

PORTARIA Nº 212, DE 23 DE ABRIL DE 2010

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a neutropenia no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta condição;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 7, de 11 de fevereiro de 2010;

Considerando a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - Secretaria de Atenção à Saúde, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - ANEMIA APLÁSTICA, MIELODISPLASIA E NEUTROPENIAS CONSTITUCIONAIS - USO DE FATORES ESTIMULANTES DE CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE NEUTRÓFILOS.

§ 1º O Protocolo de que trata este Artigo, que contém o conceito geral da neutropenia, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da neutropenia, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 862, de 04 de novembro de 2002, publicada no Diário Oficial da União de 05 de novembro de 2002, Seção 1, página 89.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ANEMIA APLÁSTICA, MIELODISPLASIA E NEUTROPENIAS CONSTITUCIONAIS

USO DE FATORES ESTIMULANTES DE CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE NEUTRÓFILOS

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

A revisão da literatura foi feita por meio de busca eletrônica no MEDLINE/PUBMed e em links relevantes (incluindo-se a Cochrane Controlled Trials Register) com as seguintes 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. Foi considerado o período de 2001 a dezembro de 2009 e os seguintes tipos de estudo: randomized controlled trial, meta-analysis, practice guidelines, reviews. 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 mielóide (G-CSF/filgrastim/lenograstim e o GM-CSF - molgramostim/sargramostim) fazem parte da família de citocinas reguladoras da proliferação, diferenciação e ativação funcional das células hematopoiéticas mielóides (progenitoras e maduras).

O 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. O filgrastim é uma glicoproteína produzida por técnica de DNA recombinante pela *E.coli*. Já o lenograstim é produzido por células derivadas de ovário de hamster. Ambos se ligam a receptores específicos da membrana de progenitores mielóides, promovendo a proliferação e diferenciação da linhagem neutrofílica e ativando funções fagocíticas e citotóxicas de neutrófilos maduros.

O 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. O molgramostim, em virtude de um número maior de efeitos adversos, é pouco usado.(1, 2)

Apesar de outras complicações, particularmente as hemorrágicas, as complicações infecciosas permanecem como as principais causas de morbimortalidade nos pacientes com anemia aplástica grave e mielodisplasia, sendo o grau de infecção diretamente relacionado com o grau da neutropenia. O impacto na qualidade de vida desses doentes é elevado, bem como os custos para o sistema de saúde.(3, 4).

A despeito do efeito benéfico do 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.

Neste Protocolo, serão considerados como critério de inclusão os 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 do G-CSF, com base em desfechos intermediários, mas relevantes.(5-12)

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
- 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
- D70 Agranulocitose
- Z94.8 Outros órgãos e tecidos transplantados

4. DIAGNÓSTICO

Neutropenia pode ser definida como leve ($1.000-1.500/\text{mm}^3$), moderada ($500-1.000/\text{mm}^3$) ou grave ($<500/\text{mm}^3$) (13). Pode-se, ainda, classificá-la conforme os graus de toxicidade do esquema quimioterápico, em: grau I: $1.500-2.000/\text{mm}^3$; grau II: 1.000 a $1.500/\text{mm}^3$; grau III: 500 a $1.000/\text{mm}^3$; e grau IV: $<500/\text{mm}^3$ (National Cancer Institute/ EUA).

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

Neutropenia crônica grave é definida por contagem absoluta de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$, com duração de meses a anos. Estão incluídas nessa categoria a neutropenia congênita, a neutropenia cíclica e a neutropenia idiopática. (14, 15).

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

QUADRO 1: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO NA NEUTROPENIA FEBRIL (13, 16-22)

GRUPO DE RISCO	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES
Alto risco	neutropenia grave ($<100/\text{mm}^3$) e prolongada(>10 dias); neoplasia hematológica; doença primária não-controlada; TCTH; idade $>60-65$ anos; comorbidade significativa* ou baixo estado de performance**; sepse/choque, infecção profunda/grave (ex.: PNM, meningite, infecção fúngica invasiva)
Risco intermediário	tumores sólidos ? QT intensiva? TCTH autólogo; duração moderada de neutropenia (7-10dias); comorbidade mínima; estabilidade clínica e hemodinâmica.
Baixo risco	tumores sólidos ? QT convencional; nenhuma comorbidade, neutropenia de curta duração (≤ 7 dias); estabilidade clínica e hemodinâmica; FOI ou infecção não-complicada (ex.: ITU, celulite não-complicada)

Legenda: TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; PNM: pneumonia; QT: quimioterapia; FOI: febre de origem indeterminada

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

** Critério de Toxicidade do ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) ≥3(23) Adaptado de (17)

QUADRO 2: ESCORE PARA IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES COM NEUTROPENIA FEBRIL DE BAIXO RISCO NO MOMENTO DO INÍCIO DA FEBRE (20)

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

Legenda: Escore ≥ 21 indicativo de baixo-risco para complicações e morbidade (pontuação máxima = 26).

* DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

** não se aplica a pacientes ≤ 16 anos

Em pacientes ≤ 16 anos, são indicativos de baixo risco para infecções bacterianas graves: contagem inicial de monócitos ≥100/mm³, ausência de comorbidades, e radiografia de tórax normal.(19)

Em linhas gerais, pacientes que têm bom estado geral e 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, todos os pacientes (adultos e crianças) que apresentarem pelo menos uma das condições clínicas abaixo:

a) Anemia aplástica grave em terapia com imunossupressão em uso ambulatorial e hospitalar (ciclosporina, corticóide, e imunoglobulina antitimocítica ou antilinfocítica) - vide casos especiais: G-CSF liberado para adultos e crianças com contagem de neutrófilos abaixo de 200/mm³. Estudos atuais mostram que o G-CSF apresenta valor limitado nesta doença. (24, 25) Seu uso 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;

b) Neutropenia crônica (constitucional) grave (neutropenia congênita, cíclica ou idiopática) - uso hospitalar e ambulatorial. (26, 27) O uso, em longo prazo, do G-CSF está relacionado 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 5mcg/kg diariamente ou a cada 2 a 7 dias).(30) Critério de inclusão: número total de neutrófilos igual ou inferior a 500/mm³; dependendo da situação clínica, o uso do filgrastim/molgramostim pode justificarse com contagens maiores, embora as evidências, nesses casos, não sejam claras;(31)

c) Mielodisplasia com neutropenia grave e infecção de repetição (uso ambulatorial e hospitalar) - indicação recomendada para adultos, de forma individualizada, como terapêutica de suporte isolada ou em combinação com estimuladores da eritropoiese, no tratamento de doentes com mielodisplasia de baixo risco ou risco intermediário-1 do International Prognostic Scoring System (IPSS), com contagem de neutrófilos abaixo de 500/mm³ e infecções resistentes ou de repetição requerendo hospitalizações.(32) Parece haver benefício do uso prolongado, intermitente, do G-CSF/GM-CSF neste contexto, sem um aumento aparente no risco de evolução para leucemia mielóide aguda.(32-38) Os fatores de crescimento hematopoiético aumentam, de forma dose-dependente, o nível de neutrófilos circulantes em 60% a 100% dos pacientes, chegando a níveis normais em grande parte dos casos, e pode contribuir para melhora clínica e na qualidade de vida desses pacientes.(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 eritróide.(33, 41-45) O uso dos fatores de crescimento hematopoiético na mielodisplasia de alto risco (IPSS intermediário-2 ou alto) parece não oferecer benefício e não está recomendado.(33, 36).

O uso de fatores de crescimento hematopoiético está também recomendado, com base em determinados critérios, nas situações clínicas a seguir, mas não serão abordados neste protocolo:

a) mobilização de células progenitoras para transplante de medula óssea (uso hospitalar e ambulatorial);

b) neutropenia associada ao transplante de medula óssea (uso hospitalar ou ambulatorial);

c) neutropenia induzida por quimioterapia (uso hospitalar ou ambulatorial);

e) Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) com neutropenia (uso ambulatorial);

h) Hepatite C com neutropenia secundária ao uso de alfainterferona/alfapeginterferona associado ou não à ribavirina - uso hospitalar ou ambulatorial.

As situações referidas acima são tratadas em regulamentos específicos.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos pacientes portadores de hipersensibilidade ao filgrastim/molgramostim ou a proteínas derivadas de *Escherichia coli*.

A utilização de fatores de crescimento hematopoiético 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 fatores de crescimento hematopoiético são eliminados pelo leite materno; não há relatos de efeitos adversos relacionados à amamentação em humanos; deve-se, pois, considerar a relação risco-benefício potencial de seu uso neste contexto;

- Agranulocitose associada a medicamentos: alguns estudos mostram benefício no uso de fatores de crescimento hematopoiético 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, antiinflamatórios não-esteróides, sulfassalazina e ticlopidina; no entanto, os estudos disponíveis são relatos de casos, evidência considerada insuficiente para justificar sua recomendação para esses medicamentos.(27, 46-48)

Sua utilização também não está recomendada em leucemia aguda refratária(36), neutropenia febril em pacientes em quimioterapia de tumores sólidos em geral (exceto casos particulares de câncer de mama e pulmão de pequenas células)(5, 49), pacientes críticos não neutropênicos(50), sepse neonatal não associada a neutropenia(51-53) e outras condições infecciosas, como pneumonia, "pé diabético", doença de Crohn (fístulas).

7. CASOS ESPECIAIS

7.1. Anemia aplástica grave em terapia com imunossupressão (uso ambulatorial e hospitalar) (ciclosporina, corticóide, e imunoglobulina antitumoral ou antilinfocítica) - indicação recomendada para adultos e crianças com contagem de neutrófilos abaixo de $200/\text{mm}^3$. (54) Estudos atuais mostram que o 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 requerido.(34) O uso isolado do fator não é preconizado.(34) Embora haja recuperação mais rápida de neutrófilos quando administrado juntamente com a terapia imunossupressora, não há vantagem significativa em termos de resposta hematológica global ou sobrevida.(34) Seu uso dependerá do julgamento clínico em situações específicas.(55-57) O aumento na contagem de neutrófilos ($>500/\text{mm}^3$) nos primeiros três meses é preditivo de resposta e sobrevida nestes pacientes.(58) O uso de fatores de crescimento hematopoiético, portanto, pode permitir a identificação de não-respondedores, e orientar o encaminhamento destes para o transplante. Quando utilizado, deve ser aplicado somente nos primeiros 90 dias de imunossupressão.(54, 59)

7.2. Sepse neonatal associada a neutropenia grave: faltam estudos para determinar um benefício claro de seu uso rotineiro neste contexto, apesar disso a gravidade e a inexistência de alternativas podem justificar sua utilização.(60, 61)

8. TRATAMENTO

O uso dos fatores de crescimento de linhagem mielóide 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 radio- ou quimioterápico anterior;
- doença de base;
- toxicidade do tratamento; e
- intenção do tratamento (curativo ou paliativo).

Há consenso internacional nas recomendações dos fatores estimulantes de linhagem mielóide, para tratamento da neutropenia, em pacientes com doenças hematológicas ou não hematológicas, embasados por ensaios clínicos randomizados (25, 54, 59, 62-65) e meta-análises (24), em especial na neutropenia crônica grave e na mielodisplasia.

8.1. FÁRMACOS

- Filgrastim: frasco-ampola 300mcg/1mL;

- Molgramostim: frasco-ampola 300mcg/1mL.

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO E TEMPO DE TRATAMENTO

De modo geral, utilizam-se os G-CSF e GM-CSF na dose de 5mcg/kg/dia na a maioria das indicações. Na mobilização de célulastronco periféricas (CTP) para transplante, emprega-se, usualmente, a dose de 10mcg/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 10mcg/kg/dia. (15) Uso diário ou em dias alternados em longo prazo. Iniciar com 5mcg/kg/dia. A dose pode ser escalonada para 10mcg/kg/dia em caso de não-resposta, com incrementos posteriores de 10mcg/kg/dia a cada 14 dias, até a obtenção de uma contagem de neutrófilos superior a 1000-1.500/mm³.(15). Em seguida, reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos acima de 500/mm³.(15, 28, 63, 68-70) Consideram-se não respondedores os pacientes que não tenham obtido contagem satisfatória (para esta indicação específica) com até 120mcg/kg/dia de G-CSF.(15) Em tais pacientes, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou terapias adicionais devem ser considerados; (71)

- Anemia aplástica grave em terapia com imunossupressão - uso ambulatorial e hospitalar (ciclosporina, corticóide, e soro antitimocítico ou antilinfocítico). Seu uso dependerá do julgamento clínico em situações específicas.(55-57, 59) Quando utilizado, deve ser iniciado, na dose de 5mcg/kg/dia, se contagem de neutrófilos abaixo de 200/mm³ no momento do início do esquema de imunossupressão.(54) 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): iniciar com 5mcg/kg/dia se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de 500/mm³ e ocorrerem infecções resistentes ou de repetição que necessitem de hospitalizações. (31, 36, 40, 72) Manter o uso na dose indicada até a obtenção de uma contagem estável de neutrófilos superior a 1.000/mm³.(40) Em seguida, reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos acima de 500/mm³. A administração pode ser mantida de forma intermitente (2 ou 3 vezes por semana), em doses baixas (1-5mcg/kg/dia), associada ou não à alfaepoetina, ajustando-se a dose à resposta obtida. (2, 31, 36, 40, 67, 72) Para o efeito sinérgico com a alfaepoetina, uma dose média diária ou intermitente (2 ou 3 vezes por semana) de 1-2mcg/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)

O molgramostim, pouco utilizado atualmente, é administrado de maneira semelhante ao G-CSF (dose total, posologia e vias de administração). Seus resultados são comparáveis aos do G-CSF. (13, 66, 67)

8.3 CUIDADOS ESPECIAIS (5)

- Não se recomenda o escalonamento de doses fora do contexto da neutropenia crônica (constitucional) grave ou do TCTH;

- Suspender o uso em caso de leucocitose (contagem de leucócitos superior a 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 superior a 500/mm³;

-Crianças: não há evidências de alterações no crescimento e desenvolvimento, maturação sexual e das funções endócrinas com o uso do G-CSF; os efeitos adversos parecem ser semelhantes aos dos adultos.(14)

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

8.4.1. 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.

8.4.2. BENEFÍCIOS ESPECÍFICOS:

Anemia aplástica grave: (102)

- 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 graves;(59)

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 global; (107)

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 eritropoietina na resposta eritróide(33, 41, 42, 44, 45) e, em alguns casos, na sobrevida global.(33)

9. MONITORIZAÇÃO

Hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas devem ser realizados duas ou três vezes por semana ou ajustado para cada contexto clínico particular.(109) Este controle pode ser mais espaçado no caso de doenças crônicas.

Em vista do potencial de toxicidade hepática e renal e de hiperuricemia (vide item 9.1), sobretudo com o uso prolongado, sugere-se avaliação bioquímica a cada quatro semanas, que deve incluir ALT e AST, creatinina e ácido úrico.

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 em casos de uso crônico, antes e após o início do medicamento, a intervalos de 6 meses a 1 ano, com base na avaliação de risco inicial, para estudo morfológico, citogenético, relação mielóide/eritróide e, se disponível, avaliação de unidades formadoras de colônias de granulócitos-macrófagos.(27) Se houver sinais incipientes de mielodisplasia, como a 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 freqüente.(111) Podem, ainda, ocorrer: sintomas "gripais", cefaléia, 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 20mcg/kg/dia em doadores sadios.(68, 11111 3) .

Os efeitos adversos do filgrastim e do molgramostim estão discriminados no "Termo de Esclarecimento e Responsabilidade", em anexo.

9.2 POTENCIAL PARA EFEITOS ADVERSOS:

É possível que estes 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 mielóide 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 ao 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 do G-CSF é controverso; parece haver risco aumentado de mielodisplasia no uso em 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) é previsto nas neutropenias crônicas graves e em casos individualizados de mielodisplasia. Os critérios para suspensão do medicamento estão descritos no item 8 -"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

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritos e dispensados, a adequação de uso deste(s) medicamentos(s) e o acompanhamento pós-tratamento.

O tratamento com medicamento preconizado 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 respectiva Autorização de Internação Hospitalar - AIH.

Deve-se observar os regulamentos específicos para o uso e fornecimento de G-CSF ou GM-CSF em caso de neutropenia induzida por quimioterapia, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) com neutropenia e Hepatite C com neutropenia secundária ao uso de alfa-interferona/alfa-peginterferona.

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais 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, Gabilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science*. 1986 Apr 4;232(4746):61-5.

2. Metcalf D. The colony stimulating factors. Discovery, development, and clinical applications. *Cancer*. 1990 May 15;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 May;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 Oct 15;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 Jul 15;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 Feb;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 Jul 15;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 Jun 19;336(25):1781-7.
10. Scherrer R, Geissler K, Kyrle PA, Gisslinger H, Jager 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 Jun;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 Aug 15;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 Apr 15;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 Mar 15;34(6):730-51.
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 Feb;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 Jun;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 Feb;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. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, Lopez-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 Jan 3;93(1):31-8.
19. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Lowrisk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;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 Aug;18(16):3038-51.
21. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993 May 6;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 Apr;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 Dec;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 May;94(5):712-9.

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 Jul;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.
27. Zeidler C, Welte K. Hematopoietic growth factors for the treatment of inherited cytopenias. *Semin Hematol*. 2007 Jul;44(3):133-7.
28. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol*. 2002 Apr;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 Jul;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 Oct;129(4):551-8.
31. Forjaz de Lacerda J, Leal da Costa F, Marques Pereira A, Principe F, Teixeira A, Parreira A. [Use of granulocyte growth factors: recommendations of the Portuguese Society of Hematology]. *Acta Med Port*. 2008 Sep-Oct;21(5):412-26.
32. Hellstrom-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 Jul 1;92(1):68-75.
33. Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellstrom-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood*. 2005 Aug 1 ; 1 0 6 (3) : 8 0 3 - 1 1 .
34. Marsh JC, Ganser A, Stadler M. Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired bone marrow failure states. *Semin Hematol*. 2007 Jul;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 Jul 1;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 Jul 1;24(19):3187-205.
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 Dec 17;317(25):1545-52.
38. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T. Etiopathogeny, prognosis and therapy of myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther*. 1997 Dec;39(6):277-94.
39. Ganser A, Volkers 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 Jan;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 Jul 15;104(2):321-7.
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 Sep 17; 114 (1 2) : 2 3 9 3 - 4 0 0 .
43. Hellstrom-Lindberg E, Birgegard 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 Oct;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 May 15;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 Aug 1;82(3):737-43.
46. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med*. 2007 May 1;146(9):657-65.
47. Andres 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 Apr;24(2):99-106.
48. Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008 Jan;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 Jun;58(3):221-30.
50. Azoulay E, Delclaux C. Is there a place for granulocyte colony-stimulating factor in non-neutropenic critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2004 Jan;30(1):10-7.
51. Bell SG. Immunomodulation, part II: granulocyte colony-stimulating factors. *Neonatal Netw*. 2006 Jan-Feb;25(1):65-70.
52. Carr R, Modi N, Dore 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 Sep;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 Sep 15;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 Mar 1;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 Mar 15;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 May;17(2):140-4.

58. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Apr;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 Dec;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 Jun;138(6):917-20.

61. Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, Tas MA, Gunbey S, Derman O. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics*. 2001 Jan;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 Sep 15; 110(6):1756-61.

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 May 15;81(10):2496-502.

64. Jadersten 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 Jul 20;26(21):3607-13.

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 Jul;78(3):378-84.

66. Apro 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 Oct;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 Feb;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 Apr;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 May;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 Dec;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 Feb 15;95(4):1195-8.
72. Greenberg PL. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Myelodysplastic Syndromes. v.1.2007. 2009 [updated 2009; cited 2009 December 30]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/f_guidelines.asp.
73. Hellstrom-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 Nov;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 Jul 20;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 Apr 15;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 Jan;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 Jun 22;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 May 15;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 Dec 15;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 Dec;15(12):3496-506.
81. Lowenberg 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 Oct 15;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 Jul 15;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 Jun 22;332(25):1671-7.
84. Witz F, Sadoun A, Perrin MC, Berthou C, Briere 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 Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). Blood.* 1998 Apr 15;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 Jul;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 Jun;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 Feb 1;109(3):936-43.
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 TNHL. *Med Pediatr Oncol.* 2002 Feb;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 Sep;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 Jan 15;20(2):441-8.
91. Rodriguez 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 Sep;22(3):223-7.
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 Apr;10(3):181-8.
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 Aug;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.
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 Apr 1 ; 11 2 (5) : 4 0 6 - 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 Sep 18;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 Jun;32(4):289-303.
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 Nov;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 Mar 1;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 Mar 15;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 Dec;88(4):723-30.
106. Lehrnbecher T, Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol.* 2002 Jan;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 Jul 15;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 L, Luthy 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 Nov;10(8):613-8.
110. Freedman MH. Safety of long-term administration of granulocyte colony-stimulating factor for severe chronic neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 1997 May;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 Aug;40(3):185-92.
112. D'Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, Venuturumili P. Granulocyte colony-stimulating factor administration: adverse events. *Transfus Med Rev.* 2008 Oct;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 May;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 Feb;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 Jun 15;107(12):4628-35.

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 Feb 7;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 Nov;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 Aug 1;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 Nov;88(11):ECR31.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Filgrastim e Molgramostim

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

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

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que pas-so a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- 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 respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;

- não foi 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;

- câncer: existem indícios de que pacientes em uso destes medicamentos podem desenvolver câncer, porém estudos mais aprofundados são necessários;

- Podem ocorrer os seguintes eventos 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 tireóide (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 nos ossos, músculos e articulações; sensibilidade à luz (fotofobia) e problemas oculares; reações anafiláticas; febre; aumento do tamanho do baço (esplenomegalia) e ruptura de baço (raro).

Fui também informado de que estes medicamentos são utilizados 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, transplantes ou 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 ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

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

O 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 da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal."