



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 113, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o uso de fatores estimulantes de crescimento de colônias de neutrófilos para tratamento de anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenias constitucionais no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com estas doenças;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral de anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenia constitucional, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento de anemia aplástica, mielodisplasia ou neutropenia constitucional.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital 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 essas doenças em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 212/SAS/MS, de 23 de abril de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº78, de 27 de abril de 2010, seção 1, páginas 59-63.

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 E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a edição de 2010 deste Protocolo, a revisão da literatura foi feita por meio de busca eletrônica MEDLINE/PubMed e em *links* relevantes (incluindo-se a biblioteca Cochrane) 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”, limitando-se a busca para ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões e *guidelines* publicados entre 2001 e 2009. Consideraram-se também referências relevantes já incluídas no protocolo anterior, de 2002, bem como aquelas identificadas por meio da análise das referências dos estudos previamente localizados.

Em 23/09/2014, foi realizada atualização da busca. Na base MEDLINE/PubMed, utilizando-se a estratégia “(“Colony-Stimulating Factors”[Mesh]) AND “Neutropenia”[Mesh]) OR “Anemia, Aplastic”[Mesh]) OR “Myelodysplastic Syndromes”[Mesh] Filters: Clinical Trial, Phase III, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, from 01/01/2010, Humans, English, Portuguese, Spanish”, foram localizadas 173 referências, sendo selecionados cinco estudos para leitura na íntegra.

Na base Embase, com a estratégia 'colony stimulating factors/mj AND 'neutropenia'/de OR 'aplastic anemia'/de OR 'myelodysplastic syndromes'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [23-1-2010]/sd AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-1-2010]/sd, obtiveram-se 240 resultados, sendo selecionados seis estudos para leitura na íntegra.

Na biblioteca Cochrane, com os termos “colony stimulating factors”(title, abstract, keywords), limitando-se a pesquisa para revisões completas da Cochrane publicadas a partir de 2010, foram localizadas 25 revisões sistemáticas; nenhuma foi selecionada para leitura.

Foram excluídos estudos avaliando intervenções indisponíveis no Brasil, com resultados inconclusivos ou que não resultaram em nova recomendação ou mudança de conduta, bem como estudos sobre neutropenia febril decorrente de quimioterapia. Também foi consultado o capítulo sobre o tema na base eletrônica UpToDate®, versão 19.3. Em suma, a atualização da busca resultou na inclusão de sete estudos no presente Protocolo

2. INTRODUÇÃO

O fator de crescimento da linhagem mieloide, incluindo o fator de crescimento de colônias de granulócitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF – filgrastima/lenograstima), faz parte da família de citocinas reguladoras da proliferação, diferenciação e ativação funcional das células hematopóéticas mieloides 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. A filgrastima é uma glicoproteína produzida por técnica de DNA recombinante pela *Escherichia coli*. Além disso, se liga a receptores específicos da membrana de progenitores mieloides, promovendo a proliferação e diferenciação da linhagem neutrofílica e ativando funções fagocíticas e citotóxicas de neutrófilos maduros.

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 (1,2). A despeito do efeito benéfico do G-CSF em desfechos relevantes, como aumento do número de neutrófilos, 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 pacientes com anemia aplástica congênita ou adquirida, neutropenias constitucionais e mielodisplasia, condições clínicas em que, apesar de não haver redução clara da mortalidade, as evidências na literatura apoiam o uso profilático ou terapêutico de G-CSF, com base em desfechos intermediários mas relevantes (3-10).

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, com base na contagem de neutrófilos, como leve (1.000-1.500/mm³), moderada (500-1.000/mm³) ou grave (menor que 500/mm³). 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: menor de 500/mm³ (*National Cancer Institute, EUA*) (11).

Neutropenia febril é definida como temperatura oral isolada maior ou igual a 38,3°C ou maior ou igual a 38,0°C por 1 hora ou mais, associada a contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm³, ou menor que 1.000/mm³ com previsão de queda para menos de 500/mm³ nas 24 a 48 h subsequentes (*Infectious Diseases Society of America - IDSA*) (12,13).

Neutropenia crônica grave é definida por contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm³, 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 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 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).

QUADRO 1-Estratificação de risco na neutropenia febril (12,16-22).

GRUPO DE RISCO	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES
Alto risco	Neutropenia grave e prolongada (com nível de neutrófilos menor que 100/mm ³ e por mais de 10 dias); neoplasia de origem hematopoética; doença primária não controlada; transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH); idade superior a 60

	anos; comorbidade significativa* ou baixo estado de performance**; sepse/choque, infecção profunda/grave (ex.: pneumonia, meningite, infecção fúngica invasiva).
Risco intermediário	Quimioterapia intensiva e TCTH autólogo para tratamento de tumores sólidos; duração moderada de neutropenia (7-10 dias); comorbidade mínima; estabilidade clínica e hemodinâmica.
Baixo risco	Quimioterapia convencional de tumores sólidos; nenhuma comorbidade; neutropenia de curta duração (menor ou igual a 7 dias); estabilidade clínica e hemodinâmica; febre de origem indeterminada ou infecção não complicada (p. ex.: infecção do trato urinário, celulite não complicada).

* Insuficiência respiratória/hipóxia, confusão mental, insuficiência cardíaca congestiva (*New York Heart Association* classes III-IV), arritmia cardíaca não controlada apesar de tratamento adequado, insuficiência renal [creatinina sérica maior que duas vezes o valor superior do normal (VSN)], disfunção hepática [bilirrubina sérica maior que 2,5 vezes o VSN ou aspartato-aminotransferase (AST/TGO) e alanino-aminotransferase (ALT/TGP) maior que quatro vezes o VSN], vômito, mucosite ou diarreia de graus III-IV, hipercalcemia sintomática, coagulação intravascular disseminada, sangramento não controlado (requerendo transfusões) (18-20).

** Critério de Toxicidade do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) maior ou igual a 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	
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 inferior a 60 anos** (19)	2

* Escore maior ou igual a 21 é indicativo de baixo risco para complicações e morbidade (pontuação máxima = 26).

** Não se aplica a pacientes com 16 anos ou menos.

Em pacientes com 16 anos ou menos, são indicativos de baixo risco para infecções bacterianas graves: contagem inicial de monócitos maior ou igual a 100/mm³, ausência de comorbidades e radiografia de tórax normal.

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 (12,18-22). Pacientes com neutropenia crônica grave (congenita, cíclica ou idiopática) ou mielodisplasia, de maneira geral, predominam na classe de alto risco.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes (crianças, adolescentes e adultos) que apresentarem pelo menos uma das condições clínicas abaixo:

a) Anemia aplásica grave sob terapia com imunossupressão (ciclosporina, corticoide ou imunoglobulina antitumoral ou antileucêmica) – ver o item 7 CASOS ESPECIAIS. O G-CSF é indicado para crianças, adolescentes e adultos 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. Nesse caso, o uso isolado do fator não é preconizado, devendo ser instituído com a terapia imunossupressora. O uso do G-CSF pode ser ambulatorial ou hospitalar;

b) Neutropenia crônica (constitucional) grave (neutropenia congênita, cíclica ou idiopática) (26,27). O uso, em longo prazo, de 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). Critério de inclusão: número total de neutrófilos igual ou inferior a 1.000/mm³ (30). O uso do G-CSF pode ser ambulatorial ou hospitalar; e

c) Mielodisplasia com neutropenia grave e infecção de repetição – indicação 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) (Apêndice), com contagem de neutrófilos abaixo de 500/mm³ e infecções resistentes ou de repetição requerendo hospitalizações (31-33). Parece haver benefício no uso prolongado, intermitente, do G-CSF nessas situações, sem um aumento aparente no risco de evolução para leucemia mieloide aguda (31,34-39). Os fatores de crescimento hematopoético 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 podem contribuir para a melhora clínica e na qualidade de vida desses pacientes (40,41). A interrupção no uso dos fatores é seguida de queda na contagem de neutrófilos circulantes (35,36,38). Estudos prospectivos em adultos sugerem um efeito sinérgico do uso combinado de G-CSF com eritropoetina na resposta eritróide (34,42-46). O uso dos fatores de crescimento hematopoético na mielodisplasia de alto risco (IPSS intermediário-2 ou alto) parece não oferecer benefício e não está recomendado (34,37). O uso do G-CSF pode ser ambulatorial ou hospitalar. [NOTA: Ver o item 11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR.]

O uso de fatores de crescimento hematopoético está também recomendado, com base em determinados critérios, nas situações clínicas a seguir, que não se incluem neste Protocolo, mas em normas específicas do Ministério da Saúde:

1) Mobilização de células progenitoras para transplante de medula óssea e neutropenia associada ao transplante de medula óssea (Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes). O uso do G-CSF pode ser ambulatorial ou hospitalar;

2) Neutropenia induzida por quimioterapia (Oncologia - Manual de Bases Técnicas). O uso do G-CSF pode ser ambulatorial ou hospitalar; e

d) Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) com neutropenia (protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes e em adultos.). O uso do G-CSF é ambulatorial.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com hipersensibilidade a filgrastima ou a proteína derivada de *E. coli*.

A utilização de fatores de crescimento hematopoético não será recomendada, por falta de evidências científicas de eficácia sobre desfechos clínicos relevantes, nas seguintes situações:

- Gestantes ou mulheres que estejam amamentando: são medicamentos incluídos na categoria C da classificação do FDA; faltam estudos em humanos; não está estabelecido se fatores de crescimento hematopoético 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 nessas situações;

- Agranulocitose associada a medicamentos: alguns estudos mostram benefício no uso de fatores de crescimento hematopoético 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 esteroidais, sulfassalazina e ticlopidina; no entanto, os estudos disponíveis são relatos de casos, evidência considerada insuficiente para justificar sua recomendação nesses eventualidades (27,47-49).

- Leucemia aguda refratária (37), neutropenia febril em pacientes sob quimioterapia de tumores sólidos em geral (exceto casos particulares de câncer de mama e de pequenas células de pulmão de pequenas células) (3,50), pacientes críticos não neutropênicos (51), sepsse neonatal não associada a neutropenia (52-54), e outras condições infecciosas, como pneumonia, “pé diabético”, doença de Crohn (fistulas).[NOTA: Ver o item 11. REGULAÇÃO / CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR.]

7. CASOS ESPECIAIS

Para pacientes (crianças, adolescentes e adultos) com anemia aplástica grave em terapia com imunossupressão (ciclosporina, corticoide ou imunoglobulina antitumoral ou antilinfocítica), há indicação de uso de fatores de crescimento hematopoético se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de $200/\text{mm}^3$ (55). Estudos atuais mostram que o G-CSF apresenta valor limitado nessa doença (24,25). Parece haver benefício mais claro apenas nos casos menos graves, quando, usualmente, seu uso não seria requerido (35). O uso isolado do fator não é preconizado (35). 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 de sobrevida (35). Seu uso dependerá do julgamento clínico em situações específicas (56-58). O aumento na contagem de neutrófilos (acima de $500/\text{mm}^3$) nos primeiros três meses é preditivo de resposta e melhor sobrevida nesses pacientes (59). O uso de fatores de crescimento hematopoético, portanto, pode permitir a identificação de não respondedores e orientar o encaminhamento destes para o transplante. Quando utilizados, devem ser aplicados somente nos primeiros 90 dias de imunossupressão (55,60).

Para os casos de sepsse neonatal associada à neutropenia grave, faltam estudos para determinar um benefício claro do uso rotineiro de fatores de crescimento hematopoético; apesar disso, a gravidade e a inexistência de alternativas podem justificar sua utilização (61,62).

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 radio- ou quimioterapias prévias;
- doença de base;
- toxicidade do tratamento; e
- intenção do tratamento (curativo ou paliativo).

Há consenso internacional quanto à indicação dos fatores estimulantes de linhagem mieloide para tratamento da neutropenia em pacientes com doenças de origem hematopoética, embasados por ensaios clínicos randomizados (25,55,60,63-66) e meta-análises (24), em especial na neutropenia crônica grave e na mielodisplasia.

8.1 FÁRMACO

- Filgrastima (G-CSF): frasco-ampola ou seringa preenchida de 300 mcg.

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO E TEMPO DE TRATAMENTO

De modo geral, utiliza-se o G-CSF na dose de 5 mcg/kg/dia, na maioria das indicações. Na mobilização de células-tronco periféricas (CTP) para transplante, emprega-se, usualmente, a dose de 10 mcg/kg/dia (12,67-69).

- Neutropenia crônica (constitucional) grave (neutropenia congênita, cíclica e idiopática): resposta clínica ocorre com doses entre 1 e 10 mcg/kg/dia, em administração única diária ou a cada 48 horas em longo prazo (15). Recomenda-se iniciar com 5 mcg/kg/dia, podendo-se escalonar até 10 mcg/kg/dia em caso de não resposta, com incrementos posteriores de 10 mcg/kg/dia a cada 14 dias, até a obtenção de uma contagem de neutrófilos superior a $1000-1500/\text{mm}^3$ (15,28,64,70-72). Em seguida, reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos acima de $500/\text{mm}^3$ (15,28,64,70-72). Consideram-se não respondedores os pacientes que não tenham obtido contagem satisfatória (para esta indicação específica) com até 120 mcg/kg/dia de G-CSF. Em tais pacientes, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) ou terapias adicionais devem ser considerados (73).

- Anemia aplástica grave sob terapia com imunossupressão (ciclosporina, corticoide e soro antitumoral ou antilinfocítico): seu uso dependerá do julgamento clínico em situações específicas (56-58,60). Quando utilizado, deve ser iniciado, na dose de 5 mcg/kg/dia, se contagem de neutrófilos abaixo de $200/\text{mm}^3$ no momento do início do esquema de imunossupressão. 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: iniciar com 5 mcg/kg/dia se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de $500/\text{mm}^3$ e ocorrerem infecções resistentes ou de repetição que necessitem de hospitalização (30,37,41,74). Manter o uso na dose indicada até a obtenção de uma contagem estável de neutrófilos superior a $1.000/\text{mm}^3$ (41). Em seguida, reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos acima de $500/\text{mm}^3$. A administração pode ser mantida de forma intermitente (duas ou três vezes por semana), em doses baixas (1-5 mcg/kg/dia), associada ou não à alfaopetina, ajustando-se a dose à resposta obtida (30,37,41,68,74). Para o efeito sinérgico com a alfaopetina, uma dose média diária ou intermitente (duas ou três vezes por semana) de 1-2 mcg/kg/dia costuma ser eficaz na normalização da contagem de neutrófilos (42,45,74,75). [NOTA: Ver o item 11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR.]

A administração de filgrastima pode ser feita por infusão intravenosa ou por via subcutânea. A via subcutânea deve ser preferencialmente utilizada, uma vez que há evidências de maior duração do efeito com semelhante tolerabilidade e melhor relação custo-benefício (12,67,68,76,77).

8.3 Cuidados Especiais

- Não se recomenda o escalonamento de doses que não seja em caso de neutropenia crônica (constitucional) grave ou de TCTH;

- Recomenda-se suspender o uso de G-CSF em caso de leucocitose (contagem de leucócitos superior a $10.000/\text{mm}^3$). 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 $500/\text{mm}^3$;

- Em 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) (3,4,6-10,12,18,24,67,68,76,78-104)

- 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 (105):

- Recuperação mais rápida de neutrófilos quando administrado juntamente com a terapia imunossupressora (55-57,60,63,106,107);
- Redução na taxa de recidiva ou falha com a terapia imunossupressora (24,60,63);
- De modo menos consistente, redução na taxa de infecções graves (60).

Neutropenia crônica grave (15,27-29):

- Aumento na produção e maturação de neutrófilos (64,108);
- Aumento no número de neutrófilos circulantes em cerca de 90% dos casos (15,64,71);
- Redução na incidência e duração dos eventos infecciosos (64,108);
- Redução na incidência de infecções graves (27,108,109);
- Redução no tempo de uso de antibióticos (15,64,109);
- Aumento na sobrevida global (110).

Mielodisplasia de baixo risco ou risco intermediário-1 (IPSS) (105):

- Aumento no nível de neutrófilos circulantes (31,34-38,66,111);
- Menor incidência de infecções (66,111);
- Efeito sinérgico do uso combinado com eritropoietina na resposta eritróide (34,42,43,45,46) e, em alguns casos, na sobrevida global (34).

9. MONITORIZAÇÃO

Hemograma completo com contagem diferencial e de plaquetas deve ser realizado duas ou três vezes por semana ou ajustado para cada situação clínica particular (112). 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 EFEITOS ADVERSOS), sobretudo com o uso prolongado, sugere-se avaliação bioquímica a cada 4 semanas, que deve incluir dosagens séricas de ALT/TGP, AST/TGO, creatinina e ácido úrico. Na ocorrência de efeitos adversos, o médico deve avaliar o risco-benefício da redução da dose ou interrupção do fármaco.

A cada avaliação clínica, atentar para possíveis sinais clínicos, como esplenomegalia, urticária, hipotireoidismo e alterações oculares.

Nos casos de neutropenia congênita e de mielodisplasia, 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 mieloide/eritroide 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 evidência de doença, ou mutação isolada do receptor para os fatores de crescimento hematopoético, pode-se adotar conduta conservadora. Recomenda-se como opção nesse caso, reduzir a dose do fator de crescimento hematopoético ao máximo e monitorar os sinais de progressão, se houver, para doença maligna manifesta (110,113).

9.1 EFEITOS ADVERSOS

Dor osteomuscular é a complicação mais frequente (114). 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 hematopoético de 20 mcg/kg/dia em doadores saudáveis (70,114-116).

9.2 POTENCIAL PARA EFEITOS ADVERSOS

É possível que os fatores de crescimento hematopoético atuem como fatores de crescimento para clones leucêmicos já existentes, efeito observado *in vitro*, mas ainda não comprovado *in vivo* (4,80-88,117). 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 (110,118); no entanto, é possível que isso 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) (71,110,113).

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 (14,70).

Particularmente na mielodisplasia, transformação para leucemia manifesta é ocorrência natural da doença (71,116,119). Em pacientes com anemia aplástica e em tratamento imunossupressor, o risco associado ao uso do G-CSF é controverso; parece haver risco aumentado de mielodisplasia no uso em longo prazo (maior que 3 meses) em pacientes que não respondem à terapia imunossupressora em 6 meses (120,121); no entanto, estudos bem delineados, com seguimento de 10 anos ou mais, são necessários (35,122,123).

10. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tempo de tratamento varia conforme a situação clínica ou doença de base. O uso contínuo crônico (com administração diária ou intermitente) é previsto nos casos de neutropenia crônica grave 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 ou 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 de medicamento(s) prescrito(s) e dispensado(s), a adequação de uso desse(s) medicamento(s) e o acompanhamento pós-tratamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

Como, no SUS, as dispensação e fornecimento de G-CSF diferem se para uso hospitalar ou ambulatorial e se em oncologia ou não, há de se atentar para os meios de acesso a esse medicamentos. Se hospitalar: custeio incluído na respectiva AIH – Autorização de Internação Hospitalar ou em APAC–Oncologia (03.04.08.001-2 Fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos/macrófagos, procedimento secundário a quimioterapia); se ambulatorial: CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (06.04.25.001-0 - filgrastim 300 mcg injetável por frasco-ampola ou seringa preenchida) ou APAC–Oncologia (03.04.08.001-2 Fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos/macrófagos, procedimento secundário a quimioterapia).

Ver em Oncologia – Manual de Bases Técnicas (disponível em http://sia.datasus.gov.br/documentos/listar_ftp_apac.php) que, para a quimioterapia do câncer, o procedimento 03.04.08.001-2 - Fator estimulante de colônias de granulócitos/macrófagos é exclusivamente secundário e compatível somente com os procedimentos das formas de organização 06-Quimioterapia curativa-adulto e 07-Quimioterapia de tumores de criança e adolescente.]

Também devem ser observados os regulamentos específicos para o uso e fornecimento de G-CSF em caso de SIDA com neutropenia.

As mielodisplasias são compatíveis com os seguintes códigos de procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS: 03.04.03.003-1 – Doença Mieloproliferativa Rara - 1ª linha e 03.04.03.004-0 – Doença Mieloproliferativa Rara - 2ª linha. Em caso de mielodisplasia, o tratamento com alfaeopetina pode ser indicado; neste caso (e mesmo quando associada à quimioterapia), o seu uso pode ser codificado e registrado como um destes procedimentos, visto que os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não referem medicamentos, mas, sim, indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em

cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado. [O código D46.3 - Anemia refratária com excesso de blastos com transformação está compatível com os procedimentos de quimioterapia curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt].

Ressalta-se que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) aprovou a talidomida como opção terapêutica da Síndrome Mielodisplásica (códigos da CID-10: D46.0 – Anemia refratária sem sideroblastos, D46.1 – Anemia refratária com sideroblastos e D46.4 – anemia refratária NE – não especificada) para os pacientes refratários à alfaopetina, tendo um protocolo de uso publicado pela Portaria SAS/MS 493, de 11/06/2015.

No Componente Especializado da Assistência Farmacêutica-CEAF, a alfaopetina é indicada para o tratamento de casos de Insuficiência renal crônica codificados pela CID-10 como N18.0 – Doença renal em estágio final e N18.8 – Outra insuficiência renal crônica códigos estes vinculados ao Protocolo Clínico da Anemia em Portadores de Insuficiência Renal Crônica; Z94.8 - Outros órgãos e tecidos transplantados - intestino, medula óssea e pâncreas, inexistindo Protocolo Clínico para esse código da CID-10, ficando a critério das Secretarias Estaduais de Saúde a dispensação da alfaopetina; e B17.1 – Hepatite aguda C e B18.2 – Hepatite viral crônica C, códigos estes, no caso da alfaopetina de 10.000UI, vinculados ao Protocolo da Hepatite Viral C.

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatório informar ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

13. REFERÊNCIAS

1. Lyman GH, Kuderer NM. Filgrastim in patients with neutropenia: potential effects on quality of life. *Drugs*. 2002;62 Suppl 1:65-78.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Laver J, Amylon M, Desai S, Link M, Schwenn M, Mahmood 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.
6. Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, Kelly K, Reutzel R, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial. *Blood*. 1995;86(2):444-50.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. National Cancer Institute. Common toxicity criteria version 2.0.1999 [Internet]. [acesso em 23 set 2014]. Disponível em: <http://prevention.cancer.gov/files/clinical-trials/common-toxicity-criteria.pdf>
12. 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.
13. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
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. Sørensen 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.
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.
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, Aprikan 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. Forjaz de Lacerda J, Leal da Costa F, Marques Pereira A, Príncipe F, Teixeira A, Parreira A. [Use of granulocyte growth factors: recommendations of the Portuguese Society of Hematology]. *Acta Med Port*. 2008;21(5):412-26.
31. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskov 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.
32. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, Bloomfield CD, Borate U, De Castro CM, et al. Myelodysplastic syndromes: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(7):838-74.
33. Estey EH, Schrier LS. Management of the complications of the myelodysplastic syndromes [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 23/09/2014]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/management-of-the-complications-of-the-myelodysplastic-syndromes?source=related_link.
34. Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellström-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood*. 2005;106(3):803-11.

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T. Etiopathogeny, prognosis and therapy of myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther.* 1997;39(6):277-94.
40. 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.
41. Velloso ER. Fatores de crescimento hemopoéticos nas síndromes mielodisplásicas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(3):210-2.
42. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarré 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):657-65.
48. Andrés 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.
49. Andrés E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(1):15-21.
50. 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.
51. 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.
52. Bell SG. Immunomodulation, part II: granulocyte colony-stimulating factors. *Neonatal Netw.* 2006;25(1):65-70.
53. Carr R, Modi N, Doré C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3):CD003066.
54. Juul SE, Christensen R. 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.
55. 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.
56. Bacigalupo A, Brocchia 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.
57. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F. 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.
58. 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.
59. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(2):159-70.
60. 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.
61. 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.
62. 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;107(1):36-41.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Sieff CA. Introduction to recombinant hematopoietic growth factors [Internet]. UpToDate; 2010. [acesso em 23 set 14]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/introduction-to-recombinant-hematopoietic-growth-factors#H9>.
70. 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.
71. Smith MA, Smith JG. The use of granulocyte colony-stimulating factor for treatment of autoimmune neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2001;8(3):165-9.
72. 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.
73. 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.
74. Greenberg PL. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Myelodysplastic Syndromes [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2007 [acesso em 30 dec 2009]. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/f_guidelines.asp.
75. 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.
76. 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.
77. Paul M, Ram R, Kugler E, Farbman L, Peck A, Leibovici L, et al. Subcutaneous versus intravenous granulocyte colony stimulating factor for the treatment of neutropenia in hospitalized hemato-oncological patients: randomized controlled trial. *Am J Hematol.* 2014;89(3):243-8.
78. 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.

79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Löwenberg 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.
84. Löwenberg B, Suciú 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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. *Blood.* 1998;91(8):2722-30.
88. Zittoun R, Suciú 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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;22(3):223-7.
95. 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.
96. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacqy 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.
97. 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.
98. 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.* 2002;(4):CD003189.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Roilides E, Farmaki E. Granulocyte colony-stimulating factor and other cytokines in antifungal therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7 Suppl 2:62-7.
105. Blinder VS, Roboz GJ. Hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Rep.* 2003;2(6):453-8.
106. 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.
107. 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.
108. Bonilla MA, Dale D, Zeidler C, Last L, Reiter A, Ruggiero 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.
109. Lehrnbecher T, Welte K. Hematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol.* 2002;116(1):28-56.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Freedman MH. Safety of long-term administration of granulocyte colony-stimulating factor for severe chronic neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 1997;4(3):217-24.
114. Tighe 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.
115. D'Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, Venuturumili P. Granulocyte colony-stimulating factor administration: adverse events. *Transfus Med Rev.* 2008;22(4):280-90.
116. 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.
117. 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 Leucémies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):780-7.

118. 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.

119. 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.

120. 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.

121. 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.

122. 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.

123. Lyman GH, Dale DC. Long-term outcomes of myeloid growth factor treatment. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(8):945-52.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Filgrastima

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento filgrastima, indicado para o tratamento de neutropenia.

Os termos médicos me 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 passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- 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:

- 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 e 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 desses 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 cardíacas, hipotensão, diminuição da função da tireoide (hipotireoidismo), aumento de ácido úrico no sangue (hiperuricemia), perda de apetite (anorexia), náusea, 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 outros problemas oculares, reações anafiláticas, febre, aumento do tamanho do baço (esplenomegalia) e ruptura de baço (raro).

Fui também informado(a) 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 a ser atendido, inclusive se 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. () Sim () Não

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: _____		

APÊNDICE

CRITÉRIOS DE PONTUAÇÃO DO IPSS
(International Prognostic Scoring System)

Pontuação	0	0,5	1	1,5	2
% blastos na medula óssea	Menos de 5.	5 – 10		11 – 20	21-30 (LMA)
Cariótipo (*)	Bom	Intermediário	Ruim		
Citopenias (**)	0 a 1	2 a 3			

LMA – Leucemia Mieloide Aguda

(*) Cariótipo bom: normal, -Y, del(5q), del(20q) / Ruim: complexo (mais de 3 anormalidades) ou alterações do cromossoma 7 / Intermediário: outros.

(**) Neutrófilos < 1.500/mm³/Plaquetas < 100.000/mm³ / Hemoglobina < 10 g/dl

Fonte Secundária: PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - O Uso da Talidomida na Síndrome Mielodisplásica. Portaria Nº 493/SAS/MS, de 11 de junho de 2015.

GRUPOS DE RISCO DE ACORDO COM A SOMA DE PONTOS DO IPPS

GRUPO DE RISCO	PONTUAÇÃO
Baixo	0
Intermediário I	0,5 a 1
Intermediário II	1,5a 2
Alto	> 2,5