

Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais

Portaria SAS/MS nº 212, de 10 de abril de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

A revisão da literatura foi feita por meio de busca no Medline/PubMed e em *links* relevantes (incluindo-se *Cochrane Controlled Trials Register*) com as palavras-chave *granulocyte colony-stimulating factors [G-CSF] OR granulocyte-macrophage colony-stimulating factors [GM-CSF] OR white blood cell growth factors OR hematopoietic colony-stimulating factors AND neutropenia OR aplastic anemia OR myelodysplastic syndromes*, restringindo-se aos seguintes tipos de estudo: *randomized controlled trial, meta-analysis, practice guidelines, reviews*. O período considerado inclui desde o ano de 2001 até dezembro de 2009*. Todos os estudos encontrados foram avaliados. Consideraram-se, também, referências relevantes já incluídas no protocolo anterior (04 de novembro de 2002), bem como aquelas derivadas dos artigos selecionados inicialmente.

2 INTRODUÇÃO

Os fatores de crescimento da linhagem mieloide (G-CSF – filgrastim/lenograstim e GM-CSF – molgramostim/sargramostim) fazem parte da família de citocinas reguladoras da proliferação, diferenciação e ativação funcional das células hematopoiéticas mieloides (progenitoras e maduras).

G-CSF regula a produção da linhagem neutrofílica. Sua administração em humanos promove aumento dose-dependente nos níveis de neutrófilos circulantes, sobretudo por reduzir o tempo de maturação da célula progenitora até o neutrófilo maduro. Filgrastim é uma glicoproteína produzida por técnica de DNA recombinante pela *Escherichia coli*. Já lenograstim é produzido por células derivadas de ovário de hamster. Ambos se ligam a receptores específicos da membrana de progenitores mieloides, promovendo a proliferação e diferenciação da linhagem neutrofílica e ativando as funções fagocíticas e citotóxicas de neutrófilos maduros.

GM-CSF estimula o crescimento de colônias de granulócitos, macrófagos e eosinófilos. Seu uso em humanos resulta em aumento dose-dependente dos neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e, às vezes, linfócitos no sangue periférico. Molgramostim, em virtude de um número maior de efeitos adversos, é pouco usado^{1,2}.

Apesar de outras complicações, particularmente as hemorrágicas, as infecções permanecem como as principais causas de morbimortalidade nos pacientes com anemia aplástica grave e mielodisplasia, estando o grau de infecção diretamente relacionado com o grau de neutropenia. O impacto na qualidade de vida dos pacientes é elevado, bem como os custos para o sistema de saúde^{3,4}. Apesar do efeito benéfico de G-CSF em desfechos relevantes, como aumento do número de neutrófilos e redução do tempo de neutropenia, e, de modo menos consistente, redução do número de infecções e de internações hospitalares, não há diminuição de mortalidade, como se verá adiante.

Serão incluídos neste protocolo de tratamento pacientes com anemia aplástica congênita ou adquirida, neutropenias constitucionais e aqueles com mielodisplasia, condições clínicas em que, apesar de não haver redução clara da mortalidade, as evidências na literatura apoiam o uso profilático ou terapêutico ambulatorial de G-CSF, com base em desfechos intermediários, mas relevantes⁵⁻¹².

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D46.0 Anemia refratária sem sideroblastos
- D46.1 Anemia refratária com sideroblastos

Consultores: Antônio Vaz Macedo, Henrique Neves da Silva Bittencourt, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

- D46.7 Outras síndromes mielodisplásicas
- D61.0 Anemia aplástica constitucional
- D61.1 Anemia aplástica induzida por drogas
- D61.2 Anemia aplástica devida a outros agentes externos
- D61.3 Anemia aplástica idiopática
- D61.8 Outras anemias aplásticas especificadas
- D7 Agranulocitose
- Z94.8 Outros órgãos e tecidos transplantados

4 DIAGNÓSTICO

Neutropenia pode ser leve (1.000-1.500/mm³), moderada (500-1.000/mm³) ou grave (< 500/mm³)¹³. Pode-se ainda classificá-la, conforme os graus de toxicidade do esquema quimioterápico, em grau I (1.500-2.000/mm³), grau II (1.000 a 1.500/mm³), grau III (500 a 1.000/mm³) e grau IV (< 500/mm³) (*National Cancer Institute/ EUA*).

Neutropenia febril é definida como temperatura oral isolada ≥ 38,3° C ou ≥ 38,0° C por ≥ 1 hora, associada a contagem absoluta de neutrófilos < 500/mm³ ou < 1.000/mm³ com previsão de queda para < 500/mm³ nas 24h-48h subsequentes (*Infectious Diseases Society of America - IDSA*)¹³.

Neutropenia crônica grave é definida pela contagem absoluta de neutrófilos < 500/mm³, com duração de meses a anos. Estão incluídas nesta categoria neutropenia congênita, neutropenia cíclica e neutropenia idiopática^{14,15}.

A frequência e a gravidade das infecções dependem não só da contagem e da velocidade de queda dos neutrófilos, como também de anormalidades da função fagocitária ou de outros *deficits* na função imunológica, do grau do dano causado pelo tratamento à mucosa e à barreira mucociliar, da história de tratamento radioterápico ou quimioterápico anterior, de outras condições do hospedeiro e do germe específico (Tabelas 1 e 2)^{13,16-22}.

Tabela 1 - Estratificação de Risco na Neutropenia Febril^{13,16-22}

Grupo de risco	Características dos pacientes
Alto risco	neutropenia grave (< 100/mm ³) e prolongada (> 10 dias); neoplasia hematológica; doença primária não controlada; transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH); idade > 60-65 anos; comorbidade significativa* ou baixo estado de performance**; sepse/choque, infecção profunda/grave (por exemplo, pneumonia, meningite, infecção fúngica invasiva)
Risco intermediário	tumores sólidos → quimioterapia intensiva → TCTH autólogo; duração moderada de neutropenia (7-10 dias); comorbidade mínima; estabilidade clínica e hemodinâmica
Baixo risco	tumores sólidos → quimioterapia convencional; neutropenia de curta duração (≤ 7 dias); nenhuma comorbidade; estabilidade clínica e hemodinâmica; febre de origem indeterminada ou infecção não complicada (por exemplo, ITU, celulite não complicada)

* Insuficiência respiratória/hipóxia, confusão mental, insuficiência cardíaca congestiva (*NYHA* classes III-IV), arritmia cardíaca não controlada apesar de tratamento adequado, insuficiência renal (creatinina > 2x o valor superior do normal - VSN), disfunção hepática (bilirrubina > 2,5xVSN ou AST-ALT > 4xVSN), vômito, mucosite ou diarreia de graus III-IV, hipercalcemia sintomática, coagulação intravascular disseminada, sangramento não controlado (requerendo transfusões)^{18,20}

** Critério de toxicidade do ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 3²³ adaptado¹⁷

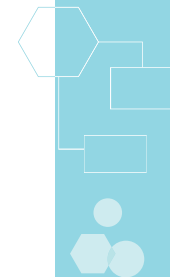


Tabela 2 - Escore para Identificação de Pacientes com Neutropenia Febril de Baixo Risco no Início da Febre²⁰

Característica	Escore*
Grau de doença	
Ausência de sintomas	5
Sintomas leves	5
Sintomas moderados	3
Hipotensão arterial ausente	5
Doença pulmonar obstrutiva crônica ausente	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica prévia	4
Desidratação ausente	3
Início ambulatorial da febre	3
Idade < 60 anos**	2

* Escore ≥ 21 indicativo de baixo risco para complicações e morbidade (pontuação máxima = 26)

** Não se aplica a pacientes ≤ 16 anos.

Em pacientes ≤ 16 anos, são indicativos de baixo risco para infecções bacterianas graves contagem inicial de monócitos $\geq 100/\text{mm}^3$, ausência de comorbidades e radiografia de tórax normal¹⁹.

Em linhas gerais, pacientes com bom estado geral e que não apresentam comorbidades, mucosite, infecção documentada e complicações metabólicas/orgânicas podem ser considerados de baixo risco^{13,18-20,22}. Pacientes com neutropenia crônica grave (congenita, cíclica ou idiopática) ou mielodisplasia, de maneira geral, predominam na classe alto risco.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes (adultos e crianças) que apresentarem pelo menos uma das condições clínicas abaixo:

- anemia aplástica grave em imunossupressão (uso ambulatorial e hospitalar de ciclosporina, glicocorticoide e imunoglobulina antitimocítica ou antilinfocítica) (ver Casos Especiais) – G-CSF está liberado para adultos e crianças com contagem de neutrófilos $< 200/\text{mm}^3$. Estudos atuais mostram que G-CSF apresenta valor limitado nesta doença^{24,25}. A prescrição dependerá do julgamento clínico em situações específicas. Quando utilizado, deve ser aplicado somente nos primeiros 90 dias de imunossupressão. O uso isolado do fator não é preconizado;

- neutropenia crônica (constitucional) grave (neutropenia congênita, cíclica ou idiopática) (uso hospitalar e ambulatorial^{26,27}) – a utilização, a longo prazo, de G-CSF está relacionada com aumento mantido na contagem absoluta de neutrófilos em mais de 90% dos pacientes e redução na incidência de infecções graves^{15,27-29}. Preconiza-se o uso de filgrastim/molgramostim em doses baixas (1 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ ou a cada 2 a 7 dias)³⁰. Considera-se critério de inclusão o número total de neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$. Dependendo da situação clínica, o uso do filgrastim/molgramostim pode justificar-se com contagens maiores, embora as evidências, nesses casos, não sejam claras³¹;

- mielodisplasia com neutropenia grave e infecção de repetição (uso ambulatorial e hospitalar) – a indicação está recomendada para adultos, de forma individualizada, como terapêutica de suporte isolada ou em combinação com estimuladores da eritropoese no tratamento de doentes com mielodisplasia de baixo risco ou risco intermediário-1 do *International Prognostic Scoring System (IPSS)*, com contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ e infecções resistentes ou de repetição requerendo hospitalizações³². O uso prolongado e intermitente de G-CSF/GM-CSF parece trazer algum benefício neste contexto, sem aumento aparente no risco de evolução para leucemia mieloide aguda³²⁻³⁸. Os fatores de crescimento hematopoiético aumentam, de forma dose-dependente, o nível de neutrófilos circulantes em 60% – 100% dos pacientes, chegando a níveis normais em grande parte dos casos, e podem contribuir para melhora clínica e da qualidade de vida^{39,40}. Interrupção no uso dos fatores é seguida de queda na contagem de neutrófilos circulantes^{34,35,37}. Estudos prospectivos em adultos sugerem um efeito



sinérgico do uso combinado de CSF com eritropoietina na resposta eritroide^{33,41-45}. Na mielodisplasia de alto risco (IPSS intermediário-2 ou alto), o uso dos fatores parece não oferecer benefício, não estando recomendado^{33,36}.

O uso de fatores está também recomendado, com base em determinados critérios, nas seguintes situações clínicas: mobilização de células progenitoras para transplante de medula óssea (uso hospitalar e ambulatorial); neutropenia associada a transplante de medula óssea (uso hospitalar ou ambulatorial); neutropenia induzida por quimioterapia (uso hospitalar ou ambulatorial); síndrome da imunodeficiência adquirida com neutropenia (uso ambulatorial) e hepatite C com neutropenia secundária ao uso de alfainterferona/alfapeginterferona associado ou não a ribavirina (uso hospitalar ou ambulatorial).

Estas situações são tratadas em regulamentos específicos.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes portadores de hipersensibilidade ao filgrastim/molgramostim ou a proteínas derivadas de *Escherichia coli*. A utilização de fatores não será recomendada por falta de evidências científicas de eficácia sobre desfechos clínicos relevantes, nas seguintes situações:

- gestantes ou mães que estejam amamentando – são medicamentos incluídos na categoria C da classificação do FDA; faltam estudos em humanos; não está estabelecido se os fatores de crescimento hematopoiético são eliminados pelo leite materno; não há relatos de efeitos adversos relacionados à amamentação em humanos; deve-se considerar a relação risco-benefício potencial de seu uso neste contexto;
- pacientes com agranulocitose associada a medicamentos – alguns estudos mostram benefício na utilização de fatores na agranulocitose secundária ao uso de medicamentos, especialmente na redução do tempo de neutropenia e na incidência de complicações infecciosas ou fatais. Medicamentos mais comumente implicados são clozapina, carbamazepina, dapsona, dipirona, propiltiouracil, metimazol, carbimazol, penicilina G, procainamida, rituximabe, anti-inflamatórios não esteroides, sulfassalazina e ticlopidina. Os estudos disponíveis são relatos de casos, evidência considerada insuficiente para justificar sua recomendação^{27,46-48}. Seu emprego também não está recomendado em leucemia aguda refratária³⁶, neutropenia febril em pacientes em quimioterapia de tumores sólidos em geral (exceto em casos particulares de câncer de mama e pulmão de pequenas células)^{5,49}, pacientes críticos não neutropênicos⁵⁰, sepse neonatal não associada a neutropenia⁵¹⁻⁵³ e outras condições infecciosas, como pneumonia, “pé diabético”, doença de Crohn (fístulas).

7 CASOS ESPECIAIS

Para pacientes (adultos e crianças) com anemia aplástica grave em terapia com imunossupressão (uso ambulatorial e hospitalar de ciclosporina, glicocorticoide e imunoglobulina antitimocítica ou antilinfocítica), há indicação de uso de fatores se a contagem de neutrófilos < 200/mm³⁵⁴. Estudos atuais mostram que G-CSF apresenta valor limitado nesta doença^{24,25}. Parece haver benefício mais claro apenas nos casos menos graves quando, usualmente, seu uso não seria requerido³⁴. O emprego isolado de fatores não é preconizado³⁴. Embora haja recuperação mais rápida de neutrófilos quando administrados juntamente com a terapia imunossupressora, não há vantagem significativa em termos de resposta hematológica global ou sobrevida³⁴. Seu uso dependerá do julgamento clínico em situações específicas⁵⁵⁻⁵⁷. O aumento na contagem de neutrófilos (> 500/mm³) nos primeiros 3 meses é preditivo de resposta e sobrevida para estes pacientes⁵⁸. O uso de fatores, portanto, pode permitir a identificação de não respondedores e orientar seu encaminhamento para transplante. Quando utilizados, devem ser aplicados somente nos primeiros 90 dias de imunossupressão^{54,59}.

Para os casos de sepse neonatal associada a neutropenia grave, faltam estudos para determinar um benefício claro de seu uso rotineiro. Apesar disto, a gravidade e a inexistência de alternativas podem justificar sua utilização^{60,61}.

8 TRATAMENTO

O uso dos fatores de crescimento de linhagem mieloide deve levar em consideração a avaliação de risco global do paciente no que se refere a:

- contagem de neutrófilos (atual ou prevista);
- condições relacionadas ao paciente (fatores de risco) – idade, presença de comorbidades;
- condições clínicas significativas, história de tratamento radioterápico ou quimioterápico anterior;
- doença de base;

- toxicidade do tratamento;
- intenção do tratamento (curativo ou paliativo).

Há consenso internacional nas recomendações dos fatores de crescimento de linhagem mieloide para tratamento da neutropenia em pacientes com doenças hematológicas ou não hematológicas, com base em ensaios clínicos randomizados^{25, 54, 59, 62-65} e metanálises²⁴, em especial na neutropenia crônica grave e na mielodisplasia.

8.1 FÁRMACOS

- Filgrastim: frasco-ampola 300 µg/1 ml
- Molgramostim: frasco-ampola 300 µg/1 ml

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO – TEMPO DE TRATAMENTO

De modo geral, utilizam-se G-CSF e GM-CSF na dose de 5 µg/kg/dia. Na mobilização de células-tronco periféricas (CTP) para transplante, emprega-se, usualmente, a dose de 10 µg/kg/dia^{13, 66, 67}.

- Neutropenia crônica (constitucional) grave (neutropenia congênita, cíclica e idiopática) (uso ambulatorial e hospitalar)

Tratamento eficaz é obtido com doses entre 1 e 10 µg/kg/dia¹⁵. Recomenda-se uso diário ou em dias alternados a longo prazo. A dose inicial é de 5 µg/kg/dia e pode ser escalonada para 10 µg/kg/dia em caso de não resposta, com incrementos posteriores de 10 µg/kg/dia a cada 14 dias até a obtenção de uma contagem de neutrófilos > 1.000-1.500/mm^{3, 15}. Em seguida, sugere-se reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos > 500/mm^{3, 15, 28, 63, 68-70}. Consideram-se não respondedores os pacientes que não tenham obtido contagem satisfatória (para esta indicação específica) com até 120 µg/kg/dia de G-CSF¹⁵. Para estes casos, TCTH ou terapias adicionais devem ser considerados⁷¹.

- Anemia aplástica grave em terapia com imunossupressão (uso ambulatorial e hospitalar de ciclosporina, glicocorticoide e antitímocítico ou antilinfocítico)

Seu uso dependerá do julgamento clínico em situações específicas^{55-57, 59}. Quando utilizado, deve ser iniciado na dose de 5 µg/kg/dia se a contagem de neutrófilos for < 200/mm³ no início do esquema de imunossupressão⁵⁴. Deve-se manter o tratamento por até 90 dias, ou interromper antes caso ocorra resposta da doença de base à terapia imunossupressora.

- Mielodisplasia com neutropenia grave e infecção de repetição (uso ambulatorial e hospitalar)

A dose inicial é de 5 µg/kg/dia se a contagem de neutrófilos estiver < 500/mm³ e ocorrerem infecções resistentes ou de repetição que necessitem de hospitalização^{31, 36, 40, 72}. Deve-se manter a dose indicada até a obtenção de contagem estável de neutrófilos > 1.000/mm^{3, 40}. Em seguida, sugere-se reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos > 500/mm³. A administração pode ser mantida de forma intermitente (2 ou 3 vezes por semana), em doses baixas (1-5 µg/kg/dia), associada ou não a alfaeopetina, ajustando-se a dose à resposta obtida^{2, 31, 36, 40, 67, 72}. Para o efeito sinérgico com a alfaeopetina, uma dose média diária ou intermitente (2 ou 3 vezes por semana) de 1-2 µg/kg/dia costuma ser eficaz na normalização da contagem de neutrófilos^{41, 44, 72, 73}.

A administração de filgrastim (G-CSF) pode ser feita por infusão intravenosa ou por via subcutânea. A via preferencial é a subcutânea pela melhor relação custo-benefício^{13, 66, 67, 74}. Molgramostim, pouco utilizado atualmente, é administrado de maneira semelhante à de G-CSF (dose total, posologia e vias de administração). Seus resultados são comparáveis aos de G-CSF^{13, 66, 67}.

8.3 CUIDADOS ESPECIAIS⁵

- Não se recomenda o escalonamento de doses fora do contexto da neutropenia crônica (constitucional) grave ou de TCTH.
- Recomenda-se suspender o uso de fatores em caso de leucocitose (contagem de leucócitos >10.000/mm³).



Nas condições em que não se prevê recuperação medular, como nas neutropenias congênitas e nas mielodisplasias, preconiza-se o uso da menor dose possível para manter a contagem de neutrófilos > 500/mm³.

- Em crianças, não há evidências de alterações no crescimento e desenvolvimento, na maturação sexual e nas funções endócrinas com o uso de G-CSF. Os efeitos adversos parecem ser semelhantes aos dos adultos¹⁴.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Benefícios gerais (evidência consistente)^{5,6,8-13,18,24,66,67,74-101}:

- aumento do número de neutrófilos;
- redução no tempo de neutropenia;
- redução na incidência de neutropenia grave;
- redução no tempo de neutropenia febril.

Benefícios específicos

Anemia aplástica grave¹⁰²:

- recuperação mais rápida de neutrófilos quando administrado juntamente com a terapia imunossupressora^{54-56,59,62,103,104};
- redução na taxa de recidiva ou falha com a terapia imunossupressora^{24,59,62};
- de modo menos consistente, redução na taxa de infecções graves⁵⁹.

Neutropenia crônica grave^{15,27-29}:

- aumento na produção e maturação de neutrófilos^{63,105};
- aumento no número de neutrófilos circulantes em cerca de 90% dos casos^{15,63,69};
- redução na incidência e duração dos eventos infecciosos^{63,105};
- redução na incidência de infecções graves^{27,105,106};
- redução no tempo de uso de antibióticos^{15,63,106};
- aumento na sobrevida global¹⁰⁷.

Mielodisplasia de baixo risco ou risco intermediário-1 (*IPSS*)¹⁰²:

- aumento no nível de neutrófilos circulantes^{32-37,65,108};
- menor incidência de infecções^{65,108};
- efeito sinérgico do uso combinado com eritropoetina na resposta eritroide^{33,41,42,44,45} e, em alguns casos, na sobrevida global³³.

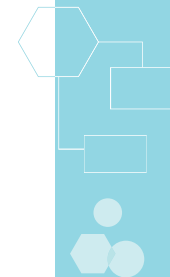
9 MONITORIZAÇÃO

Hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas devem ser realizados 2-3 vezes por semana ou ajustados para cada contexto clínico particular¹⁰⁹. Este controle pode ser mais espaçado no caso de doenças crônicas.

Em vista do potencial de toxicidade hepática e renal e de hiperuricemia (ver item Efeitos Adversos), sobretudo com o uso prolongado, sugere-se avaliação bioquímica a cada 4 semanas, que deve incluir ALT e AST, creatinina e ácido úrico.

Deve-se atentar para possíveis sinais clínicos, como esplenomegalia, urticária, hipotireoidismo, alterações oculares, a cada avaliação clínica.

Nas neutropenias congênitas e mielodisplasias, aspirado de medula óssea deve ser realizado antes e após o início do uso crônico do medicamento, a intervalos de 6 meses a 1 ano, com base na avaliação de risco inicial, para estudo morfológico, citogenético, relação mieloide/eritroide e, se disponível, avaliação de unidades formadoras de colônias de granulócitos-macrófagos²⁷. Se houver sinais incipientes de mielodisplasia, como presença de alteração citogenética clonal isolada sem outras evidências de doença, ou mutação isolada do receptor para os fatores de crescimento hematopoiético, pode-se adotar conduta conservadora. Recomenda-se, como opção neste caso, reduzir a dose do fator ao máximo e monitorar os sinais de progressão, se houver, para doença maligna manifesta^{107,110}.



9.1 EFEITOS ADVERSOS

Dor osteomuscular é a complicação mais frequente¹¹¹. Podem, ainda, ocorrer sintomas gripais, cefaleia, artralgia, parestesia, sintomas gastrointestinais, esplenomegalia leve, plaquetopenia moderada, anemia, osteopenia/osteoporose, hipotireoidismo, hiperuricemia, alterações hepáticas e renais e, mais raramente, febre, fotofobia, reações alérgicas e anafiláticas, exacerbação de doenças autoimunes latentes, injúria pulmonar e eventos cardiovasculares. Há relatos de casos isolados de ruptura esplênica com dose de fatores de crescimento hematopoiético (20 µg/kg/dia) em doadores saudáveis^{68,111-113}.

Os efeitos adversos de filgrastim e molgramostim estão discriminados no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

9.2 POTENCIAL PARA EFEITOS ADVERSOS

É possível que os medicamentos atuem como fatores de crescimento para clones leucêmicos já existentes, efeito observado *in vitro* mas ainda não comprovado *in vivo*^{5,77-85,114}. Pacientes com neutropenia congênita e síndrome de Shwachman-Diamond em uso de G-CSF parecem apresentar maior risco de desenvolver mielodisplasia e leucemia mieloide aguda^{107,115}; no entanto, é possível que isto esteja mais relacionado à própria história natural da doença (o uso de G-CSF, ao prolongar a sobrevida, poderia permitir o acúmulo gradativo de aberrações genéticas em pacientes já predispostos para transformação maligna)^{69,107,110}.

O *Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR)*, que apresenta como um de seus principais objetivos o monitoramento da ocorrência de efeitos adversos resultantes do uso de G-CSF em pacientes com neutropenia congênita, cíclica ou idiopática, não demonstrou efeitos especificamente relacionados a seu uso prolongado (por mais de 11 anos, em uso diário ou alternado) ou à dose de tratamento^{14,68}.

Particularmente na mielodisplasia, transformação para leucemia manifesta é ocorrência natural da doença^{69,113,116}.

Em pacientes com anemia aplástica e tratamento imunossupressor, o risco associado ao uso de G-CSF é controverso; parece haver risco aumentado de mielodisplasia no uso a longo prazo (> 3 meses) em pacientes que não respondem à terapia imunossupressora em 6 meses^{117,118}; no entanto, estudos bem delineados com seguimento de 10 anos ou mais são necessários^{34,119}.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tempo de tratamento varia conforme cada contexto clínico ou doença de base. Uso crônico continuado (com administração diária ou intermitente) está previsto para neutropenias crônicas graves e para casos individualizados de mielodisplasia. Os critérios para suspensão do medicamento estão indicados no item Esquemas de Administração – Tempo de Tratamento.

A reavaliação dos tratamentos crônicos deve basear-se no julgamento clínico, sugerindo-se, para tal, intervalos mínimos mensais/bimensais.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

O tratamento com medicamentos preconizados neste protocolo para pacientes com qualquer diagnóstico previsto, em tratamento em regime de internação hospitalar, é de responsabilidade do hospital, estando seu custeio incluído na Autorização de Internação Hospitalar – AIH.

Também devem ser observados os regulamentos específicos para o uso e fornecimento de G-CSF ou GM-CSF em caso de neutropenia induzida por quimioterapia, síndrome da imunodeficiência adquirida com neutropenia e hepatite C com neutropenia secundária ao uso de alfainterferona/alfapeginterferona.



12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science*. 1986;232(4746):61-5.
2. Metcalf D. The colony stimulating factors. Discovery, development, and clinical applications. *Cancer*. 1990;65(10):2185-95.
3. Lyman GH, Kuderer NM. Filgrastim in patients with neutropenia: potential effects on quality of life. *Drugs*. 2002;62(Suppl 1):65-78.
4. 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):129-46.
5. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol*. 2000;18(20):3558-85.
6. Geissler K, Koller E, Hubmann E, Niederwieser D, Hinterberger W, Geissler D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor as an adjunct to induction chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia – a randomized phase-III study. *Blood*. 1997;90(2):590-6.
7. Laver J, Amylon M, Desai S, Link M, Schwenn M, Mahmoud H, et al. Randomized trial of r-metHu granulocyte colony-stimulating factor in an intensive treatment for T-cell leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):522-6.
8. Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, Kelly K, Reutzel R, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemoradiotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial. *Blood*. 1995;86(2):444-50.
9. Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, et al. Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1997;336(25):1781-7.
10. Scherrer R, Geissler K, Kyrle PA, Gisslinger H, Jäger U, Bettelheim P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) as an adjunct to induction chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Ann Hematol*. 1993;66(6):283-9.
11. Sung L, Nathan PC, Lange B, Beyene J, Buchanan GR. 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.
12. Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M, et al. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood*. 1996;87(8):3143-50.
13. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730-51. Epub 2002 Feb 13.
14. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol*. 2003;72(2):82-93.
15. Zeidler C, Boxer L, Dale DC, Freedman MH, Kinsey S, Welte K. Management of Kostmann syndrome in the G-CSF era. *Br J Haematol*. 2000;109(3):490-5.
16. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64(2):328-40.
17. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient – new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:113-39.
18. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, López-Brea M, Rueda A, Guillem V, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(1):31-8.
19. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 2000;18(5):1012-9.
20. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J*

- Clin Oncol. 2000;18(16):3038-51.
21. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993;328(18):1323-32.
 22. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer.* 1993;67(4):773-5.
 23. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
 24. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, Vidal L, Ben-Bassat I, Yeshurun M, et al. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2009;94(5):712-9. Epub 2009 Mar 31.
 25. Zheng Y, Liu Y, Chu Y. Immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anemia (SAA): a prospective comparison of four different regimens. *Exp Hematol.* 2006;34(7):826-31.
 26. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):208-14. Epub 2005 Aug 31.
 27. Zeidler C, Welte K. Hematopoietic growth factors for the treatment of inherited cytopenias. *Semin Hematol.* 2007;44(3):133-7.
 28. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol.* 2002;39(2):89-94.
 29. Carlsson G, Fasth A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: presentation of six cases from the original "Kostmann family" and a review. *Acta Paediatr.* 2001;90(7):757-64.
 30. Bernini JC, Wooley R, Buchanan GR. Low-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in children with symptomatic chronic idiopathic neutropenia. *J Pediatr.* 1996;129(4):551-8.
 31. Lacerda JF, da Costa FL, Pereira AM, Príncipe F, Teixeira A, Parreira A, et al. [Use of granulocyte growth factors: recommendations of the Portuguese Society of Hematology]. *Acta Med Port.* 2008;21(5):412-26. Epub 2009 Jan 16.
 32. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, 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.
 33. Jadersten 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):803-11. Epub 2005 Apr 19.
 34. Marsh JC, Ganser A, Stadler M. Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired bone marrow failure states. *Semin Hematol.* 2007;44(3):138-47.
 35. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, Kobayashi Y, Sklar J, Donlon T, et al. Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood.* 1990;76(1):36-43.
 36. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, 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. Epub 2006 May 8.
 37. Vadhan-Raj S, Keating M, LeMaistre A, Hittelman WN, McCredie K, Trujillo JM, et al. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 1987;317(25):1545-52.
 38. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T. Etiopathogeny, prognosis and therapy of myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther.* 1997;39(6):277-94.
 39. Ganser A, Völkers B, Greher J, Ottmann OG, Walther F, Becher R, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes – a phase I/II trial. *Blood.* 1989;73(1):31-7.
 40. Velloso ERP. Fatores de crescimento hemopoéticos nas síndromes mielodisplásicas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(3):210-2.
 41. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarre MC, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood.* 2004;104(2):321-7. Epub 2004 Mar 30.
 42. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood.*

- 2009;114(12):2393-400. Epub 2009 Jun 29.
43. Hellström-Lindberg E, Birgegård G, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal I, et al. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 1993;11(3-4):221-8.
 44. Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood*. 1996;87(10):4076-81.
 45. Negrin RS, Stein R, Vardiman J, Doherty K, Cornwell J, Krantz S, et al. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood*. 1993;82(3):737-43.
 46. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med*. 2007;146(9):657-65.
 47. Andrès E, Kurtz JE, Maloisel F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985-2000) and review of the literature. *Clin Lab Haematol*. 2002;24(2):99-106.
 48. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(1):15-21.
 49. Grossi F, Tiseo M. Granulocyte growth factors in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;58(3):221-30. Epub 2006 May 11.
 50. Azoulay E, Delclaux C. Is there a place for granulocyte colony-stimulating factor in non-neutropenic critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2004;30(1):10-7. Epub 2003 Oct 31.
 51. Bell SG. Immunomodulation, part II: granulocyte colony-stimulating factors. *Neonatal Netw*. 2006;25(1):65-70.
 52. Carr R, Modi N, Doré C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD003066.
 53. Juul SE, Christensen RD. Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on blood neutrophil concentrations among patients with "idiopathic neonatal neutropenia": a randomized, placebo-controlled trial. *J Perinatol*. 2003;23(6):493-7.
 54. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2000;96(6):2049-54.
 55. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood*. 1995;85(5):1348-53.
 56. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2000;95(6):1931-4.
 57. Hord JD, Gay JC, Whitlock JA, Janco RL, Edwards JR, Greer JP, et al. Long-term granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and immunosuppression in the treatment of acquired severe aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995;17(2):140-4.
 58. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(2):159-70.
 59. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, Nikiforakis E, Tavakoli F, Cohen-Scali S, et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2002;119(4):1075-82.
 60. Bernstein HM, Pollock BH, Calhoun DA, Christensen RD. Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor to neonates with septicemia: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2001;138(6): 917-20.
 61. Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, Tas MA, Günbey S, Derman O. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics*. 2001;107(1):36-41.
 62. Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood*. 2007;110(6):1756-61. Epub 2007 May 25.
 63. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, 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):2496-502.

64. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3607-13. Epub 2008 Jun 16.
65. Yoshida Y, Hirashima K, Asano S, Takaku F. A phase II trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1991;78(3):378-84.
66. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, 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.
67. Crawford J, Althaus B, Armitage J, Balducci L, Bennett C, Blayney DW, et al. Myeloid growth factors. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(2):188-202.
68. Cottle TE, Fier CJ, Donadieu J, Kinsey SE. Risk and benefit of treatment of severe chronic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Hematol*. 2002;39(2):134-40.
69. Smith MA, Smith JG. The use of granulocyte colony-stimulating factor for treatment of autoimmune neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2001;8(3):165-9.
70. Schaison G, Eden OB, Henze G, Kamps WA, Locatelli F, Ninane J, et al. Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a European panel. *Eur J Pediatr*. 1998;157(12):955-66.
71. Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L, et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood*. 2000;95(4):1195-8.
72. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes. Philadelphia: NCCN; 2009 [updated 2009; cited 2009 Dec 30]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf.
73. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol*. 1997;99(2):344-51.
74. 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.
75. Heath JA, Steinherz PG, Altman A, Sather H, Jhanwar S, Halpern S, et al. 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.
76. Usuki K, Urabe A, Masaoka T, Ohno R, Mizoguchi H, Hamajima N, et al. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukaemia: a multicentre randomized study. *Br J Haematol*. 2002;116(1):103-12.
77. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, Reiffers J, Bordessoule D, Bouabdallah R, 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.
78. Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, Willman CL, Leith CP, Hynes HE, 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.
79. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Liu Yin JA, Papa G, 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.
80. Lowenberg B, Boogaerts MA, Daenen SM, Verhoef GE, Hagenbeek A, Vellenga E, et al. Value of different modalities of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied during or after induction therapy of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1997;15(12):3496-506.
81. Löwenberg B, Suci S, Archimbaud E, Ossenkoppele G, Verhoef GE, Vellenga 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.
82. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, Bennett JM, Paietta E, Hayes FA, 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):457-62.
83. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman P, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med*. 1995;332(25):1671-7.
 84. Witz F, Sadoun A, Perrin MC, Berthou C, Brière J, Cahn JY, et al. A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. *Groupe Ouest Est Leucémies Aiguës Myéloblastiques (GOELAM). Blood*. 1998;91(8):2722-30.
 85. Zittoun R, Suci S, Mandelli F, de Witte T, Thaler J, Stryckmans P, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor associated with induction treatment of acute myelogenous leukemia: a randomized trial by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(7):2150-9.
 86. Er O, Coskun HS, Altinbas M, Ozkan M, Eser B, Cetin M, et al. Meropenem +/- granulocyte colony stimulating factor in the treatment of febrile neutropenic patients with cancer: prospective randomized study. *J Chemother*. 2004;16(3):288-92.
 87. Lehrnbecher T, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Creutzig U. Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(3):936-43. Epub 2006 Sep 28.
 88. Little MA, Morland B, Chisholm J, Hole A, Shankar A, Devine T, et al. A randomised study of prophylactic G-CSF following MRC UKALL XI intensification regimen in childhood ALL and T-NHL. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(2):98-103.
 89. 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):274-80.
 90. Patte C, Laplanche A, Bertozzi AI, Baruchel A, Frappaz D, Schmitt C, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in induction treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):441-8.
 91. Rodríguez ZN, Tordecilla CJ, Campbell BM, Joannon SP, Rizzardini LC, Soto AV, et al. [Usefulness of G-CSF in pediatric high risk cancer patients with fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22(3):223-7. Epub 2005 Aug 2. Spanish.
 92. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Reman O, Sutton L, Turlure P, et al. Efficacy of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the induction treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a multicenter randomized study. *Hematol J*. 2004;5(5):384-94.
 93. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacquy C, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2002;10(3):181-8. Epub 2001 Nov 23.
 94. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Impact of granulocyte colony-stimulating factor (CSF) and granulocyte-macrophage CSF in patients with malignant lymphoma: a systematic review. *Br J Haematol*. 2003;122(3):413-23.
 95. 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;(1):CD003189. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD003189.
 96. Clark OA, Lyman G, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003039.
 97. 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):406-11.
 98. Sasse EC, Sasse AD, Brandalise S, Clark OA, Richards S. Colony stimulating factors for prevention of myelosuppressive therapy induced febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD004139.
 99. 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):400-11.
 100. Wittman B, Horan J, Lyman GH. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(4):289-303. Epub 2006 May 5.
 101. Roilides E, Farmaki E. Granulocyte colony-stimulating factor and other cytokines in antifungal therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7(Suppl 2):62-7.
 102. Blinder VS, Roboz GJ. Hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Rep*. 2003;2(6):453-8.
 103. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, Matsuyama T, Horibe K. Treatment of aplastic anemia in children with recombinant

- human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 1991;77(5):937-41.
104. Kojima S, Matsuyama T. Stimulation of granulopoiesis by high-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with aplastic anemia and very severe neutropenia. *Blood*. 1994;83(6):1474-8.
 105. Bonilla MA, Dale D, Zeidler C, Last L, Reiter A, Ruggeiro M, et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol*. 1994;88(4):723-30.
 106. Lehrnbecher T, Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol*. 2002;116(1):28-56.
 107. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, Bolyard AA, Scarlata D, Boxer LA, et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood*. 2000;96(2):429-36.
 108. Greenberg PL, Negrin R, Nagler A. The use of haemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Cancer Surv*. 1990;9(1):199-212.
 109. Ammann RA, Leibundgut K, Hirt A, Ridolfi Lüthy A. Individual timing of blood counts in G-CSF prophylaxis after myelosuppressive chemotherapy reduces G-CSF injections, blood counts, and costs: a prospective randomized study in children and adolescents. *Support Care Cancer*. 2002;10(8):613-8. Epub 2002 May 29.
 110. Freedman MH. Safety of long-term administration of granulocyte colony-stimulating factor for severe chronic neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 1997;4(3):217-24.
 111. Tigue CC, McKoy JM, Evens AM, Trifilio SM, Tallman MS, Bennett CL. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(3):185-92. Epub 2007 Jun 11.
 112. D'Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, Venuturumili P. Granulocyte colony-stimulating factor administration: adverse events. *Transfus Med Rev*. 2008;22(4):280-90.
 113. Nuamah NM, Goker H, Kilic YA, Dagmoura H, Cakmak A. Spontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor (g-csf). A case report and review of the literature. *Haematologica*. 2006;91(5 Suppl):ECR08.
 114. Harousseau JL, Witz B, Lioure B, Hunault-Berger M, Desablens B, Delain M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucemies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):780-7.
 115. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, 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. Epub 2006 Feb 23.
 116. Touw IP, Bontenbal M. Granulocyte colony-stimulating factor: key (f)actor or innocent bystander in the development of secondary myeloid malignancy? *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(3):183-6.
 117. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Masuoka H, Shimada T, Nishiwaki K, et al. Long-term administration of G-CSF for aplastic anaemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults. *Br J Haematol*. 1998;103(2):297-303.
 118. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, Kudoh T, Hanada R, Okimoto Y, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood*. 2002;100(3):786-90.
 119. Imashuku S, Hibi S, Bessho F, Tsuchida M, Nakahata T, Miyazaki S, et al. Detection of myelodysplastic syndrome/ acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children, treated with recombinant human G-CSF. *Haematologica*. 2003;88(11):ECR31.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Filgrastim e Molgramostim

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **filgrastim** e **molgramostim** indicados para o tratamento de **neutropenias**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- aumento do número de células brancas do sangue (neutrófilos);
- redução no tempo de neutropenia (células brancas reduzidas no sangue);
- redução na incidência de neutropenia grave;
- redução no tempo de neutropenia febril.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- não está estabelecido se os medicamentos são eliminados pelo leite materno. Não há relatos de problemas relacionados à amamentação em humanos; entretanto, é fundamental discutir com o médico antes de amamentar;
- existem indícios de que pacientes em uso destes medicamentos podem desenvolver câncer, porém estudos mais aprofundados são necessários;
- efeitos adversos – redução do número de glóbulos vermelhos (anemia), redução do número de plaquetas (o que pode acarretar sangramentos), aumento dos glóbulos brancos para valores acima dos níveis normais; risco de ocorrência de “síndrome mielodisplástica” e leucemia mieloide aguda; dor de cabeça; infarto do miocárdio, arritmias, hipotensão; diminuição da função da tireoide (hipotireoidismo); aumento de ácido úrico no sangue (hiperuricemia); perda de apetite (anorexia), náuseas, alterações no paladar; possibilidade de toxicidade pulmonar, possibilidade de toxicidade sobre o fígado e os rins; reações alérgicas de pele; dores em ossos, músculos e articulações; sensibilidade à luz (fotofobia) e problemas oculares; reações anafiláticas; febre; aumento do tamanho do baço (esplenomegalia) e ruptura de baço (raramente).

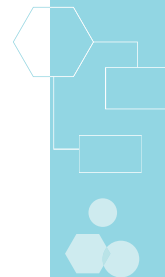
Fui também informado(a) de que este medicamento é utilizado para ajudar o organismo a produzir células brancas do sangue, prevenindo infecções em pacientes que estão com baixa resistência devido ao uso de outros medicamentos, em transplantados ou em portadores de doenças do sangue.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- filgrastim
- molgramostim

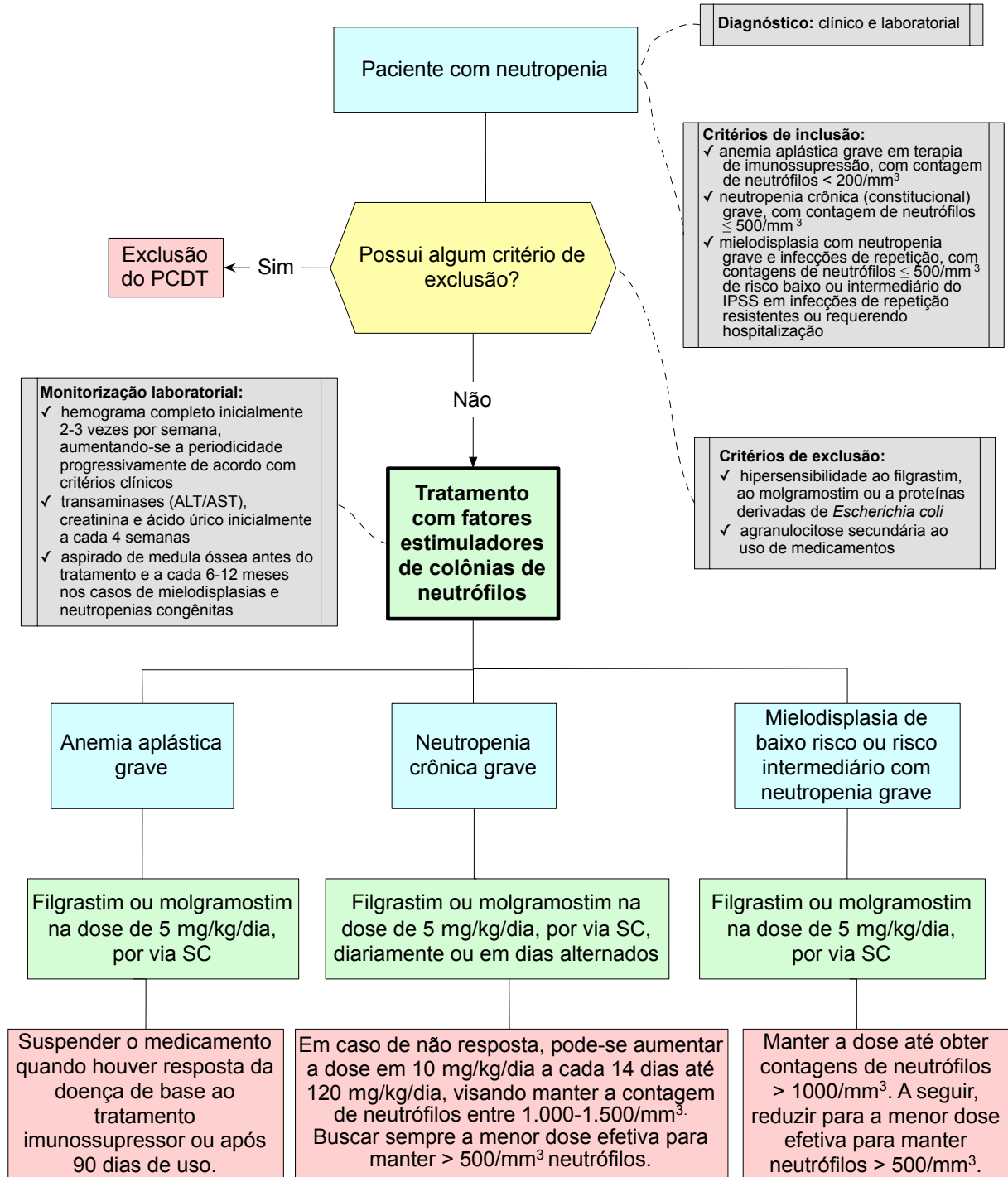


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

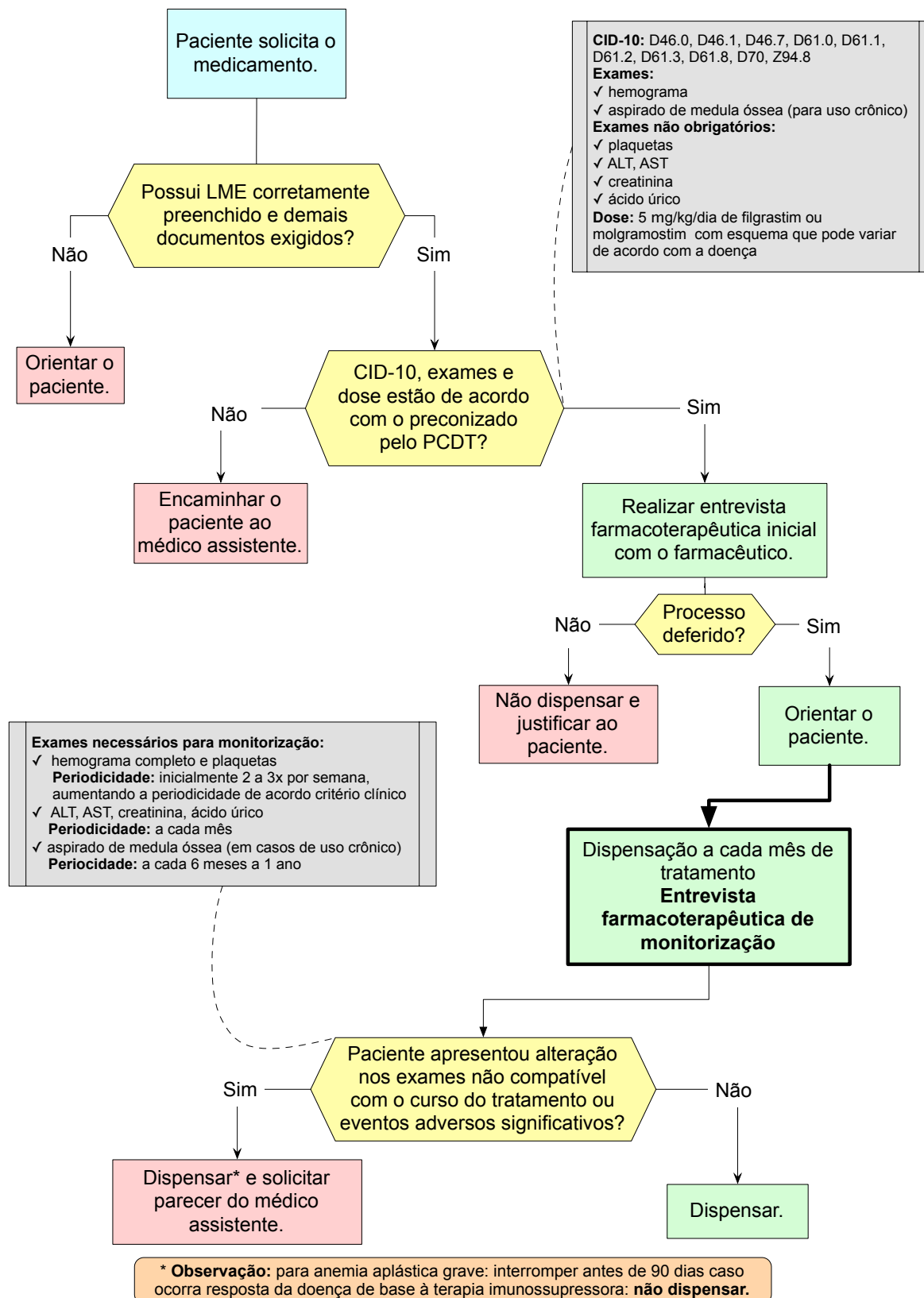
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais



Fluxograma de Dispensação de Filgrastim ou Molgramostim Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais



Ficha Farmacoterapêutica

Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: Masculino Feminino DN: _____ / _____ / _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a doença de base?

- Anemia aplástica
 Mielodisplasia
 Neutropenias constitucionais

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

- não
 sim → Quais? _____

2.3 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- não
 sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais

Exames	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Previsão de data							
Data							
Hemoglobina							
Hematócrito							
Leucócitos							
Linfócitos							
Neutrófilos							
Plaquetas							
ALT*							
AST*							
Creatinina*							
Ácido úrico*							

* Exames preconizados quando o medicamento for utilizado por período prolongado.

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

Guia de Orientação ao Paciente Filgrastim e Molgramostim

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ANEMIA APLÁSTICA, MIELODISPLASIA E NEUTROPENIAS CONSTITUCIONAIS.**

1 DOENÇAS

- Anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenias constitucionais são doenças que podem causar diminuição das defesas do organismo, aumentando o risco de infecções.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento fortalece as defesas do organismo, aumentando a quantidade de células brancas no sangue e diminuindo o risco de infecções.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- O medicamento deve ser guardado na geladeira, mas não deve ser congelado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Você poderá fazer as aplicações em hospital, sob supervisão de um profissional de enfermagem, ou em casa. Neste caso, as normas básicas de aplicação das injeções devem ser seguidas. Procure orientação de um profissional de saúde.
- O medicamento pode ser usado por via intravenosa ou subcutânea.
- Siga corretamente as orientações do médico em relação à via e respeite o horário de aplicação.
- Procure orientações com o farmacêutico sobre como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor de cabeça, batimentos irregulares do coração, tontura, perda de apetite, náuseas, alterações no paladar, reações alérgicas de pele, dor em ossos, músculos e juntas, sensibilidade à luz e problemas oculares.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.



8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: hemograma e plaquetas com intervalos de realização a critério médico; ALT, AST, creatinina e ácido úrico a cada mês; aspirado de medula óssea a cada 6 meses a 1 ano ou com intervalos de realização a critério médico

9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.
SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Médico
Ministério da Saúde

Guilherme Geib

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

José Miguel Dora

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Liliana Rodrigues do Amaral

Enfermeira
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Luana Regina Mendonça de Araújo

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Mariama Gaspar Falcão

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Mauro Medeiros Borges

Médico
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Rafael Selbach Scheffel

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Rodrigo Machado Mundim

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Vanessa Bruni Vilela Bitencourt

Farmacêutica Bioquímica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde