

ORIENTAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DA NEUTROPENIA FEBRIL Em Doentes Submetidos a Quimioterapia*

Sérgio BARROSO, Margarida DAMASCENO, José DINIS, Helena GERVÁSIO, Ricardo DA LUZ, J.L. PASSOS-COELHO, Anabela SÁ, Luís COSTA, Helena RODRIGUES, Sofia ANDRADE, Ana MACEDO, Inês MOITAL

RESUMO

A neutropenia e neutropenia febril são consequências muito frequentes de alguns regimes de quimioterapia citotóxica. A ocorrência desta situação tem como consequência alterações no regime terapêutico preconizado, podendo, por um lado, conduzir a redução de doses ou, por outro, levar ao atraso de administração de ciclos. Os factores de crescimento granulocitários são muitas vezes utilizados para minimizar os efeitos tóxicos da quimioterapia sobre a série granulocítica.

Este estudo tem como objectivo avaliar a evidência disponível relativamente à eficácia e segurança dos factores de crescimento granulocitários, em diversos contextos da sua utilização. Para tal, efectuou-se uma revisão extensiva de bibliografia, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e orientações internacionais para a profilaxia da neutropenia, que visa propor recomendações sobre a sua utilização, adequadas à realidade Nacional.

SUMMARY

GUIDELINES FOR PREVENTION OF FEBRILE NEUTROPENIA

Neutropenia and febrile neutropenia are common consequences of some cytotoxic chemotherapy regimens. This situation leads to modifications of the therapeutic regimen, conducting to either dose reduction or cycle delays.

Granulocyte colony stimulating factors are commonly used to minimize chemotherapy cytotoxic effect on the granulocytic series.

The objective of this study is to assess the available evidence in what concerns the efficacy and safety of granulocyte colony stimulating factors, in several settings of their use. An extensive bibliographic review was performed, including clinical trials, observational studies, systematic reviews, and international guidelines for neutropenia prophylaxis, which aims to establish recommendations on their use, in adequacy to the National reality.

S.B.: Serviço de Oncologia. Hospital do Espírito Santo. Évora

M.D.: Serviço de Oncologia. Hospital de São João. Porto
J.D., H.R.: Serviço de Oncologia. Instituto Português de Oncologia. Porto

H.G.: Serviço de Oncologia. Instituto Português de Oncologia. Coimbra

R.L., J.L.P-C.: Serviço de Oncologia. Instituto Português de Oncologia. Lisboa

A.S.: Serviço de Oncologia. Hospitais Universitários de Coimbra. Coimbra

L.C.: Serviço de Oncologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa

S.A., A.M., I.M.: Keypoint Sociedade Portuguesa de Oncologia

© 2008 CELOM

*Este trabalho foi suportado por uma bolsa da Amgen BioFarmacêutica.

INTRODUÇÃO

A neutropenia é uma consequência directa de muitos dos esquemas de quimioterapia (QT). A neutropenia febril (NF) é uma complicação possível da neutropenia induzida pela administração de quimioterapia e é definida como um aumento isolado da temperatura axilar para valores superiores a 38,3° C ou valores superiores a 38,0° C mantidos durante mais de uma hora, associado a uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$. Esta situação afecta significativamente a morbidade e, por vezes, a mortalidade destes doentes, com um elevado impacto socio-económico.

Nas recomendações da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)² para a utilização de factores de crescimento granulocitários, publicadas em 2006, é referenciada a incidência de NF associada aos regimes de quimioterapia mais frequentemente utilizados na prática clínica. A incidência máxima de NF ocorre com os regimes: Etoposido-Cisplatina (Etoposido 200/m² e Cisplatina 35/m²) em carcinoma do pulmão de não pequenas células (54%)³; VIP (Vinblastina 0,11 mg/kg, Ifosfamida 1200/m² x cinco dias e Cisplatina 20 mg/m² x cinco dias) em tumores de células germinativas (67%)⁴; VICE (Vincristina 1mg, Ifosfamida 5 g/m², Carboplatina 300mg/m² e Etoposido 120/m²+240 mg/m²) em cancro do pulmão de pequenas células (70%)⁵; *Dose Dense* FEC (Ciclofosfamida 3 g/m², Epirrubicina 35 mg/m² e 5-Fluorouracilo 400 mg/m²) em cancro da mama (71%)⁶; e Doxorubicina ou, Mitoxantrona, Ciclofosfamida, Vindesina e Bleomicina 75 mg/m² (12 mg/m²), 1200 mg/m², 2 mg/m², 10 mg/m², de 14 em 14 dias em Linfoma não Hodgkin (78%)⁷.

De acordo com as recomendações da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) para a utilização de factores de crescimento granulocitários, actualizadas em 2006, a incidência de neutropenia grau 4, varia com o regime de quimioterapia e tipo de neoplasia⁸.

Assim, os regimes de quimioterapia mais agressivos e, porventura, mais eficazes são aqueles que apresentam maior risco de NF. Em alguns doentes poderá estar indicada a administração de regimes mais agressivos apesar de maior risco de NF. Neste contexto, a ocorrência de NF implica no ciclo seguinte uma das seguintes opções: redução de dose de quimioterapia, adiamento do ciclo ou mesmo abandono do regime inicialmente escolhido. Em algumas situações a redução de dose de quimioterapia pode ser aceitável, sobretudo em tratamentos sem intuito curativo, noutras pode comprometer o resultado terapêutico².

Embora a avaliação da eficácia da quimioterapia se baseie nos resultados obtidos em ensaios clínicos, com

critérios estritos de selecção de doentes e administração de tratamento, esta situação nem sempre é reproduzível na prática clínica diária, diferença entre eficácia e efectividade.

A ocorrência de neutropenia grave e, em especial, de NF constitui um dos principais factores limitativos do cumprimento de um protocolo de quimioterapia, com eventual repercussão na sua eficácia. Assim, é importante estudar estratégias preventivas desta toxicidade hematológica como a utilização de factores de crescimento granulocitários que aceleram a recuperação da mielossupressão induzida pela quimioterapia. Actualmente, em Portugal, estão disponíveis três fármacos com este fim: lenograstim, filgrastim e pegfilgrastim.

Neste artigo pretende-se rever a evidência publicada sobre a eficácia e segurança destes fármacos, em diversos contextos da sua utilização, comentar as orientações internacionais publicadas sobre a profilaxia da NF e, propor recomendações sobre o uso de factores de crescimento granulocitários adequadas à realidade nacional.

EVIDÊNCIA DISPONÍVEL

Para avaliação da evidência disponível sobre o tema, foi efectuada uma revisão bibliográfica através de pesquisa no PubMed (desde Janeiro de 1992 até Agosto de 2007) utilizando a seguinte estratégia de pesquisa: Neutropenia [MeSH - Major Topics] AND (clinical trial OR observational study OR meta-analysis OR systematic review) AND human AND prevention AND chemotherapy NOT treatment. Pretendeu-se identificar os estudos de profilaxia primária de NF ou de neutropenia grau 4 (neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$). Entende-se como profilaxia primária a administração do fármaco preventivo desde o primeiro ciclo de quimioterapia. Este conceito contrasta com a profilaxia secundária, na qual a intervenção só é administrada a doentes que previamente experimentaram a toxicidade indesejada, habitualmente um episódio de NF no ciclo anterior de quimioterapia com a mesma associação de citotóxicos.

Foram identificadas 300 referências bibliográficas. Através da leitura dos resumos, foram pré-seleccionados 31 publicações de ensaios clínicos e seis estudos observacionais, 10 *guidelines*, 13 revisões sistemáticas e três estudos de avaliação económica, que cumpriam os critérios desta revisão.

Os artigos pré-seleccionados foram revistos na íntegra, sendo incluídos nesta revisão apenas os ensaios clínicos, aleatorizados, comparativos, cuja pontuação na escala de qualidade metodológica de Jadad⁹ fosse igual ou superior a três, o que corresponde a 12 estudos. Foi também efectuada uma análise descritiva sumária de en-

saos não comparativos ou não aleatorizados e de estudos observacionais, que complementa a informação da revisão de ensaios clínicos comparativos e aleatorizados. As *guidelines*, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos de avaliação económica, serviram de suporte às considerações finais.

DESCRIÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS SELECIONADOS

Todos os 12 estudos abaixo descritos são estudos aleatorizados de profilaxia primária de neutropenia grave (grau 4, isto é nadir de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$) ou de NF, estando a aleatorização descrita em nove. Metade dos estudos não usou ocultação e nos restantes foi utilizada dupla ocultação. Em seis dos estudos os abandonos foram descritos e inferiores a 20%. Seis dos estudos incluíram doentes com cancro da mama, cinco com vários tumores sólidos e um com cancro do pulmão de pequenas células. Seis estudos foram promovidos pela indústria farmacêutica e nos restantes o promotor não foi identificado.

Antimicrobiano + Filgrastim *versus* Antimicrobiano isolado

Timmer-Bonte JN et al (2005)¹⁰ – Ensaio clínico de fase III, aleatorizado, aberto, controlado, com o objectivo de avaliar o papel profilático de filgrastim (300 $\mu\text{g}/\text{d}$ ou 480 $\mu\text{g}/\text{d}$), em adição a tratamento antimicrobiano com ciprofloxacina e roxitromicina na prevenção da NF. O objectivo principal foi a incidência de NF durante o primeiro ciclo de QT e os objectivos secundários a incidência de NF nos restantes ciclos, o número de infecções documentadas, a dose cumulativa e a intensidade da dose de QT.

Foram incluídos 186 doentes com carcinoma do pulmão de pequenas células medicados com ciclofosfamida, doxorubicina e etoposido (CDE, 1.000 mg/m^2 no dia um, 45 mg/m^2 no dia um e 100 mg/m^2 nos dias um e três, ciclos de três semanas). A incidência de NF no primeiro ciclo foi inferior no braço com G-CSF e antibióticos (10% *vs* 24%, $p = 0,01$), mas não houve diferença significativa na incidência de NF nos ciclos subsequentes (11% *vs* 17%, $p = 0,74$). A incidência global de NF foi inferior nos doentes que fizeram profilaxia com G-CSF (18% *vs* 32%, $p = 0,01$). Os autores concluíram que a profilaxia primária com G-CSF, associada à profilaxia com antibióticos, reduz a incidência da NF durante o primeiro ciclo de QT.

Filgrastim *versus* Pegfilgrastim

Holmes FA et al (2002)¹¹ – Ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, com controlo activo, para determinar

a eficácia e segurança de pegfilgrastim (uma única injeção subcutânea – 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) *versus* filgrastim (administração diária 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ até 14 dias ou até à contagem absoluta de neutrófilos ser $\geq 10 \times 10^9/l$) na redução da neutropenia. O objectivo primário foi a duração da neutropenia de grau 4 no primeiro ciclo de quimioterapia; objectivos secundários incluíram a duração da neutropenia de grau 4 nos três ciclos subsequentes de quimioterapia, o *nadir* do valor absoluto de neutrófilos, a incidência de NF e o tempo até recuperação de neutrófilos acima de $2 \times 10^9/l$ nos ciclos 1 a 4.

Foram incluídos 310 doentes com cancro da mama, nos estádios II de alto risco ou estádios III e IV tratados com quatro ciclos de quimioterapia com doxorubicina e docetaxel (60 mg/m^2 e 75 mg/m^2). A duração da neutropenia de grau 4 no primeiro ciclo foi, de acordo com o esperado, mais elevada do que nos ciclos subsequentes (1,7 *vs* 1,8 dias, $p > 0,5$); Nos ciclos 2, 3 e 4 a duração média de neutropenia grau 4 foi inferior no grupo do pegfilgrastim comparativamente com filgrastim (0,7 *vs* 1,1 dias, $p = 0,001$; 0,6 *vs* 1,2 dias, $p < 0,001$; 0,9 *vs* 1,3 dias, $p < 0,025$). A incidência de NF durante os quatro ciclos de QT foi inferior em doentes com profilaxia com pegfilgrastim (9% *vs* 18%, $p = 0,029$). Os autores concluíram que uma única injeção de pegfilgrastim é tão eficaz e segura na prevenção da neutropenia como a administração diária de filgrastim (média de 11 administrações).

Holmes FA et al (2002)¹² – Ensaio clínico de fase II, aleatorizado, controlado, com o objectivo de avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética de várias doses de pegfilgrastim (30, 60 ou 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – uma toma/ciclo) *versus* filgrastim (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$, até atingir neutrófilos $\geq 10 \times 10^9/l$ ou num máximo de 14 dias de administração). O objectivo primário foi também a duração da neutropenia de grau 4; os objectivos secundários incluíram a duração da neutropenia de grau 4 nos ciclos 2 a 4, o *nadir*, a recuperação da contagem absoluta de neutrófilos e a incidência de NF.

Foram incluídos 150 doentes com cancro da mama, estádios II, III e IV, tratados com doxorubicina e docetaxel (60 mg/m^2 e 75 mg/m^2). A duração média da neutropenia de grau 4 no primeiro ciclo foi 2,7 dias no grupo que recebeu 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, dois dias no grupo de 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e 1,3 dias no grupo de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de pegfilgrastim contra 1,6 dias no grupo que fez profilaxia com filgrastim. A duração da neutropenia de grau 4 nos ciclos 2 a 4 variou entre 0 e 1 dia em mais de 98% dos doentes medicados com a dose mais elevada de pegfilgrastim, comparado com 86% dos doentes que receberam 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de pegfilgrastim e mais de 92% no grupo do filgrastim. Os perfis da contagem absoluta de neutrófilos foram semelhantes nos grupos do pegfilgrastim

administrado na dose mais elevada e do filgrastim. O *nadir* de neutrófilos ocorreu aproximadamente no dia sete de cada ciclo. No primeiro ciclo a incidência de NF foi de 21%, 8%, 7% e 4% nos grupos de 30, 60 e 100 µg/kg de pegfilgrastim e filgrastim, respectivamente. Os autores concluíram que uma única injeção subcutânea de 100 µg/kg de pegfilgrastim é comparável à administração diária de filgrastim em termos de eficácia e segurança.

Green MD et al (2003)¹³ – Ensaio clínico de fase III, aleatorizado, controlado, em dupla ocultação, para avaliar a eficácia e segurança pegfilgrastim (uma administração de 6 mg por ciclo de quimioterapia), comparativamente com filgrastim (administração diária de 5 µg/kg até contagem absoluta de neutrófilos ser superior a $10,0 \times 10^9/l$). O objectivo primário foi a duração de neutropenia de grau 4 no ciclo 1 e os objectivos secundários a duração da neutropenia de grau 4 nos ciclos 2 a 4, o *nadir* das contagens de neutrófilos, a incidência de neutropenia de grau 4, o tempo até recuperação dos neutrófilos ($2,0 \times 10^9/l$), a incidência de administração de antibióticos endovenosos e de hospitalização.

Foram incluídos 157 doentes com cancro da mama. A duração média de neutropenia de grau 4 no grupo do pegfilgrastim foi de 1,8 dias comparativamente com 1,6 dias no grupo do filgrastim. A média da diferença entre os dois grupos foi de 0,23 dias. A incidência da neutropenia de grau 4, por ciclo, no grupo de pegfilgrastim foi 84%, 57%, 56% e 52%, comparativamente com 83%, 54%, 53% e 49% no grupo de filgrastim para os ciclos 1 a 4, respectivamente. A incidência de NF foi inferior no grupo sob profilaxia primária com pegfilgrastim (13% vs 20%, respectivamente). A mediana do tempo até à recuperação de neutrófilos superior a $2,0 \times 10^9/l$, em todos os ciclos, foi o nono dia após a administração da QT em ambos os grupos. A proporção de doentes com necessidade de antibióticos endovenosos (17% e 21%) ou de hospitalização (18% e 31%) nos grupos de pegfilgrastim e filgrastim, foi consistente com a incidência de NF nestes grupos. Os autores concluíram que uma dose fixa e única de pegfilgrastim assegura a mesma protecção que múltiplas administrações de filgrastim.

Pegfilgrastim versus Placebo

Vogel CL et al (2005)¹⁴ – Ensaio clínico de fase III, aleatorizado em dupla ocultação, controlado com placebo, para avaliar a eficácia e segurança de pegfilgrastim (6 mg) na redução da incidência de NF. O objectivo primário foi a percentagem de doentes com NF e os objectivos secundários a incidência de hospitalização por NF, a incidência do recurso de antibióticos endovenosos e o cumprimento do plano de administração de QT.

Foram incluídos 928 doentes com cancro da mama a fazer tratamento com docetaxel (100 mg/m^2). Todos os doentes que tiveram um episódio de NF receberam profilaxia secundária com pegfilgrastim nos ciclos subsequentes, com ou sem profilaxia antimicrobiana. Os doentes que receberam profilaxia primária com pegfilgrastim, comparativamente com o grupo placebo, apresentaram uma menor incidência de NF (1% vs 17%, $p < 0,001$), de hospitalização por NF (1% vs 14%, $p < 0,001$) e de administração de antibióticos (2% vs 10%, $p < 0,001$). A percentagem de doentes que recebeu a dose planeada de quimioterapia e na data planeada foi semelhante nos dois grupos (80% vs 78%).

Os autores concluíram que o uso de pegfilgrastim no primeiro ciclo de QT e nos ciclos seguintes, associado a um regime de QT moderadamente mielotóxico, reduz significativamente a NF, as hospitalizações por NF e o recurso a antibioterapia endovenosa.

Lenograstim versus Placebo

Seymour AM et al (1995)¹⁵ – Ensaio clínico de *dose finding*, aleatorizado, em ocultação simples, controlado, com o objectivo de avaliar a eficácia do G-CSF (lenograstim, 0,5; 2; 5 ou 10 µg/kg) na recuperação das contagens de neutrófilos. O objectivo primário foi a determinação do *nadir* de neutrófilos após administração de QT e os objectivos secundários o tempo até ao *nadir* da contagem de neutrófilos e o número de dias com menos de 0,5 e de $1,0 \times 10^9$ neutrófilos/l. Foram incluídos 66 doentes com tumores sólidos ou linfomas, a fazer tratamento com QT mielotóxica. O *nadir* da contagem de neutrófilos ocorreu mais cedo nas doses de lenograstim superiores a 2 µg/kg. A mediana do tempo até ao *nadir* de neutrófilos foi 12 e 10 dias para doentes no grupo controlo e no grupo com a dose de 0,5 µg/kg, respectivamente, e 7-8 dias para doentes tratados com doses $\geq 2 \text{ µg/kg}$ ($p < 0,05$). Os doentes tratados com lenograstim demonstraram uma recuperação mais rápida dos neutrófilos após tratamento de QT quando comparado com o controlo.

Os autores concluíram que todas as doses de lenograstim demonstraram ser eficazes na manutenção dos níveis de neutrófilos. A dose de 0,5 mg/kg/dia foi estatisticamente diferente do placebo na duração da neutropenia, adicionalmente a dose de 2 mg/kg/dia diminuiu o tempo até ao *nadir* de neutrófilos, a dose de 5 mg/kg/dia foi a que deu melhores resultados para todos os parâmetros avaliados e, finalmente, a dose de 10 mg/kg/dia não conferiu nenhum benefício adicional e provocou hiperleucocitose. Os autores recomendaram a dose de 5 mg/kg/dia para ensaios clínicos de fase III.

Lenograstim em diversas doses

Toner GC et al (1998)¹⁶ – Ensaio clínico aleatorizado, cruzado (com *cross over*), com controlo activo, com o objectivo de comparar a eficácia e custo-efectividade de uma dose inferior de lenograstim, 2 µg/kg/dia, com a dose de 5 µg/kg/dia na redução de neutropenia após QT mielossupressora. Os objectivos primários foram a duração de neutropenia de graus 3 e 4 e o *nadir* de neutrófilos; os objectivos secundários foram a incidência e duração de NF, duração da terapêutica com antibióticos, número de visitas ao hospital, número de hospitalizações, necessidades de transfusões e eventos adversos.

Foram incluídos 52 doentes com tumores sólidos ou linfomas a fazer tratamento com diversos regimes de QT mielotóxica. Ocorreram poucos episódios de neutropenia grau 3 ou 4, independentemente da dosagem de lenograstim utilizada; não houve diferenças estatisticamente significativas entre as duas doses de lenograstim na duração de contagem de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/l$ e a $0,5 \times 10^9/l$ ou no *nadir* de neutrófilos. A incidência de hospitalização por NF ou infecção não foi afectada pela dose de lenograstim. O lenograstim foi bem tolerado e o evento adverso mais comum foi a dor óssea, que ocorreu em 28% dos doentes com a dose mais baixa de lenograstim e em 35% dos doentes com a dose *standard*.

Os autores concluíram que a dose de lenograstim de 2 µg/kg/dia é tão eficaz como a de 5 µg/kg/dia após administração de QT em doses *standard*.

Juan O et al (2001)¹⁷ – Ensaio clínico aleatorizado, cruzado, controlado, cujo objectivo foi comparar a eficácia de duas doses de lenograstim (*standard*, 5 µg/kg/dia *versus* 131,5 µg/dia) na redução da incidência e gravidade de neutropenia. Os objectivos foram a incidência de neutropenia de graus 3 e 4, a frequência de hospitalização por febre ou infecção, a administração de antibióticos endovenosos e diferenças no valor da contagem absoluta de neutrófilos.

Foram incluídos 44 doentes com tumores sólidos medicados com diversos regimes de quimioterapia. A incidência de neutropenia de graus 3 e 4 foi superior nos doentes medicados com a dose inferior de lenograstim, no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa (12% *vs* 20%, $p = 0,1$). A incidência de febre e a frequência de internamentos não foi afectada pela dose de lenograstim. A média das contagens de neutrófilos nos dias 5, 8, 12 e 15 após administração de QT foram inferiores no grupo da dosagem mais baixa de lenograstim, no entanto, a diferença não atingiu significado estatístico ($p = 0,3$).

Os autores concluíram que a administração de lenograstim numa dose de 131,5 µg/dia é tão eficaz como a

dose *standard* na prevenção de neutropenia e na redução dos episódios de NF e hospitalizações após QT em doentes com tumores sólidos.

PIXY321 *versus* Placebo

Jones SE et al (1999)¹⁸ – Ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com o objectivo de avaliar a eficácia e segurança de PIXY321 (proteína de fusão de GM-CSF conjugado com interleucina-3 produzida em *S. cerevisiae*, $375 \mu\text{g}/\text{m}^2 \times 2$ dias) na incidência, duração e complicações da neutropenia. O objectivo primário foi a duração da neutropenia grau 4 ($< 0,5 \times 10^9$ neutrófilos/l) no primeiro ciclo de QT. Os objectivos secundários foram a duração de neutropenia grave nos ciclos 2 a 4; o número de dias com menos de $1 \times 10^9/l$ em todos os ciclos, duração das hospitalizações por NF e intensidade de dose do regime de quimioterapia.

Foram incluídos 71 doentes com cancro da mama, estádios II e III, tratados com o regime FAC (fluorouracilo, doxorubicina e ciclofosfamida). A incidência e duração de neutropenia de grau 4 no primeiro ciclo foram inferiores no grupo activo comparativamente com placebo (51% *vs* 85%, $p = 0,003$; 2,2 *vs* 5,9 dias, $p < 0,001$); nos restantes ciclos o padrão foi semelhante. A incidência de hospitalização por NF foi 22% no grupo do PIXY321 e 6% no grupo placebo ($p = 0,09$). Nos doentes que completaram quatro ciclos de quimioterapia, a média de intensidade de dose de quimioterapia recebida, para cada um dos componentes do regime, foi ligeiramente superior no grupo activo (2%), no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,1$).

Os autores concluíram que o fármaco em estudo reduziu significativamente a incidência e duração de neutropenia de grau 3 e 4 nos ciclos 1 e 2 e, a duração da neutropenia de grau 3 dos ciclos 1 ao 4. No entanto, o PIXY321 apresentou toxicidade sistémica e trombocitopenia, o que levou à suspensão da sua investigação.

Sargramostim *versus* Filgrastim

Beveridge RA et al (1998)¹⁹ – Ensaio clínico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlo activo, com o objectivo principal de comparar a eficácia de sargramostim ($250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$) *versus* filgrastim (5 µg/kg/d). Os objectivos primários foram o número de dias até atingir neutrófilos superiores a $1 \times 10^9/l$ e $1,5 \times 10^9/l$ após administração de QT e os objectivos secundários foram o número e duração de episódios febris, número de episódios de *sepsis*, duração de hospitalizações e número de dias de terapêutica antimicrobiana.

Foram incluídos 181 doentes com tumores sólidos ou linfomas, a fazer tratamento com quimioterapia mielosupressora. O número de dias até atingir neutrófilos superior a $1 \times 10^9/l$ (5,1 vs 4,5, $p=0,009$) e $1,5 \times 10^9/l$ (5,7 vs 4,6, $p=0,0001$) foi ligeiramente inferior nos doentes aleatorizados para filgrastim. Relativamente ao número de hospitalizações por NF e ao recurso a antibióticos endovenosos não foi observada diferença.

Os autores concluíram que a eficácia e segurança do sargramostim e filgrastim são comparáveis. O uso profilático destes factores de crescimento está associado a um baixo risco de hospitalização por NF.

Molgramostim versus Filgrastim versus Placebo

Mayordomo JI et al (1995)²⁰ – Ensaio clínico fase III, aberto, aleatorizado, controlado com placebo, com o objectivo de comparar a eficácia do G-CSF (filgrastim) na dose de 5 µg/kg/dia, s.c., versus GM-CSF (molgramostim) na dose de 5 µg/kg/dia, s.c. O objectivo primário foi a duração das hospitalizações e os objectivos secundários a duração de neutropenia de grau 4, a duração da febre, o custo da terapêutica, a percentagem de doentes que requereram alteração de antibióticos por NF persistente e a toxicidade.

Foram incluídos 121 doentes com neoplasias diversas, excepto leucemia. A mediana da duração da neutropenia de grau 4 foi inferior em doentes tratados com qualquer um dos factores de crescimento (dois dias) comparativamente com placebo (três dias) ($p < 0,001$, G-CSF vs placebo e GM-CSF vs placebo); o tempo de hospitalização também foi mais curto nos doentes a receber G-CSF ou GM-CSF (cinco dias) relativamente ao placebo (sete dias, $p < 0,001$); nos restantes objectivos não foram encontradas diferenças.

Os autores concluíram que o G-CSF e o GM-CSF diminuíram significativamente a duração da neutropenia e o tempo de internamento. Não houve diferença do custo médio global do tratamento entre G-CSF ou GM-CSF e placebo.

Molgramostim versus Placebo

Hansen F et al (1995)²¹ – Ensaio clínico aleatorizado, controlado, para avaliar a eficácia de GM-CSF (molgramostim – 100 µg/kg/d) na redução da toxicidade hematológica. O objectivo primário foi a incidência e duração da neutropenia grau 3 e 4. Os objectivos secundários foram a incidência de NF, o número de dias com contagem absoluta de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$, a dose cumulativa de QT recebida e a necessidade de antibióticos endovenosos.

Foram incluídos 20 doentes com cancro da mama metastizado tratados com ciclofosfamida ($2,5 \text{ g/m}^2$) ou epi-

rubicina (130 mg/m^2). A incidência de neutropenia de grau 4 foi inferior com GM-CSF ($p < 0,001$). De igual modo, a gravidade da neutropenia foi inferior no braço activo ($0,4 \times 10^9/l$ vs $0,2 \times 10^9/l$). O tempo até atingir menos de $0,5 \times 10^9$ neutrófilos/l foi de 12 dias com GM-CSF e nove dias no controlo ($p < 0,04$). Nenhum dos doentes tratados com GM-CSF necessitou de antibióticos ou hospitalização. A dose cumulativa de citotóxicos foi semelhante nos dois grupos, mas seis doentes tratados com GM-CSF reduziram a dose de QT contra três com controlo.

Os Quadros I e II sumarizam as características e os resultados dos ensaios clínicos aleatorizados e comparativos descritos.

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS E ENSAIOS NÃO ALEATORIZADOS OU NÃO COMPARATIVOS

Para a elaboração destas recomendações foram considerados, para além dos ensaios clínicos comparativos e aleatorizados, estudos observacionais e ensaios não comparativos ou não aleatorizados, que complementam a informação da revisão sistemática.

Estes estudos, apesar de não terem o mesmo peso do ponto de vista de avaliação de eficácia, são importantes pois encontram-se mais perto da realidade da prática clínica diária e, por se tratarem de estudos com dimensões amostrais superiores, fornecem dados de segurança muito robustos.

Os estudos observacionais e ensaios clínicos não comparativos ou não aleatorizados referentes à profilaxia da neutropenia estão resumidos nos quadros III e IV.

RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Algumas sociedades têm elaborado e actualizado regularmente recomendações sobre o uso de factores de crescimento granulocitários, baseados nos dados da literatura. Seguidamente estão resumidas as recomendações da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e American Society of Clinical Oncology (ASCO) para a utilização de factores de crescimento granulocitários na prevenção da NF.

1. 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. May 2006²

O primeiro passo deverá ser a avaliação da incidência de NF associada ao regime de quimioterapia escolhido.

Para os regimes com uma incidência de NF **inferior a 10%**, não é recomendada a utilização primária de factores de crescimento granulocitários.

Nos casos em que a incidência é ≥ 10 e $< 20\%$ deverão ser avaliados os factores que aumentam o risco de NF, nomeadamente:

- Risco elevado: Idade > 65 anos;
- Risco aumentado: Doença oncológica em fase avançada, história prévia de NF ou inexistência de profilaxia prévia com antibióticos ou factores de crescimento hematopoiético;
- Outros factores: Mau estado funcional ou nutricional, sexo feminino, hemoglobina $< 12\text{g/l}$ e doença renal, hepática ou cardiovascular.

Depois desta avaliação deverá ser calculado o risco global para o doente do regime planeado de quimioterapia. Se o risco antecipado for superior ou igual a 20% é recomendada profilaxia; se o risco for inferior a 20%, não é recomendada.

Nos casos em que o risco é **superior ou igual a 20%**, é recomendada a profilaxia primária com factores de crescimento granulocitários.

2. NCCN: *Myeloid Growth Factors – Prophylaxis for Febrile Neutropenia – v.1.2007*³⁷

- Risco de NF: se o regime de quimioterapia tiver incidência **elevada** de NF ($> 20\%$), a profilaxia primária é recomendada para todos os doentes.

- Em regimes de quimioterapia com **risco intermédio** de NF (incidência de 10-20%), o uso de factores de crescimento granulocitários deve ser considerado de forma individualizada e discutido com o doente.

- Em regimes de quimioterapia de **baixo risco** ($< 10\%$), o uso de factores de crescimento granulocitários não é considerado custo-efectivo.

- Nos regimes de quimioterapia em **contexto paliativo** o uso de factores de crescimento granulocitários deve ser considerado para doentes com elevado risco.

- Factores de risco de NF associados ao doente:

O doente deve ser avaliado em cada ciclo de acordo com: a quimioterapia (regime, frequência e intensidade de dose), a finalidade do tratamento, a função renal e hepática, os regimes prévios de quimioterapia, os episódios prévios de neutropenia, as infecções prévias, coexistência de *Diabetes mellitus*, história de cirurgia recente e medicação concomitante.

Quadro 1 – *Ensaio Clínicos Aleatorizados Comparativos – Descrição*

Estudo	Ano	Fármaco	Dose	Ocultação	Amostra	Neoplasia	Regime de Quimioterapia
TimmerBonte ¹⁰	2005	Antibiótico + G-CSF vs antibiótico isoladamente	300 µg/d ou 480 µg/d	A	186	Cancro de pulmão de pequenas células	Ciclofosfamida, doxorrubicina, etoposido
Holmes ¹¹	2002	Pegfilgrastim vs filgrastim	30; 60 ou 100 µg/kg vs 5 µg/kg/d	DO	150	Cancro da mama	Doxorrubicina e docetaxel
Holmes	2002	Pegfilgrastim vs filgrastim	100 µg/kg vs 5 µg/kg/d	DO	310	Cancro da mama	Doxorrubicina e docetaxel
Green ¹³	2003	Pegfilgrastim vs filgrastim	6 mg/ciclo vs 5 µg/kg/d	DO	157	Cancro da mama	Doxorrubicina e docetaxel
Vogel ¹⁴	2005	Pegfilgrastim vs placebo	6 mg/ciclo	DO	928	Cancro da mama	Docetaxel
Seymour ¹⁵	1995	Lenograstim vs placebo	0,5; 2; 5 ou 10 µg/kg	OS	66	Tumores sólidos ou linfomas	Diversos regimes de quimioterapia mielossupressora
Toner ¹⁶	1998	Lenograstim	2 µg/kg/d vs 5 µg/kg/d	A*	52	Tumores sólidos ou linfomas	Diversos regimes de quimioterapia mielossupressora
Juan ¹⁶	2001	Lenograstim	5 µg/kg/d vs 131,5 µg/d	N/D*	44	Tumores sólidos	Diversos regimes de quimioterapia mielossupressora
Jones ¹⁸	1999	GM-CSF + IL-3 vs placebo	375 µg/m ² 2x dia	DO	71	Cancro da mama	Fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida
Beveridge ¹⁹	1998	Sargramostim vs filgrastim	250 µg/m ² /d vs 5 µg/kg/d	DO	181	Tumores sólidos ou linfomas	Diversos regimes de quimioterapia mielossupressora
Mayordomo ²⁰	1995	Molgramostim vs filgrastim vs placebo	5 µg/kg/d	A	121	Diversos tumores (excepto leucemia)	Diversos regimes de quimioterapia mielossupressora
Hansen ²¹	1995	Molgramostim vs placebo	100 µg/kg/d	N/D	20	Cancro da mama	Ciclofosfamida ou epirubicina

* Ensaio em cruzado

A – aberto; OS - ocultação simples; DO – dupla ocultação; N/D – não descrito

Quadro 2 – Ensaios Clínicos Aleatorizados Comparativos – Resultados

Estudo	Incidência de NF	Recuperação da Contagem Absoluta de Neutrófilos	Incidência de Neutropenia Grau 4	Duração da Neutropenia	Hospitalizações	Segurança	Conclusão
Timmer-Bonte ¹⁰	10% vs 24%, $p = 0,01$ (1º ciclo)	-	-	-	9 Doentes vs 20 (ciclo 1) 9 Doentes vs 13 (ciclo 2 a 5) 16 Doentes vs 27 (todos os ciclos) Duração mediana de hospitalização 6 Dias vs 10 dias (ciclo 1) ($p = 0,45$) 12 vs 8 (ciclos 2 a 5) ($p = 0,27$) 11 vs 10 (todos os ciclos) ($p = 0,82$)	Perfil de segurança similar nos dois grupos	G-CSF + antibióticos conduz a uma redução significativa na incidência da NF durante o 1º ciclo de quimioterapia
Holmes ¹¹	21%, 8%, 7% e 4% doentes dos grupos de 30, 60 e 100 µg/kg de pegfilgrastim e filgrastim, respectivamente	-	-	1,7 vs 1,8 dias, $p > 0,5$ (1º ciclo)	-	Perfil de segurança similar nos dois grupos	Uma única injeção de pegfilgrastim é tão eficaz e segura na prevenção da neutropenia como a administração diária de filgrastim, assumindo uma dose pegfilgrastim de 100 mg/kg.
Holmes	9% vs 18%, $p = 0,029$ 100 µg/kg de pegfilgrastim vs 5 µg/kg/d de filgrastim	9,3 vs 9,7 dias 100 µg/kg de pegfilgrastim vs 5 µg/kg/d de filgrastim	-	2,7 dias - 30 µg/kg, 2 dias - 60 µg/kg e 1,3 dias - 100 µg/kg de pegfilgrastim vs 1,6 dias filgrastim	-	Perfil de segurança similar nos dois grupos	O pegfilgrastim mostrou ser superior na redução de NF
Green ¹³	9% vs 15% (ciclo 1) 13% vs 20% (estudo completo) p -ns	9 dias nos 2 grupos	84%, 57%, 56% e 52%, vs 83%, 54%, 53% e 49% (ciclos 1 a 4)	1,8 vs 1,6 dias	18% vs 31%	Perfil de segurança similar nos dois grupos	Uma única injeção de pegfilgrastim é tão eficaz e segura na prevenção da neutropenia como a administração diária de filgrastim
Vogel CL ¹⁴	1% vs 17%, $p < 0,001$	-	-	-	1% vs 14% ($p < 0,001$) 1%, 0%, 0% e <1% vs 9%, 2%, 3% e <1% (ciclos 1 a 4)	Perfil de segurança similar nos dois grupos	O uso de pegfilgrastim no 1º e seguintes ciclos de quimioterapia reduz significativamente a NF, hospitalizações e recurso a antibióticos
Scymour ¹⁵	-	Nadir de neutrófilos: 12 e 10 dias grupo controlo e 0,5 µg/kg, 7-8 dias para doses ≥ 2 µg/kg ($p < 0,05$ doses ≥ 2 µg/kg vs placebo e dose de 5 µg/kg e 10 µg/kg vs dose de 2 µg/kg)	-	-	-	Os grupos de 5 µg/kg e 10 µg/kg mostraram ter mais eventos adversos relaciona dos com o fármaco comparativamente ao placebo e às doses de 0,5 e 2 µg/kg	Os autores recomendam a dose de 5 µg/kg/dia para ensaios clínicos de fase III
Toner ¹⁶	-	Não houve diferenças estatisticamente significativas	-	-	Não houve diferenças estatisticamente significativas. 0,1 vs 0,4 ($p = 0,9$)	-	A dose de 2 µg/kg/dia é tão eficaz como a de 5 µg/kg/dia no que diz respeito à duração e gravidade da neutropenia após regimes de quimioterapia de doses <i>standard</i> .
Juan ¹⁷	12% vs 20%, $p = 0,1$	Não houve diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,3$)	-	-	Não houve diferenças estatisticamente significativas 3 Doentes vs 1 doente	A náusea foi o evento mais frequente ocorrendo em 8% na dose de 131,5 µg/kg/d e 6% na dose 5 µg/kg/d. A dor óssea ocorreu, respectivamente em 3% e 8%.	A administração de lenograstim numa dose de 131,5 µg/kg/dia é tão eficaz como a dose <i>standard</i> na limitação da gravidade da neutropenia e na redução da frequência de episódios de febre e hospitalizações após quimioterapia.
Jones ¹⁸	28% vs 3%, ($p = 0,01$) para GM-CSF + IL-3 vs placebo.	-	-	2,2 vs. 5,9 dias, $p < 0,001$	22% vs 6% ($p = 0,087$) para GM-CSF + IL-3 vs placebo	Os eventos adversos não hematológicos e a trombocitopenia foram significativamente mais frequentes no grupo GM-CSF.	O PIXY321 apresentou toxicidade sistémica e trombocitopenia, o que levou à não recomendação da continuidade de investigação com este fármaco.
Beveridge ¹⁹	-	CAN 1000/µL (5,1 vs 4,5, $p = 0,009$) e 1500/µL (5,7 vs 4,6, $p = 0,0001$)	-	-	Não houve diferenças estatisticamente significativas 6,3% vs 7,8% ($p = 0,46$) Duração média da hospitalização 4,8 ($\pm 0,58$) dias vs 5,6 ($\pm 1,1$) ($p = 0,58$)	Ambos os fármacos foram bem tolerados	A eficácia e segurança do sargramostim e filgrastim são comparáveis
Mayordomo ²⁰	-	-	-	CSF (2 dias) vs. Placebo (3 dias) ($p < 0,001$); G-CSF vs placebo e GM-CSF vs placebo)	Duração mediana de hospitalização CSF (5 dias) vs placebo (7 dias) ($p < 0,001$)	-	G-CSF e o GM-CSF diminuíram significativamente a duração da neutropenia e o tempo de internamento. Não foi demonstrada uma diferença dos custos nos braços do G-CSF e GM-CSF quando comparados com o braço placebo.
Hansen ²¹	8 episódios em 7 doentes vs 10 episódios em 10 doentes	12 vs 9 dias ($p < 0,04$)	-	-	1 doente em molgramostim vs 0 em placebo	O molgramostim apresentou maior incidência de dor óssea e episódios sub-febris.	O GM-CSF mostrou ser eficaz na redução da duração e gravidade do nadir.

ASCO: 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factor: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline; Julho 2006⁸

- A **profilaxia primária** é recomendada em doentes com elevado risco de NF (> 20%).

- Os factores de risco associados ao doente são: idade superior a 65 anos, índice de capacidade funcional, episódios prévios de neutropenia, tratamento anterior de quimioterapia, invasão medular pela neoplasia, mau estado nutricional e infecções anteriores.

- A **profilaxia secundária** é recomendada a doentes que sofreram episódios de NF nos ciclos anteriores de

quimioterapia sem profilaxia primária e a quem a redução de dose possa comprometer a resposta tumoral.

- O **uso terapêutico** (isto é, após a ocorrência de NF) de factores de crescimento granulocitários não deve ser utilizado por rotina em doentes com NF. No entanto, deve ser considerado em doentes com NF com elevado risco de complicações infecciosas ou de mau prognóstico (entre outras, idade avançada, choque, pneumonia ou suspeita de infecção fúngica).

- O uso de factores de crescimento já demonstrou benefício em **regimes dose dense**, no entanto, o mesmo não se verifica em relação a **dose intensity**.

Quadro 3 – Estudos observacionais e ensaios clínicos não comparativos – Descrição

Estudo	Ano	Fármaco	Amostra	Neoplasia	Regime de Quimioterapia
Von Minckwitz ²²	2007	Ciprofloxacina vs G-CSF diários vs pegfilgrastim vs pegfilgrastim + ciprofloxacina	2282	Cancro da mama	Docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida
Ozer ²³	2007	Pegfilgrastim	2112	Diversos tumores (excepto leucemia)	Diversos regimes de quimioterapia mielossupressora
Siena ²⁴	2003	Pegfilgrastim vs filgrastim	448	Cancro da mama	Doxorrubicina e docetaxel
Stathopoulos ²⁵	2005	Pegfilgrastim	98	Tumores sólidos	Diversos regimes de quimioterapia mielossupressora
Burstein ²⁶	2005	Pegfilgrastim	135	Cancro da mama	Doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel
Papaldo ²⁷	2005	Filgrastim vs controlo	506	Cancro da mama	Epirubicina e ciclofosfamida
Maher ²⁸	1997	Filgrastim vs placebo	218	Diversos tumores (excepto leucemia)	Diversos regimes de quimioterapia mielossupressora
Morrisson ²⁹	2007	Filgrastim vs pegfilgrastim	6148	Cancro da mama, ovário, pulmão, cólon ou linfoma.	Diversos regimes de quimioterapia mielossupressora
Meza ³⁰	2003	Filgrastim	222	Cancro da mama	Doxorrubicina e docetaxel
Tsavaris ³¹	2004	Filgrastim	100	Cancro da mama, ovário ou pulmão	Diversos regimes de quimioterapia mielossupressora
Koumakis ³²	1999	Filgrastim vs controlo	38	Cancro da mama, ovário, pulmão ou LNH.	Ciclofosfamida doses elevadas
Ribas ³³	1996	Filgrastim vs controlo	32	Cancro da mama	Ciclofosfamida metotrexato, fluorouracilo e doxorrubicina, ciclofosfamida metotrexato, fluorouracilo
Fyles ³⁴	1998	Filgrastim + RT	62	Cancro do ovário	Quimioterapia regime baseado em platina e RT abdominal e pélvica
Martin ³⁵	2006	G-CSF vs controlo	1047	Cancro da mama	Docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida ou fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida
Carbonero ³⁶	2001	G-CSF vs controlo	210	Tumores sólidos	Diversos regimes de quimioterapia mielossupressora

- Deve ser evitado o recurso a factores de crescimento de granulócitos em doentes a fazer **radioterapia**.

- É recomendada a profilaxia em **doentes com mais de 65 anos** com linfoma difuso agressivo, tratados com quimioterapia com intenção curativa.

- A utilização de factores de crescimento granulocitários poderá ser considerada para profilaxia primária em doentes pediátricos em risco de NF; a profilaxia secundária e o tratamento após ocorrência de NF deverá ser restringida aos doentes de elevado risco.

- **Fármacos:** Filgrastim na dose de 5 µg/kg (sc), iniciado 1 a 3 dias após terminar a administração de quimioterapia até contagem absoluta de neutrófilos 2-3x10⁹/l. Pegfilgrastim na dose de 6 mg/ciclo (sc), 24 horas após último dia do ciclo de quimioterapia.

- Nos estudos realizados não foram encontradas diferenças na qualidade de vida dos doentes associadas à administração de factores de crescimento de granulócitos, sendo recomendada a realização de mais estudos.

DISCUSSÃO

A neutropenia é provavelmente a toxicidade mais frequente induzida pela quimioterapia citotóxica. Entre as consequências clínicas da neutropenia encontram-se a ocorrência de NF, causa frequente de admissão hospitalar, e a dificuldade em cumprir o calendário de tratamento citostático levando a redução de doses ou atraso de administração de ciclos.

Os factores de crescimento granulocitários são utilizados para minorar a toxicidade da quimioterapia sobre a série granulocítica. Com este

Quadro 4 – Estudos observacionais e ensaios clínicos não comparativos – resultados

Estudo	Incidência de NF	Incidência de Neutropenia grau 4	Duração da Neutropenia	Recuperação da Contagem absoluta de Neutrófilos	Hospitalizações	Segurança
Von Minckwitz ²²	Pegfilgrastim + ciprofloxacina (5%) Superior a pegfilgrastim monoterapia (7%), ciprofloxacina (22%) e G-CSF diários (18%) $p < 0,001$ para todas as comparações	Superior ao filgrastim (37% vs 58%, $p < 0,001$)	-	-	O grupo G-CSF registou menor taxa de hospitalização por NF que o grupo de ciprofloxacina. Ambos os grupos de pegfilgrastim registaram taxa de hospitalização inferior à da ciprofloxacina	O grupo que apresentou um melhor perfil de segurança foi o da associação pegfilgrastim + ciprofloxacina
Ozer ²³	Não comparativo. Incidência NF total: 5,6%; ciclo 1: 3,2%	Não comparativo. Incidência neutropenia grau 4: 21,8%	-	-	Hospitalizações por NF total: 3,5%; ciclo 1: 1,7%	Não comparativo. Dor óssea foi o evento adverso mais comum (0,1%)
Siena ²⁴	Superior ao filgrastim (11% vs 19%, $p < 0,05$)	-	-	-	-	Superior ao filgrastim (< incidência de dor óssea; 34% vs 33%)
Stathopoulos ²⁵	-	-	-	Não comparativo. 72 h em 75% dos doentes e 5 dias nos restantes 25%	-	-
Burstein ²⁶	Não comparativo. Incidência NF: 1,5%	-	-	-	-	O perfil de segurança foi favorável
Papaldo ²⁷	Superior ao controlo (1% vs 7%, $p = 0,004$)	Superior ao controlo (5,4% vs 41,6%, $p < 0,0001$)	-	-	-	Toxicidade moderada e reversível
Maher ²⁸	-	-	Superior ao placebo (3 dias vs 4 dias, $p = 0,005$)	-	O número de dias de hospitalização foi similar em ambos os grupos	Semelhante ao placebo ($p > 0,2$), excepto sintomas músculo-esqueléticos (32% vs 24%, $p = 0,13$)
Morrisson ²⁹	Superioridade do pegfilgrastim vs filgrastim (4,7% vs 6,5%, $p = 0,044$)	-	-	-	-	-
Meza ³⁰	-	Não comparativo. 80,5% no ciclo 1 da QT	Não comparativo. 1,7 ± 1,3 dias no ciclo 1 da QT; Globalmente a neutropenia de grau 4 durou 6-8 dias	Não comparativo. Dia 13 para 90% dos doentes	-	-
Tsavaris ³¹	Superioridade do grupo que iniciava tratamento se CAN* < 1500/µl nos dias 7, 14 e 21 (34 episódios vs 0, $p = 0,0001$)	-	-	-	3,84 dias por doente vs 0 dias	-
Koumakis ³²	Superior ao controlo quando administrado 24h, 48h, 72h após QT (16%, 33% e 25% vs 75%)	-	Superior ao controlo (5 dias vs 10 dias)	4 a 5 dias vs 10 dias no grupo controlo	-	Mialgia e dor óssea mais frequentes comparativamente ao controlo (17% vs 0%)
Ribas ³³	-	-	-	-	Nenhum doente foi hospitalizado	Dor óssea em dois terços dos doentes
Fyles ³⁴	-	-	-	-	-	Em combinação com RT abdominal conduziu a elevada incidência de trombocitopenia
Martin ³⁵	Superior ao controlo (7,5% vs 27,2%, $p = 0,0001$)	-	-	-	-	-
Carbonero ³⁶	-	Superior ao controlo (2 dias vs 3 dias, $p = 0,0004$)	-	Superior ao controlo (3 dias vs 4 dias, $p < 0,0001$)	-	-

* Contagem Absoluta de Neutrófilos

objectivo podem ser utilizados, tanto na profilaxia primária e secundária da NF como na manutenção ou até intensificação dos esquemas de quimioterapia citotóxica. A profilaxia primária refere-se à utilização preventiva de factores de crescimento granulocitários, desde o primeiro ciclo de quimioterapia, com o intuito de prevenir episódios da NF. A profilaxia secundária consiste na sua administração preventiva, em ciclos subsequentes de quimioterapia, após a ocorrência de um primeiro episódio de NF no ciclo anterior.

A profilaxia secundária é uma prática recomendada numa população de doentes que já experimentou toxicidade hematológica com impacto clínico - a ocorrência de NF com os custos e riscos inerentes - quando a redução de dose ou adiamento do ciclo de quimioterapia não é uma opção clínica aceitável, isto é, habitualmente no contexto de tratamento com intuito curativo.

Se existe consenso quanto à profilaxia secundária com factores de crescimento granulocitários, a indicação para profilaxia primária depende do risco antecipado de NF em função do regime de quimioterapia escolhido, do intuito do tratamento citotóxico (curativo *versus* paliativo), das características do doente e das alternativas terapêuticas. As recomendações internacionais suportam a profilaxia primária com factores de crescimento de granulócitos sempre que o risco antecipado de NF, associado ao regime de quimioterapia seleccionado e características do doente seja igual ou superior a 20%, independentemente do intuito terapêutico. Pelo contrário, quando o risco antecipado de NF é inferior a 10% a profilaxia primária não está indicada por não ser custo-efectiva.

Em termos globais, esta revisão avaliou as orientações internacionais e também as fontes primárias de evidência disponíveis, incluindo ensaios clínicos e estudos observacionais. São reconhecidas as limitações da literatura que serve de suporte às recomendações elaboradas pelas várias sociedades médicas, nomeadamente no que diz respeito à selecção da gravidade da neutropenia como objectivo primário, em detrimento da incidência de NF ou outro objectivo clínico, e também a não utilização em muitos estudos de placebo ou observação como comparador. Outra limitação é a utilização de regimes de quimioterapia com toxicidade hematopoiética invulgarmente elevada e pouco utilizados na prática clínica oncológica. No entanto, estes estudos demonstram a vantagem da profilaxia primária com factores de crescimento granulocitários quando o regime de quimioterapia seleccionado se associa a uma incidência de NF de pelo menos 20%.

Na prática clínica em Portugal estão disponíveis três fármacos: filgrastim, lenograstim e pegfilgrastim. Qualquer

que seja a indicação terapêutica para a sua administração, nenhum dos fármacos deve ser usado concomitantemente com quimioterapia mielotóxica, com risco de agravar a própria toxicidade medular induzida pelo citotóxico. É necessário um intervalo mínimo de 24 horas entre a administração da quimioterapia e o início do factor de crescimento, bem como pelo menos 24 horas desde a última administração de filgrastim ou lenograstim e o ciclo seguinte de quimioterapia. Para o filgrastim e lenograstim a dose recomendada é de 5 µg/kg/dia, por via subcutânea diária, administrada até à recuperação após o *nadir* de neutrófilos³⁸.

Quanto ao pegfilgrastim, dada a semi-vida prolongada, é administrado em toma única de 6 mg, por via subcutânea, 24 horas após o final da quimioterapia. Não há evidência para a utilização quando o intervalo entre o final do último dia do ciclo e o primeiro dia do ciclo seguinte é inferior a 14 dias, como é o caso de regimes semanais³⁹.

Assim, a escolha do factor de crescimento a utilizar, deverá depender de vários factores como associação de quimioterapia a administrar, conveniência para o doente e custo do fármaco. Contudo, alguns estudos^{12,22} sugerem vantagem na administração de pegfilgrastim em relação ao filgrastim no que respeita a incidência de NF.

CONCLUSÃO

Pretendeu-se nesta revisão compilar a literatura existente sobre o uso de factores de crescimento hematopoiético na profilaxia da NF induzida pela quimioterapia citotóxica e enfatizar as recomendações elaboradas sobre este tema por várias sociedades médicas na área da Oncologia. Pretende-se assim contribuir para uma prescrição destes fármacos de acordo com os princípios da **Medicina Baseada na Evidência**. Aguardamos que os estudos actualmente em curso, possam trazer novos dados esclarecedores sobre esta situação clínica comum, que tem importantes implicações clínicas, sociais e económicas, de forma a diminuir a toxicidade e aumentar a eficácia dos regimes de quimioterapia utilizados.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente estudo.

BIBLIOGRAFIA

- GREIL R, JOST LM: ESMO Guidelines Task Force. ESMO recommendations for the application of hematopoietic growth factors. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1:i80-2
- AAPRO MS, CAMERON DA, PETTINGELL R et al and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working

- Party. 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. Epub 2006 Jun 5
3. FONT A, MOYANO AJ, PUERTO JM et al: Increasing dose intensity of cisplatin-etoposide in advanced non-small-cell lung carcinoma: a phase III randomised trial of the Spanish Lung Cancer Group. *Cancer* 1999;85:855-863
 4. MILLER KD, LOEHRER PJ, GONIN R, EINHORN LH: Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1427-31
 5. WOLL PJ, HODGETTS J, LOMAX L, BILDET F, COURCHABERNAUD V, THATCHER N: Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony-stimulating factor? A randomised controlled trial of lenograstim in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:652-9
 6. CHEVALLIER B, CHOLLET P, MERROUCHE Y et al: Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1564-71
 7. GISSELBRECHT C, HAIOUN C, LEPAGE E et al: Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma* 1997;25:289-300
 8. SMITH TJ, KHATCHERESSIAN J, LYMAN GH et al: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3187-205. Epub 2006 May 8
 9. JADAD et al: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12
 10. TIMMER-BONTE JN et al: Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:7974-84
 11. HOLMES FA, O'SHAUGHNESSY JA, VUKELJA S: Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle *versus* daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):727-731
 12. HOLMES FA et al: Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13(6):903-9
 13. GREEN MD, KOELBL H, BASELGA J et al and International Pegfilgrastim 749 Study Group: A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim *versus* daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14(1):29-35
 14. VOGEL CL, WOJTUKIEWICZ MZ, CARROLL RR et al: First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1178-84
 15. SEYMOUR AM, DE CAMPOS E, THATCHER N et al: A single-blind, randomised, vehicle-controlled dose-finding study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in patients undergoing chemotherapy for solid cancers and lymphoma. *Eur J Cancer* 1995;31A(13-14):2157-63
 16. TONER GC, SHAPIRO JD, LAIDLAW CR et al: Low-dose *versus* standard-dose lenograstim prophylaxis after chemotherapy: a randomized, crossover comparison. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3874-9
 17. JUAN O, CAMPOS JM, CARANANA V, SANCHEZ JJ, CASAN R, ALBEROLA V: A randomized, crossover comparison of standard-dose *versus* low-dose lenograstim in the prophylaxis of post-chemotherapy neutropenia. *Support Care Cancer* 2001;9(4):241-6
 18. JONES SE, KHANDELWAL P, MCINTYRE K et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the hematopoietic growth factor PIXY321 after moderate-dose fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in stage II and III breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3025-32
 19. BEVERIDGE RA, MILLER JA, KALES AN et al: A comparison of efficacy of sargramostim (yeast-derived RhuGM-CSF) and filgrastim (bacteria-derived RhuG-CSF) in the therapeutic setting of chemotherapy-induced myelosuppression. *Cancer Invest* 1998;16(6):366-373
 20. MAYORDOMO JI, RIVERA F, DIAZ-PUENTE MT et al: Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):803-8
 21. HANSEN F, STENBYGAARD L, SKOVGAARD T: Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on hematologic toxicity induced by high-dose chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 1995;34(7):919-924
 22. VON MINCKWITZ G, KÜMMEL S, DU BOIS A et al: On behalf of the German Breast Group: Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2007; Sep 9
 23. OZER H, MIRTSCHING B, RADER M et al: Neutropenic events in community practices reduced by first and subsequent cycle pegfilgrastim use. *Oncologist* 2007;12(4):484-494
 24. SIENA S, PICCART MJ, HOLMES FA, GLASPY J, HACKETT J, RENWICK JJ: A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily Filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncol Rep* 2003;10(3):715-724
 25. STATHOPOULOS GP, DIMOU E, STATHOPOULOS J, XYNOTROULAS J: Therapeutic administration of pegfilgrastim instead of prophylactic use. *Anticancer Res* 2005;25(3c):2445-8
 26. BURSTEIN HJ, PARKER LM, KESHAVIAH A et al: Efficacy of pegfilgrastim and darbepoetin alfa as hematopoietic support for dose-dense every-2-week adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8340-7
 27. PAPALDO P, LOPEZ M, MAROLLA P et al: Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6908-18. Epub 2005 Aug 29
 28. MAHER DW, LIESCHKE GJ, GREEN M et al: Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121(7):492-501

29. MORRISON VA, WONG M, HERSHMAN D, CAMPOS LT, DING B, MALIN J et al: Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim associated with 3-4 week chemotherapy regimens in community oncology practices. *J Manag Care Pharm* 2007;13(4):337-348
30. MEZA LA, GREEN MD, HACKETT JR, NEUMANN TA, HOLMES FA: Filgrastim-mediated neutrophil recovery in patients with breast cancer treated with docetaxel and doxorubicin. *Pharmacotherapy* 2003;23(11):1424-31
31. TSAVARIS N, KOSMAS C, GOUVERIS P: G-CSF in solid tumor chemotherapy: a tailored regimen reduces febrile neutropenia, treatment delays and direct costs. *Med Sci Monit* 2004;10(2):PI24-8
32. KOUMAKIS G, VASSILOMANOLAKIS M, BARBOUNIS V: Optimal timing (Preemptive versus supportive) of granulocyte colony-stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide. *Oncol* 1999;56(1):28-35
33. RIBAS A, ALBANELL J, BELLMUNT J: Five-day course of granulocyte colony-stimulating factor in patients with prolonged neutropenia after adjuvant chemotherapy for breast cancer is a safe and cost-effective schedule to maintain dose-intensity. *J Clin Oncol* 1996;14(5):573-580
24. FYLES AW, MANCHUL L, LEVIN W, ROBERTSON JM, STURGEON J, TSUJI D: Effect of filgrastim (G-CSF) during chemotherapy and abdomino-pelvic radiation therapy in patients with ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(4):843-7
35. MARTIN M, LLUCH A, SEGUI MA et al: Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006;17(8):1205-12. Epub 2006 Jun 9
36. GARCIA-CARBONERO R, MAYORDOMO JI, TORNAMIRA MV 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
37. CRAWFORD J et al: Practice Guidelines in Oncology – Myeloid Growth Factors; v.1.2007.[online] 2007; [cited on 2007 December 7]; Available from URL: www.nccn.org
38. Neupogen®: Resumo das Características do Medicamento. Julho 2006
39. Neulasta®: Resumo das Características do Medicamento. Julho 2007

