sem filgrastim de dia dois até dia 10 a 14. Neste estudo, a taxa de resposta completa foi superior nos doentes tratados com CHOP em relação àqueles tratados com CNOP, não se tendo verificado qualquer impacto do filgrastim no tempo para a progressão da doença nem na taxa de sobrevivência global. No entanto, os doentes que receberam filgrastim tiveram menor incidência de neutropenia de grau IV, NF e, com um valor estatisticamente significativo em relação ao grupo de controlo, 90% ou mais dos doentes que fizeram profilaxia com filgrastim receberam a dose prevista de quimioterapia citotóxica²⁶. Silvestri et al estudaram o efeito da administração de filgrastim diário em doentes jovens (mediana de idades de 34 anos) com linfoma de Hodgkin submetidos a tratamento com ABVD²⁷. Esta é uma população de doentes que, em regra, não necessitaria de FCG para a manutenção do programa terapêutico. De facto, o algoritmo da EORTC considera que o risco de NF após ABVD é inferior a 10%. No entanto, no estudo italiano verificou-se que 17 dos 22 doentes necessitaram a administração de G-CSF, maioritariamente devido a neutropenia de grau III no dia de tratamento ($n = 11$), sem, no entanto, se ter verificado um aumento na taxa de NF nos doentes que não receberam FCG²⁷. Globalmente, os estudos apresentados demonstram o efeito benéfico dos FCG na redução da neutropenia e suas complicações.

Os FCG são também advogados para a manutenção de dose da quimioterapia citotóxica, bem como nos regimes de densificação de dose. Existe evidência robusta que suporta a utilização de FCG para evitar atrasos e/ou redução de dose da quimioterapia citotóxica²⁸. Em linfomas, existe também forte evidência do benefício dos FCG para a manutenção da intensidade/densidade de dose²⁹⁻³⁴. Pfreundschuh et al publicaram uma série de estudos em que avaliaram o papel da densificação de dose em doentes com linfoma não Hodgkin agressivo submetidos a quimioterapia com CHOP com ou sem etoposido de 14 em 14 dias ou de 21 em 21 dias e, mais recentemente, introduzindo também rituximab^{29,30,32}. Nestes estudos, a profilaxia com G-CSF, em particular nos esquemas administrados de 14 em 14 dias, foi fundamental para reduzir a neutropenia grave e suas complicações, bem como para a prossecução da quimioterapia prevista^{29,30,32}. No estudo em doentes idosos, a adição de G-CSF ao CHOP de 14 em 14 dias, em comparação com CHOP standard de 21 em 21 dias, acompanhou-se de um aumento da sobrevivência livre de eventos ($p = 0.003$) e de sobrevivência global ($p < 0.001$)²⁹. O grupo cooperativo Holandês e Belga (HOVON) também utilizou G-CSF profilacticamente para a administração de CHOP intensificado, numa tentativa de melhorar os resultados terapêuticos em doentes com linfoma não Hodgkin agressivo³¹. O grupo cooperativo japonês utilizou lenograstim num grupo de 70 doentes com linfoma não Hodgkin agressivo aleatorizados para receberem CHOP de 14 em 14 dias (11 injeções de lenograstim) ou CHOP intensificado de 21 em 21 dias (17 injeções de lenograstim)³³. A taxa de remissão completa e a sobrevivência livre de progressão foram idênticas nos dois grupos. No entanto, os doentes tratados com CHOP intensificado tiveram maior incidência de neutropenia e trombocitopenia grau IV³³. Em doentes com linfoma de Hodgkin tratados com BEACOPP standard ou escalonado, a administração de FCG também é essencial para manutenção da intensidade/densidade de dose³⁴.

Apesar dos benefícios descritos com a utilização de FCG em doentes com linfomas, e com a possível excepção da administração de FCG em regimes de densificação de dose, a vantagem dos estimuladores da granulopoiese, em termos de melhoria da sobrevivência, nunca foram claramente demonstrados. Existe mesmo evidência que a administração de FCG não tem impacto nas sobrevivências global ou livre de doença em doentes com doenças linfoproliferativas^{26,27,35-37}. Por outro lado, sabe-se que a manutenção da intensidade de dose é importante para a resposta terapêutica e que a mesma é limitada de forma significativa pela neutropenia e suas complicações que,

por sua vez, são frequentes em doentes com linfoma não Hodgkin tratados com CHOP, R-CHOP ou CNOP³⁸. O estudo de Lyman et al avaliou retrospectivamente os processos clínicos de 4522 doentes com linfoma não Hodgkin tratados nos EUA e verificou que 40% doentes tinham tido reduções da dose da quimioterapia superiores a 15% e que se verificaram atrasos na administração do tratamento superiores a seis dias em 24% dos doentes, com repercussão na intensidade de dose relativa administrada³⁸. Serão necessários estudos subsequentes especificamente desenhados para clarificar este ponto.

Finalmente, com a emergência da forma peguilada de G-CSF (pegfilgrastim), alguns estudos compararam o perfil de eficácia e segurança deste produto com a forma de administração diária^{15,25,39}. Vose et al aleatorizaram 66 doentes com linfoma de Hodgkin e não Hodgkin em recídea submetidos a tratamento com ESHAP para receberem filgrastim diário (mediana de 11 injeções) ou uma única injeção de pegfilgrastim¹⁵. Estes investigadores não encontraram diferenças significativas em relação à incidência e duração de neutropenia grau IV, à incidência de NF, à rapidez de recuperação de neutrófilos e ao perfil de toxicidade entre os dois FCG¹⁵. O estudo de Grigg et al também reporta equivalência terapêutica entre a administração diária de filgrastim e de pegfilgrastim em doentes idosos com linfoma não Hodgkin²⁵. O grupo da Universidade de Pavia comprovou a eficácia de pegfilgrastim na prevenção da neutropenia e da NF em 50 doentes com Linfoma não Hodgkin agressivo tratado com R-CHOP de 14 em 14 dias⁴⁰. Um grupo cooperativo Australiano testemunhou a eficácia do pegfilgrastim na prevenção das complicações na neutropenia em 30 doentes com mais de 60 anos com linfoma não Hodgkin agressivo tratados com CHOP de 14 em 14 dias⁴¹. No entanto, apesar da profilaxia primária com pegfilgrastim, só 47% dos doentes receberam a dose total de quimioterapia citotóxica na altura prevista durante todo o tratamento⁴¹. Balducci et al aleatorizaram 853 doentes com tumores sólidos ou linfoma não Hodgkin, com uma mediana de idades 72 anos, para receberem pegfilgrastim em profilaxia primária ou secundária após a quimioterapia citotóxica⁴². Verificaram que o grupo de doentes que realizou profilaxia primária com pegfilgrastim teve uma diminuição da incidência de NF e uma redução da hospitalização por neutropenia e NF em cerca de 50%, em relação ao grupo que recebeu profilaxia secundária⁴². Lane et al utilizaram pegfilgrastim em doentes com doenças linfoproliferativas submetidos a quimioterapia com Hyper-CVAD e compararam os resultados obtidos com dados históricos de doentes tratados com FCG de administração diária⁴³. Estes autores não encontraram di-

ferenças nos dois grupos em relação à duração de neutropenia grau IV, tempo para a recuperação de neutrófilos, incidência de NF e atrasos na administração de quimioterapia citotóxica, demonstrando equivalência entre o pegfilgrastim e os FCG diários em doentes submetidos a quimioterapia com Hyper-CVAD⁴³. Em resumo, no universo das doenças linfoproliferativas, o pegfilgrastim revelou perfis de eficácia e de toxicidade sobreponíveis aos FCG de administração diária.

3) UTILIZAÇÃO EM LEUCEMIAS AGUDAS

Leucemia Mielóide Aguda

a. Utilização de FCG após Quimioterapia de Indução de Remissão

Vários estudos demonstraram que a administração de FCG após o término do ciclo de quimioterapia de indução leva a uma diminuição ligeira do número de dias de neutropenia. Algumas séries referem também uma diminuição do número de infecções graves e de dias de hospitalização, mas estes dados não são consensuais nos diferentes estudos publicados⁴⁴⁻⁴⁶.

A utilização de FCG administrado imediatamente a seguir à terapêutica de indução nos doentes com leucemia aguda é uma iniciativa que se pode saldar por benefício para os doentes mas, na maioria dos estudos, não se provou nenhum impacto favorável na incidência de remissão conseguida, duração de remissão ou na taxa de sobrevivência global³. Num ensaio aleatorizado, oculto, o grupo cooperativo americano *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) investigou o papel da administração de GM-CSF na redução da neutropenia e suas complicações em 124 doentes com mais de 55 anos submetidos a terapêutica de indução com daunorrubicina e citarabina⁴⁵. Obtiveram-se resultados estatisticamente significativos favoráveis ao grupo do GM-CSF em relação à redução da toxicidade global, do número de dias de neutropenia, à toxicidade por infecções e à sobrevivência global (GM-CSF 10.6 meses *versus* Placebo 4.8 meses, $p = 0.048$)⁴⁵. Em contraste, no estudo de Godwin et al, do grupo cooperativo americano *Southwest Oncology Group* (SWOG), em doentes idosos com leucemia mielóide aguda submetidos a quimioterapia de indução também com daunorrubicina e citarabina, apesar da redução da neutropenia e do uso de antibióticos no grupo do filgrastim, não se verificou qualquer impacto no número de dias de hospitalização, taxa de remissão completa ou de sobrevivência⁴⁶. No estudo do Grupo Internacional de Leucemia Mielóide Aguda, 521

doentes com mais de 16 anos foram aleatorizados para receberem ou não filgrastim após a quimioterapia de indução e de consolidação⁴⁷. Em ambos os grupos verificaram-se reduções significativas na recuperação da neutropenia (mediana de cinco dias, $p < 0.0001$) e nos números de dias de febre (7 *versus* 8.5 dias, $p = 0.009$), de administração de antibióticos intravenosos (15 *versus* 18.5 dias, $p = 0.0001$), anti-fúngicos intravenosos (34% *versus* 43%, $p = 0.04$) e de hospitalização (20 *versus* 25 dias, $p = 0.0001$)⁴⁷. No estudo de Dombret et al⁴⁸, doentes com mais de 65 anos submetidos a terapêutica de indução com daunorubicina e citarabina foram aleatorizados ao dia oito após a quimioterapia para receberem ou não lenograstim, tendo-se verificado uma redução no número de dias de neutropenia (21 *versus* 27 dias, $p < 0.001$), sem diferenças na taxa de infecções nem na mortalidade às oito semanas. Apesar da taxa de remissão completa ter sido superior no grupo que recebeu lenograstim (70% *versus* 47%, $p = 0.002$), a sobrevivência global foi idêntica nos dois grupos⁴⁸.

Assim, de acordo com os dados escassos disponíveis nesta área, e seguindo as recomendações da ASCO³, pode-se aconselhar a utilização de FCG após a quimioterapia de indução em doentes idosos com leucemia mielóide aguda.

b. Utilização de FCG para Mobilização de Blastos

Um estudo dos grupos cooperativos Holandês-Belga e Suíço incluiu 640 doentes jovens (18 a 60 anos) com leucemia mielóide aguda tratados com idarrubicina e citarabina no primeiro ciclo e amsacrina no segundo ciclo para receberem concomitantemente ou não G-CSF com o intuito de estimular a entrada de células blásticas em ciclo celular⁴⁹. As taxas de remissão completa foram idênticas nos dois grupos. No entanto, após uma mediana de 55 meses, os doentes em remissão completa após a indução que tinham recebido G-CSF tiveram maior taxa de sobrevivência livre de doença (42% *versus* 33%, $p = 0.02$), devido a uma menor probabilidade de recaída ($p = 0.04$)⁴⁹. Apesar dos doentes com pior prognóstico não terem beneficiado da co-administração de G-CSF, os doentes de risco standard apresentaram vantagem em termos de sobrevivências global (45% *versus* 35%, $p = 0.02$) e livre de doença (45% *versus* 33%, $p = 0.006$)⁴⁹. Um outro ensaio cooperativo da EORTC e do grupo GINEMA aleatorizou doentes com leucemia mielóide aguda com mais de 60 anos para receberem lenograstim durante, durante e após, ou só após a quimioterapia de indução de remissão.⁴⁴ Estes investigadores encontraram vantagens estatisticamente significativas em termos da taxa de remis-

são completa nos dois grupos que receberam lenograstim concomitantemente com a quimioterapia (58.3% *versus* 48.6%, $p = 0.009$), ainda que não tivessem existido benefícios em termos das sobrevivências global e livre de eventos⁴⁴. Os doentes que receberam lenograstim após o término da quimioterapia tiveram uma diminuição no número de dias para recuperação de neutrófilos (20 *versus* 25 dias, $p < 0.001$) e de hospitalização (27.2 *versus* 29.7 dias, $p < 0.001$)⁴⁴. Um estudo cooperativo da EORTC e do Grupo Cooperativo Hemato-Oncológico Holandês e Belga em doentes com mais de 61 anos aleatorizados para receberem GM-CSF durante e após a quimioterapia de indução, não identificou diferenças em relação à taxa de remissão completa, nem na sobrevivência global, tendo-se observado unicamente um benefício na rapidez da recuperação de neutrófilos após a quimioterapia de indução (23 *versus* 25 dias, $p = .0002$)⁵⁰.

Esta é uma área em que o benefício da administração de FCG não é claro e que merece pesquisa futura. No entanto, as normas da ASCO, neste momento, não recomendam a sua utilização neste contexto³.

c. Consolidação/Intensificação

A administração FCG após as terapêuticas de consolidação está recomendada com o intuito de diminuir a incidência de infecção e a duração da hospitalização.³ Não existem benefícios em termos de duração de remissão, sobrevivência global ou sobrevivência livre de doença. Dois estudos aleatorizados com números significativos de doentes suportam esta recomendação^{47,51}. No estudo Francês, 194 doentes em remissão foram aleatorizados para receber G-CSF após as terapêuticas de consolidação/intensificação. Verificaram-se reduções estatisticamente significativas na redução da duração da neutropenia, no número de dias de hospitalização e na utilização de antibióticos e antifúngicos por via intravenosa⁵¹. Não houve qualquer impacto nos padrões de sobrevivência pela administração de G-CSF⁵¹.

As normas da ASCO de 2006 não aconselham a utilização de pegfilgrastim em doentes com leucemia mielóide aguda, devido à inexistência de estudos publicados até à data³. Em 2008, Sierra et al apresentaram resultados de um estudo aleatorizado entre filgrastim e pegfilgrastim após as terapêuticas de indução e consolidação em 84 doentes com leucemia mielóide aguda com citogenética de risco baixo ou intermédio⁵². Neste estudo, o pegfilgrastim apresentou eficácia em termos de redução do número de dias de neutropenia e um perfil de toxicidade idênticos ao filgrastim⁵².

Leucemia Linfoblástica Aguda

À semelhança das recomendações para a leucemia mielóide aguda, é preconizada pela ASCO a utilização de FCG após a quimioterapia de indução e de consolidação em doentes com leucemia linfoblástica aguda com o intuito de reduzir a incidência de neutropenia e as suas complicações³. Um estudo aleatorizado do grupo americano *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) em doentes adultos verificou ainda uma maior taxa de remissões completas no grupo de doentes que recebeu filgrastim mas, após 4.7 anos, não existiam diferenças estatisticamente significativas em termos de sobrevivência livre de doença ou sobrevivência global⁵³. Num estudo em crianças com leucemia linfoblástica aguda de alto risco não se verificaram diferenças em termos de NF, infecções graves e dias de hospitalização nos doentes alocados ao grupo do G-CSF, pelo que os autores não aconselham profilaxia com G-CSF neste subgrupo de doentes⁵⁴.

Leucemia Aguda refractaria ou em recidiva

Os resultados da literatura não são coincidentes e os benefícios encontrados são sempre escassos. Não se recomenda por rotina o uso de FCG nesta situação³.

4) PROFILAXIA EM SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

A utilização de FCG em doentes com mielodisplasias deve ser encarada em dois contextos distintos: como agentes profiláticos em doentes submetidos a quimioterapia intensiva de indução ou de consolidação, idêntico ao utilizado em leucemias mielóides agudas, e como terapêutica de suporte isolada ou em combinação com estimuladores da eritropoiese para melhoria das citopenias associadas à doença. Na primeira circunstância, após terapêutica com esquema de leucemia mielóide aguda, aplicam-se as recomendações definidas no capítulo anterior.

Os FCG podem também ser utilizados no tratamento de doentes com mielodisplasias de baixo risco ou risco intermédio 1 do *International Prognostic Scoring System* (IPSS) para melhoria das citopenias, em regra em associação com estimuladores da eritropoiese. Nestas circunstâncias, o uso de FCG recomendado inclui a administração inicial em doses convencionais (5 mcg/kg/dia) até à obtenção de resposta, seguida pela administração intermitente, 2 ou 3 vezes por semana, em doses baixas (1 a 5 mcg/kg/dia), em associação com eritropoietina, também em doses ajustadas à resposta obtida. Ainda que seja um tema controverso,

alguns estudos parecem demonstrar benefício com a administração prolongada de FCG nestes doentes na redução das citopenias e suas complicações, sem um aumento de risco de progressão para leucemia mielóide aguda^{55,56}. A utilização sistemática da associação de FCG e de estimuladores da eritropoiese em doentes com mielodisplasias de alto risco (Intermédio 2 e IPSS alto) não está recomendada primariamente devido à falta de resposta, uma vez que o risco de progressão para leucemia mielóide aguda não parece estar aumentado^{3,56}. O grupo do Instituto Karolinska avaliou recentemente os resultados a longo prazo da estimulação com FCG e eritropoietina em doentes com síndromes mielodisplásicas⁵⁷. Um total de 121 doentes tratados foram comparados com 237 doentes que não receberam a associação, tendo-se verificado uma resposta eritróide de 39% com uma duração mediana de 23 meses. Na análise multifactorial esta associação terapêutica associou-se a um benefício em termos de sobrevivência global ($p = 0.002$)⁵⁷. Neste estudo não se verificou um aumento da progressão para leucemia aguda, mesmo em doentes com aumento do número de blastos na medula óssea ou com citogenética desfavorável⁵⁷. Através do modelo preditivo de resposta a esta associação de factores estimuladores da hematopoiese, Hellstrom-Lindberg et al propuseram um algoritmo baseado na concentração sérica de eritropoietina e no número de unidades de concentrado de eritrócitos transfundidas por mês⁵⁸. Os doentes com eritropoietina sérica menor ou igual a 500 U/l e com necessidade de menos de duas unidades de eritrócitos por mês tiveram uma taxa de resposta de 61%, com uma melhoria significativa no índice de qualidade de vida⁵⁸. Assim, neste subgrupo de doentes, a administração da associação de factores de crescimento está indicada.

5) MOBILIZAÇÃO DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

O uso de progenitores hematopoiéticos colhidos a partir do sangue periférico (PHSP) é comum como forma de suporte hematopoiético nos transplantes autólogo e alogénico^{59,60}. Actualmente, de acordo com o registo do *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), tem havido uma clara preferência por este tipo de suporte hematopoiético⁶¹.

O transplante autólogo de PHSP colhidos após estimulação com G-CSF ou GM-CSF permite uma recuperação de neutrófilos e de plaquetas significativamente mais rápida do que aquela que se verifica no tradicional transplante autólogo de medula óssea⁶²⁻⁶⁶. Esta vantagem das células progenitoras colhidas do sangue periférico pode ser devida à estimulação dos progenitores hematopoiéticos.

Perfis sobreponíveis de *engraftment* foram observados após a transplantação de medula óssea autóloga estimulada com filgrastim^{67,68}. Existe evidência escassa que sugere que o filgrastim poder ser superior ao GM-CSF na estimulação de progenitores hematopoiéticos para transplante autólogo⁶⁹.

Vários ensaios investigaram a dose ótima para a colheita de um enxerto adequado. A dose standard em doentes não submetidos a quimioterapia citotóxica é a 10 mcg/kg/dia, com a colheita a iniciar-se ao dia cinco de estimulação⁷⁰. Doses mais elevadas permitem colheitas superiores de células progenitoras, ainda que tal não corresponda necessariamente a uma recuperação hematológica mais precoce no período pós-transplante^{71,72}.

Para lá de diferenças nos regimes de citaférese e de características biológicas, onde a existência de doença e a intensidade da quimioterapia prévia se destacam, crianças e indivíduos do sexo masculino mobilizam células progenitoras hematopoiéticas melhor do que doentes idosos e do sexo feminino^{73,74}.

A experiência na mobilização de progenitores hematopoiéticos para transplante autólogo estendeu-se rapidamente ao transplante alogénico, onde se demonstrou a exequibilidade e a segurança da técnica^{75,76}. Num ensaio aleatorizado, Bensinger et al demonstraram que, à semelhança do que se passava nos receptores de transplante autólogo, a recuperação de neutrófilos e de plaquetas era mais rápida após transplante alogénico de PHSP do que de medula óssea ($p < 0.001$ para ambos), sem aumentos significativos na incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda de graus II a IV e crónica. Este estudo revelou ainda uma melhoria na sobrevivência livre de doença aos dois anos no grupo de receptores de transplante de PHSP (65% versus 45%, $p = 0.03$)⁷⁵. No entanto, estudos subsequentes descrevem um aumento do risco de doença do enxerto contra o hospedeiro após transplante de PHSP⁷⁷. Uma meta-análise de estudos aleatorizados de transplante alogénico de medula óssea e de PHSP revelou um aumento da incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda ($p = 0.006$) e crónica, em particular da forma extensa ($p < 0.001$), após transplante de PHSP⁷⁷. Nesta análise também se verificou uma tendência para uma diminuição da taxa de recaída após transplante de PHSP, ainda que não tenha atingido significado estatístico⁷⁷. Este é um tópico importante que merece atenção e investigação futura.

Apesar de não ter aprovação pelas entidades reguladoras, o pegfilgrastim está a ser activamente investigado na estimulação de PHSP para transplante autólogo e alogénico⁷⁸⁻⁸³. Vários estudos demonstraram que a administração de pegfilgrastim após a quimioterapia citotóxica

permite uma mobilização adequada de PHSP para transplante autólogo em doentes com mieloma múltiplo ou linfoma⁷⁸⁻⁸². Russel et al apresentaram resultados de um estudo duplamente oculo em que 90 doentes com linfoma não Hodgkin submetidos a tratamento com ICE há 24 horas foram aleatorizados para receberem uma única dose de pegfilgrastim de 6 mg ou 12 mg, ou filgrastim 5 mcg/kg/dia até ao dia da leucaférese⁸². A colheita média de células CD34+ foi de 0.8 (0.5-1.4), 0.8 (0.5-1.6) e 1.2 (0.7-2.0) x 10⁶ células/kg nos grupos pegfilgrastim 6 mg, pegfilgrastim 12 mg e filgrastim, respectivamente⁸². Após transplante com BEAM, não se verificaram diferenças na recuperação de neutrófilos. Estes estudos sugerem que o pegfilgrastim pode ser equivalente aos FCG de administração diária na mobilização de PHSP para transplante autólogo.

O pegfilgrastim também está a ser investigado para a mobilização progenitores hematopoiéticos de doadores saudáveis para transplante alogénico⁸³. No estudo de Kroschinsky et al, 25 doadores familiares e 10 doadores não familiares receberam 12 mg de pegfilgrastim para colheita de PHSP ao dia cinco. A concentração máxima de células CD34+ ocorreu ao dia cinco e a colheita média de células CD34+ e de células CD3+ foi de 9.3 x 10⁶ células e de 3.9 x 10⁸ células por kg do receptor, respectivamente⁸³. Os principais efeitos adversos foram dor óssea, cefaleias e aumentos transitórios da LDH e da fosfatase alcalina⁸³. Mais estudos são necessários para determinar o papel do pegfilgrastim nesta área.

6) RECUPERAÇÃO PÓS-TRANSPLANTE

As grandes complicações da quimioterapia de alta dose com suporte de células progenitoras hematopoiéticas de medula óssea ou de sangue periférico incluem a recorrência da doença oncológica, infecção, necessidade de regime transfusional com glóbulos vermelhos e concentrados de plaquetas, atraso ou enxerto incompleto, toxicidade orgânica pelo regime mielo-ablativo e internamentos prolongados. No transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos acresce a doença do enxerto contra o hospedeiro.

Os FCG de administração diária são usados na dose de 5 mcg/kg/dia até um valor sustentado de contagem de neutrófilos, em valor absoluto, de pelo menos 2 a 3 x 10⁹/l⁸⁴. O uso de FCG em doentes submetidos a transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos leva a uma diminuição do número de dias de internamento, com redução do risco de infecção documentada, e do número de dias de antibióticos intra-venosos, sem contudo se verificar uma redução da mortalidade associada a infecções⁸⁴. A utilização de FCG após transplante autólogo de PHSP

em doentes com linfoma associou-se a um benefício económico⁸⁵. Em contraste, a utilização de G-CSF após transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos diminui a duração da neutropenia, mas não se associa a menos dias de antibióticos nem de hospitalização, não se verificando redução de custos⁸⁶. O grupo EORTC estudou retrospectivamente o efeito da administração de G-CSF após transplante de progenitores hematopoiéticos em 1789 doentes com leucemia aguda. Neste estudo, os doentes que receberam G-CSF tiveram, com valores estatisticamente significativos, aumentos da incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda graus II a IV e da mortalidade associada ao transplante e uma diminuição das sobrevivências global e livre de doença^{3,87}. Até novos estudos estarem disponíveis, a utilização de FCG neste contexto deve ser evitada.

O pegfilgrastim está também a ser investigado na aceleração da reconstituição hematopoiética após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos. Após administração ao dia um ou cinco a seguir ao transplante, vários estudos demonstraram a sua equivalência ou ligeira superioridade em relação ao filgrastim em doentes maioritariamente com linfomas ou mieloma, ainda que se tratassem de comparações com grupos históricos de doentes tratados com G-CSF diário⁸⁸⁻⁹¹. Martino et al aleatorizaram 37 doentes com mieloma múltiplo submetidos a autotransplante de PHSP após melfalan em alta dose para receberem 6 mg de pegfilgrastim no dia um ou filgrastim 5 mcg/kg/dia com início no dia quinto pós transplante⁹². Apesar de não terem havido diferenças em relação à duração de neutropenia grau IV e ao número de dias para recuperação de neutrófilos e plaquetas, a incidência de NF foi menor no grupo do pegfilgrastim (61.1% versus 100%, $p=0.003$), bem como a duração da NF (1.5 versus 4.0 dias, $p=0.005$), sugerindo, pelo menos, equivalência de eficácia entre o pegfilgrastim e o filgrastim neste contexto clínico.⁹²

7) RECOMENDAÇÕES EM PEDIATRIA

Tal como para os adultos, a utilização de FCG em profilaxia primária em doentes pediátricos com doenças oncológicas obedecerá aos mesmos critérios adaptados ao risco de NF. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados, publicada em 2004, referente à utilização de FCG profilático em doentes pediátricos com risco NF demonstrou uma diminuição no risco relativo da NF, da infecção documentada, do uso de anfotericina B e do número de dias de hospitalização⁹³. No entanto, não se verificou um efeito na mortalidade determinada pela infecção⁹³.

A utilização de FCG em crianças com leucemia linfoblástica aguda deve ser cautelosa, dado que existem dados que sugerem um aumento de risco de síndromes mielodisplásicas e leucemias mielóides secundárias à terapêutica, em particular com a utilização concomitante de irradiação, inibidores da topoisomerase II ou de agentes alquilantes^{3,94}. As crianças que receberam FCG tiveram um risco acrescido de doenças mielóides secundárias, mesmo quando não sujeitas a irradiação⁹⁴.

A utilização de FCG no tratamento da NF em doentes de idade pediátrica acelera a recuperação dos neutrófilos diminuindo marginalmente o número de dias de febre e de internamento⁹⁵, a sua utilização neste contexto deve centrar-se em doentes de alto risco.

8) RECOMENDAÇÕES EM DOENÇAS NÃO ONCOLÓGICAS

A principal utilização de FCG em doenças não oncológicas advém do seu emprego em síndromes que cursam com neutropenia crónica grave, como a neutropenia idiopática, a neutropenia cíclica e as formas congénitas de neutropenia. Estes doentes têm infecções bacterianas graves de repetição. Por este motivo, a utilização de FCG neste contexto tem sido investigada. Um ensaio aleatorizado de fase III demonstrou que doentes com neutropenia crónica grave tratados com filgrastim têm um aumento da produção e maturação de neutrófilos e do número de neutrófilos circulantes, a que se associa uma diminuição do número de infecções⁹⁶. A utilização prolongada de FCG em doentes com neutropenia congénita grave pode também aumentar o risco de síndromes mielodisplásicas e de leucemias mielóides agudas⁹⁷.

Dependendo da situação clínica, a utilização de FCG em doentes não oncológicos com neutropenia pode justificar-se quando a CAN for inferior a $1,5 \times 10^9/l$, ainda que a maioria dos estudos em doentes com neutropenia crónica grave incluam doentes com CAN inferiores a $1,0 \times 10^9/l$.

9) TERAPÊUTICA DA NEUTROPENIA

Na neutropenia não febril não está recomendado o uso terapêutico de FCG. Na neutropenia febril há evidência de que os FCG estão indicados quando estão presentes os seguintes factores preditivos de má evolução clínica: neutropenia prolongada por mais de 10 dias, neutropenia profunda ($CAN < 0.1 \times 10^9/l$), idade superior a 65 anos, doença primária não controlada, pneumonia, sépsis, infecção fúngica ou hospitalização no momento do desenvolvimento da febre²⁻⁴.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às Dras. Sofia Andrade e Inês Moital, da Consultora Científica KeyPoint, o apoio na pesquisa bibliográfica, e à Amgen Biofarmacêutica o apoio logístico e financeiro para a organização deste grupo de trabalho.

Conflito de interesses:

Vidé em Agradecimentos.

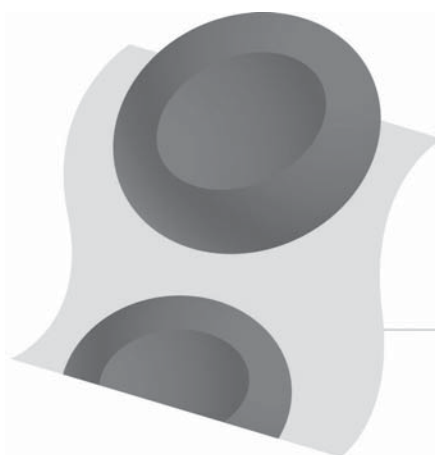
BIBLIOGRAFIA

1. LYMAN GH, SHAYNE M: Granulocyte colony-stimulating factors: finding the right indication. *Curr Opin Oncol.* 2007;19(4):299-307
2. AAPRO MS, CAMERON DA, PETTENGELL R et al: EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42(15):2433-53
3. SMITH TJ, KHATCHERESSIAN J, LYMAN GH et al: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3187-205
4. CRAWFORD J, ALTHAUS B, ARMITAGE J et al: National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myeloid growth factors. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(2):188-202
5. LYMAN GH, KUDERER NM. Filgrastim in patients with neutropenia: potential effects on quality of life. *Drugs* 2002;62 (Suppl 1):65-78
6. LYMAN GH, KUDERER NM: The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50(2):129-146
7. DALE DC: Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002;62 (Suppl 1):1-15
8. KUDERER NM, DALE DC, CRAWFORD J, LYMAN GH: Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3158-67
9. PAGLIUCA A, CARRINGTON PA, PETTENGELL R, TULE S, KEIDAN J: Haemato-Oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2003;123(1):22-33
10. KOUROUKIS CT, CHIA S, VERMA S, et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Curr Oncol* 2008;15(1):9-23
11. Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use. Institute of Medicine (IOM). Field MJ, Lohr KN, Editores. National Academy Press, Washington, D.C 1992
12. http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/developingniceclinicalguidelines/clinicalguidelinedevelopmentmethods/theguidelinesmanual2007/the_guidelines_manual_2007.jsp (Acedido em Outubro 2008)
13. Reporting Guidelines: Common Toxicity Criteria Document. http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf (Acedido em Outubro 2008)
14. HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-751
15. VOSE JM, CRUMP M, LAZARUS H et al: Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphomas. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):514-9
16. GRIGG A, SOLAL-CELIGNY P, HOSKIN P et al: Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non/Hodgkin-s lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44(9):1503-8
17. ROSKOS LK, LUM P, LOCKBAUM P, SCHWAB G, YANG BB: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of pegfilgrastim in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46(7):747-757
18. GREEN MD, KOELBL H, BASELGA J et al: A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14(1):29-35
19. HOLMES FA, O'SHAUGHNESSY JA, VUKELJA S et al: Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):727-731
20. Neulasta®: Resumo das Características do Medicamento. Julho 2007 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neulasta/H-420-P1-pt.pdf>
21. LYMAN GH: Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the Use of Myeloid Growth Factors with Cancer Chemotherapy: A Review of the Evidence. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2005;4(3):557-571
22. LYMAN GH, DELGADO DJ: Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2003;98(11):2402-9
23. BOHLIUS J, REISER M, SCHWARZER G, ENGERT A: Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003189
24. PETTENGELL R, GURNEY H, RADFORD JA et al: Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood.* 1992;80(6):1430-6
25. GRIGG A, SOLAL-CELIGNY P, HOSKIN P et al: International Study Group. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44(9):1503-8
26. OSBY E, HAGBERG H, KVALØY S et al: Nordic Lymphoma Group. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood* 2003;101(10):3840-8
27. SILVESTRI F, FANIN R, VELISIG M et al: The role of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in maintaining dose intensity during conventional-dose chemotherapy with ABVD in Hodgkin's disease. *Tumori* 1994;80(6):453-8

28. LYMAN GH, KUDERER NM, DJULBEGOVIC B: Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2002;112(5):406-411
29. PFREUNDSCHUH M, TRÜMPER L, KLOESS M et al: German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):634-641
30. PFREUNDSCHUH M, TRÜMPER L, KLOESS M et al: German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):626-633
31. VERDONCK LF, NOTENBOOM A, DE JONG DD et al: Intensified 12-week CHOP (I-CHOP) plus G-CSF compared with standard 24-week CHOP (CHOP-21) for patients with intermediate-risk aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 trial of the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). *Blood* 2007;109(7):2759-66
32. PFREUNDSCHUH M, SCHUBERT J, ZIEPERT M et al: German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9(2):105-116
33. ITOH K, OHTSU T, FUKUDA H et al: Members of the lymphoma study group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Randomized phase II study of biweekly CHOP and dose-escalated CHOP with prophylactic use of lenograstim (glycosylated G-CSF) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9505. *Ann Oncol* 2002;13(9):1347-55
34. DIEHL V, FRANKLIN J, PFREUNDSCHUH M et al: German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2386-95. Erratum in: *N Engl J Med* 2005;353(7):744 (erro na dosagem de fármaco)
35. SUNG L, NATHAN PC, ALIBHAI SM, TOMLINSON GA, BEYENE J: Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007;147(6):400-411
36. BURTON C, LINCH D, HOSKIN P et al: A phase III trial comparing CHOP to PMitCEBO with or without G-CSF in patients aged 60 plus with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2006;94(6):806-813
37. GISSELBRECHT C, HAIOUN C, LEPAGE E et al: Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Leuk Lymphoma* 1997;25(3-4):289-300
38. LYMAN GH, DALE DC, FRIEDBERG J, CRAWFORD J, FISHER RI: Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol* 2004;22(21):4302-11
39. NOGA SJ, CHOKSI JK, DING B, DREILING L, OZER H: Low incidence of neutropenic events in patients with lymphoma receiving first-cycle pegfilgrastim with chemotherapy: results from a prospective community-based study. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7(6):413-420
40. BRUSAMOLINO E, RUSCONI C, MONTALBETTI L et al: Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica* 2006;91(4):496-502
41. WOLF M, BENTLEY M, MARLTON P et al: Pegfilgrastim to support CHOP-14 in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47(11):2344-50
42. BALDUCCI L, AL-HALAWANI H, CHARU V et al: Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007;12(12):1416-24
43. LANE SW, CRAWFORD J, KENEALY M et al: Safety and efficacy of pegfilgrastim compared to granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) supporting a dose-intensive, rapidly cycling anti-metabolite containing chemotherapy regimen (Hyper-CVAD) for lymphoid malignancy. *Leuk Lymphoma* 2006;47(9):1813-7
44. AMADORI S, SUCIU S, JEHN U et al: Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study of the EORTC and GINEMA leukemia groups. *Blood* 2005;106(1):27-34
45. ROWE JM, ANDERSON JW, MAZZA JJ et al: A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood* 1995;86(2):457-462
46. GODWIN JE, KOPECKY KJ, HEAD DR et al: A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group Study (9031). *Blood* 1998;91(10):3607-15
47. HEIL G, HOELZER D, SANZ MA et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Blood* 1997;90(12):4710-8
48. DOMBRET H, CHASTANG C, FENAUX P et al: A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. AML Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1995;332(25):1678-83
49. LÖWENBERG B, VAN PUTTEN W, THEOBALD M et al: Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;349(8):743-752
50. LÖWENBERG B, SUCIU S, ARCHIMBAUD E et al: Use of recombinant GM-CSF during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia: final report of AML-11, a phase III randomized study of the Leukemia Cooperative Group of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. *Blood* 1997;90(8):2952-61.
51. HAROUSSEAU JL, WITZ B, LIOURE B, et al. Granulocyte

- colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucémies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol* 2000;18(4):780-7
52. SIERRA J, SZER J, KASSIS J et al: A single dose of pegfilgrastim compared with daily filgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for low-to-intermediate risk acute myeloid leukemia: results from a randomized, double-blind, phase 2 trial. *BMC Cancer* 2008;8:195
53. LARSON RA, DODGE RK, LINKER CA et al: A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998;92(5):1556-64
54. HEATH JA, STEINHERZ PG, ALTMAN A et al: Children's Cancer Group. Human granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1612-7
55. HELLSTRÖM-LINDBERG E, AHLGREN T, BEGUIN Y et al: Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998;92(1):68-75
56. JÄDERSTEN M, MONTGOMERY SM, DYBEDAL I, PORWIT-MACDONALD A, HELLSTRÖM-LINDBERG E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005;106(3):803-811
57. JÄDERSTEN M, MALCOVATI L, DYBEDAL I et al: Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3607-13
58. HELLSTROM-LINDBERG E, GULBRANDSEN N, LINDBERG G et al: A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120(6):1037-46
59. BENSINGER WI, WEAVER CH, APPELBAUM FR et al: Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1995;85(6):1655-8
60. KORBLING M, CHAMPLIN R. Peripheral blood progenitor cell transplantation: a replacement for marrow auto- or allografts. *Stem Cells* 1996;14(2):185-195
61. GRATWOHL A, BALDOMERO H, SCHMID O, HORISBERGER B, BARGETZI M, URBANO-ISPIZUA A: Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(7):575-590
62. GIANNI AM, SIENA S, BREGNI M et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet* 1989;2:580-5
63. BEYER J, SCHWELLA N, ZINGSEM J et al: Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1328-35
64. PETERS WP, ROSNER G, ROSS M et al: Comparative effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on priming peripheral blood progenitor cells for use with autologous bone marrow after high-dose chemotherapy. *Blood*. 1993;81(7):1709-19
65. CHAO NJ, SCHRIBER JR, GRIMES K et al Granulocyte colony-stimulating factor "mobilized" peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood* 1993;81(8):2031-5
66. SCHMITZ N, LINCH DC, DREGER P et al: Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996;347:353-7
67. GLASPY JA: Hematopoietic management in oncology practice. Part 1. Myeloid growth factors. *Oncology (Williston Park)* 2003;17(11):1593-1603
68. DAMIANI D, FANIN R, SILVESTRI F et al: Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim-mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients. *Blood* 1997;90(1):36-42
69. WEAVER CH, SCHULMAN KA, WILSON-RELYEA B, BIRCH R, WEST W, BUCKNER CD: Randomized trial of filgrastim, sargramostim, or sequential sargramostim and filgrastim after myelosuppressive chemotherapy for the harvesting of peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 2000;18(1):43-53
70. GRIGG AP, ROBERTS AW, RAUNOW H et al: Optimizing dose and scheduling of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) for mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells in normal volunteers. *Blood* 1995;86(12):4437-45
71. ENGELHARDT M, BERTZ H, AFTING M, WALLER CF, FINKE J: High-versus standard-dose filgrastim (rhG-CSF) for mobilization of peripheral-blood progenitor cells from allogeneic donors and CD34(+) immunoselection. *J Clin Oncol*. 1999;17(7):2160-72
72. DEMIRER T, AYLI M, OZCAN M et al: Mobilization of peripheral blood stem cells with chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): a randomized evaluation of different doses of rhG-CSF. *Br J Haematol* 2002;116(2):468-474
73. FISCHER JC, FRICK M, WASSMUTH R, PLATZ A, PUNZEL M, WERNET P: Superior mobilisation of haematopoietic progenitor cells with glycosylated G-CSF in male but not female unrelated stem cell donors. *Br J Haematol* 2005;130(5):740-6
74. DE LA RUBIA J, DIAZ MA, VERDEGUER A et al: Donor age related differences in PBPC mobilization with rHuG-CSF. *Transfusion* 2001;41(2):201-5
75. BENSINGER WI, MARTIN PJ, STORER B et al: Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001;344(3):175-181
76. DE LA RUBIA J, DE ARRIBA F, ARBONA C et al: Follow-up of healthy donors receiving granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection. Results of the Spanish Donor Registry. *Haematologica* 2008;93(5):735-740
77. CUTLER C, GIRI S, JEYAPALAN S, PANIAGUA D, VISWANATHAN A, ANTIN JH: Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3685-91
78. ISIDORI A, TANI M, BONIFAZI F et al: Phase II study of a single pegfilgrastim injection as an adjunct to chemotherapy to mobilize stem cells into the peripheral blood of pretreated lymphoma patients. *Haematologica* 2005;90(2):225-231

79. STEIDL U, FENK R, BRUNS I et al: Successful transplantation of peripheral blood stem cells mobilized by chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(1):33-6
80. KROSCHINSKY F, HÖLIG K, PLATZBECKER U et al: Efficacy of single-dose pegfilgrastim after chemotherapy for the mobilization of autologous peripheral blood stem cells in patients with malignant lymphoma or multiple myeloma. *Transfusion* 2006;46(8):1417-23
81. FRUEHAUF S, KLAUS J, HUESING J et al: Efficient mobilization of peripheral blood stem cells following CAD chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(12):743-750
82. RUSSELL N, MESTERS R, SCHUBERT J et al: A phase 2 pilot study of pegfilgrastim and filgrastim for mobilizing peripheral blood progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy. *Haematologica* 2008;93(3):405-412
83. KROSCHINSKY F, HÖLIG K, POPPE-THIEDE K et al: Single-dose pegfilgrastim for the mobilization of allogeneic CD34+ peripheral blood progenitor cells in healthy family and unrelated donors. *Haematologica* 2005;90(12):1665-71
84. DEKER A, BULLEY S, BEYENE J et al: Meta-analysis of randomized controlled trials of prophylactic granulocyte colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor after autologous and allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5207-15
85. MCQUAKER IG, HUNTER AE, PACEY S, HAYNES AP, IQBAL A, RUSSELL NH: Low-dose filgrastim significantly enhances neutrophil recovery following autologous peripheral-blood stem-cell transplantation in patients with lymphoproliferative disorders: evidence for clinical and economic benefit. *J Clin Oncol* 1997;15(2):451-7
86. STINSON TJ, ADAMS JR, BISHOP MR, KRUSE S, TARANTOLO S, BENNET CL: Economic analysis of a phase III study of G-CSF vs placebo following allogeneic blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26(6):663-6
87. RINGDEN O, LABOPIN M, GORIN NC et al: Treatment with granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia, increase the risk of graft-versus-host disease and death: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2004;22(3):416-3
88. JAGASIA MH, GREER JP, MORGAN DS et al: Pegfilgrastim after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplant: phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(12):1165-9
89. STABER PB, HOLUB R, LINKESCH W, SCHMIDT H, NEUMEISTER P: Fixed-dose single administration of Pegfilgrastim vs daily Filgrastim in patients with haematological malignancies undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(9):889-893
90. VANSTRAELEN G, FRÈRE P, NGIRABACU MC, WILLEMS E, FILLET G, BEGUIN Y: Pegfilgrastim compared with Filgrastim after autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2006;34(3):382-8
91. BALLESTRERO A, BOY D, GONELLA R et al: Pegfilgrastim compared with filgrastim after autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with solid tumours and lymphomas. *Ann Hematol* 2008;87(1):49-55
92. MARTINO M, PRATICÒ G, MESSINA G et al: Pegfilgrastim compared with filgrastim after high-dose melphalan and autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* 2006;77(5):410-5
93. SUNG L, NATHAN PC, LANGE B et al: Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3350-6
94. RELLING MV, BOYETT JM, BLANCO JG et al: Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood*. 2003;101(10):3862-7
95. OZKAYNAK MF, KRAILO M, CHEN Z, FEUSNER J: Randomized comparison of antibiotics with and without granulocyte colony-stimulating factor in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(3):274-280
96. DALE DC, BONILLA MA, DAVIS MW et al: A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81(10):2496-2502
97. ROSENBERG PS, ALTER BP, BOLDYARD AA et al: The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107(12):4628-35



Sociedade Portuguesa de Hematologia