

EFEITOS E IMPORTÂNCIA DO USO DO FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS (G-CSF) EMPACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

FERNANDA FERREIRA GÖLLER¹;
MARLISE WAZLAWICK²;
BÁRBARA RÜCKER³;

1. Curso de Farmácia, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, 98700-000, Ijuí, RS, Brasil.
2. Farmacêutica, Docente do Curso de Farmácia, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, 98700-000, Ijuí, RS, Brasil.
3. Farmacêutica Bioquímica, Doutora em Ciências Biológicas-Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

Autor Responsável: F. Göller. E-mail: fernandagoller@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Uma das mais importantes e promissoras maneiras de combater o câncer é a quimioterapia antineoplásica, (ALMEIDA, 2004, p. 8). Por agirem no organismo, de forma sistêmica, os antineoplásicos podem produzir reações adversas indesejáveis. Um dos sistemas mais afetados pelos agentes citotóxicos é a medula óssea, já que se constitui num sítio de alta atividade replicativa, por produzir células que necessitam ser repostas rapidamente. Salienta-se que o setor leucocitário é o atingido mais rapidamente, devido à meia vida de apenas 6 a 8 horas dos granulócitos (ALMEIDA, 2004; FONSECA et al, 2000; FORONES et al, 2005).

Entre as consequências do uso de antineoplásicos, destaca-se a leucopenia, que consiste na diminuição da quantidade de leucócitos na corrente sanguínea, o que leva ao aumento da susceptibilidade do paciente à infecções graves. As leucopenias são causadas, geralmente, por queda dos neutrófilos (neutropenia), associada ou não à diminuição de outros granulócitos (eosinopenia e monocitopenia). Assim, a maioria das infecções em pacientes oncológicos ocorre durante períodos de neutropenia, induzidos pela própria doença de base ou pelo tratamento. Como regra geral, quanto maior a duração da neutropenia, maiores são os riscos de complicações potencialmente fatais, como infecção por fungos e por bactérias oportunistas e multiresistentes (PORTO, 2001; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2001).

Atualmente, o uso dos fatores de estimuladores de colônias (CSF) têm sido uma das terapias mais indicadas para tratamento das leucopenias dos pacientes oncológicos. Estes fatores estimulam o aumento da produção medular de leucócitos, uma vez que a transfusão de granulócitos não tem utilidade devido a sua fragilidade e sua meia-vida extremamente curta (BRAUNWALD et al, 2002).

Os fatores de crescimento são de vários tipos e, entre eles, o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) é o que estimula apenas a granulocitopoiese, através de receptores dos G-CSF que estão presentes tanto nos neutrófilos maduros como também na sua linhagem progenitora (PORTO, 2001; SILVA, 2002). Este fator de crescimento é capaz de atuar em linhagens celulares já diferenciadas e estimular a produção de tipos mais específicos de células, regulando a produção de neutrófilos na medula óssea e promovendo o aumento no número de neutrófilos circulantes. Além disso, é capaz de estimular as atividades fagocíticas e citotóxicas de granulócitos maduros. (SCHWARTSMANN et al, 1991; ALMEIDA, 2004).

Seu uso pode ser paliativo ou profilático, recuperando a contagem de neutrófilos após a quimioterapia ou antecipando-se à neutropenia, e prevenindo esta disfunção. O cuidado paliativo, também chamado de profilaxia secundária, de acordo com o National Institute for Clinical Excellence (2004), abrange ações que fornecem o cuidado do dia a dia aos pacientes com o câncer avançado, ser-

viços estes projetados para aliviar sintomas indesejados, mas que não tem o objetivo de curar o câncer.

Já a profilaxia primária, ou prevenção de doenças, consiste em evitar ou proteger através de tratamento ou orientação. Assim, o efeito profilático é um dos efeitos benéficos provocados pela interação entre a substância química (droga) e o sistema biológico, ou seja, o organismo humano (SILVA, 2002).

A resposta hematológica provocada pelo filgrastim consiste na neutrofilia, ou seja, aumento do número de neutrófilos circulantes. Esse efeito é produzido a partir da diferenciação acelerada das células precursoras a partir da medula óssea em neutrófilos maduros, estimulando assim a proliferação e a diferenciação a partir de progenitores já comprometidos na linhagem. Assim, um dos diversos fatores que levam a neutrofilia é o aumento de células precursoras a partir de medula óssea. Além disso, promove também a ativação dos neutrófilos maduros, evidenciada por alterações morfológicas, como granações tóxicas nos neutrófilos (MORAES, 2004; TORRES, 1994).

Desta forma, este fator de crescimento acelera notavelmente a taxa de recuperação dos neutrófilos após quimioterapia mielossupressora em doses intensivas. Diminui a duração da neutropenia e, em geral, eleva a concentração mínima dos neutrófilos observada após um ciclo de quimioterapia (KATZUNG, 2003).

Esta pesquisa buscou sistematizar estudos sobre os efeitos do uso do fator estimulador de colônias de granulócitos em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia citotóxica. Destaca-se a análise de variáveis relacionadas e a importância deste uso em pacientes tratados com terapia antineoplásica.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho, foi realizada uma análise de variáveis a partir de dados coletados dos prontuários de pacientes que fizeram uso de filgrastim (G-CSF humano recombinante) em algum momento de seu tratamento.

Foram selecionados para a pesquisa os pacientes tratados pelo Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), situado no município de Ijuí, RS, que fizeram uso de filgrastim em algum momento do tratamento, durante o período de 01 de janeiro de 2006 à 31 de dezembro de 2008, o que totaliza um espaço de tempo de três anos. O critério de inclusão para o estudo foi a utilização desta medicação durante terapia com quimioterápicos. A partir dos prontuários destes pacientes, foram coletadas informações sobre sua terapêutica e prognóstico, utilizando um formulário que foi preenchido com os dados retirados de cada histórico.

A análise englobou os efeitos do filgrastim sobre o hemograma do paciente, principalmente sobre a contagem diferencial de leucócitos. Os valores de referência para contagem de células sanguíneas podem variar de acordo com a população estudada. Para fins deste trabalho, optou-se por usar os valores referidos por Failace (1995). O autor defende a fórmula leucocitária normal como sendo constituída por raros neutrófilos bastonados, amplo predomínio de neutrófilos segmentados (entre metade e dois terços do total), alguns eosinófilos e monócitos, e a terça ou quarta parte restante de linfócitos. A tabela a seguir ilustra os valores preconizados pelo autor.

Tabela 1. Valores de referência para contagem total e diferenciada de leucócitos. Fonte: Adaptado de Failace, 1995.

	%	por μ L
LEUCÓCITOS	-	3.600-11.000
Neutrófilos Totais	40-70	1.500-7.000
Neutrófilos Bastonados	0-5	-
Linfócitos	20-50	1.000-4.000
Monócitos	2-10	100-1.000
Eosinófilos	0-8	0-700
Basófilos	0-3	0-200

A fim de garantir que este trabalho fosse realizado obedecendo aos princípios éticos, em momento algum foram citados nomes dos pacientes, ou quaisquer informações que possam prejudicar o sigilo quanto à sua identidade. Aos componentes da amostra, foram atribuídos números de identificação, sendo que os dados coletados foram tratados apenas estatisticamente. Quanto a estes cuidados, ressalta-se ainda que a autorização para o acesso aos prontuários dos pacientes oncológicos foi dada somente pelo Hospital, que, por sua vez, tem autorização dos familiares para manter e guardar estes documentos. Não foi possível obter assinatura de consentimentos dos familiares ou pacientes, dado o zelo com que são mantidos esses documentos e até porque pode ter havido óbito de algum paciente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados e captados vinte e dois prontuários de pacientes que, no período determinado de três anos, fizeram uso de filgrastim em decorrência de quimioterapia citotóxica. As características gerais destes pacientes estão apresentadas na tabela a seguir.

Tabela 2. Características dos pacientes incluídos no estudo.

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	N=22 (%)
Sexo	
Feminino	8 (36,4)
Masculino	14 (63,6)
Idade	
≤ 30	5 (22,7)
31-45	4 (18,2)
46-60	8 (36,4)
≥ 60	5 (22,7)
Classificação do Tumor¹	
Órgãos Genitais Masculinos	7 (31,8)
Mama e Órgãos Genitais Femininos	4 (18,2)
Ossos e Cartilagens Articulares	3 (13,6)
Linfoma não-Hodgkin	3 (13,6)
Outros	5 (22,8)
Posologia do Fator Estimulador de Colônias	
1 amp/dia SC, por 5 dias	12 (54,6)
1 amp/dia SC, por 7 dias	4 (18,2)
1 amp/dia SC, por 6 dias	2 (9,1)
2 amp/dia SC, por 5 dias	1 (4,5)
Outras Posologias	3 (13,6)

¹ De acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).

A amostra de vinte e duas pessoas foi composta por quatorze homens e oito mulheres, das mais diversas faixas etárias, destacando-se o intervalo entre 46 e 60 anos, que abrangeu oito pacientes (36,4%).

Um estudo conduzido por Maher et al (1994) com o objetivo de avaliar a eficácia de filgrastim na recuperação acelerada de infecções que surgem durante neutropenias induzidas por quimioterapia antineoplásica, foram analisados 218 pacientes febris e neutropênicos após terapia citotóxica. A média de idade dos pacientes foi de 48 anos, semelhante ao encontrado nesta pesquisa, sendo que 49,5% da amostra, em torno da metade, pertence ao sexo masculino. Na análise dos prontuários, se identificou uma prevalência maior de homens, correspondendo à 63,6% do total.

Em relação à distribuição entre os tipos de tumores destes pacientes, usando como base a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), podemos destacar as neoplasias localizadas nos órgãos genitais masculinos e femininos e também tumores mamários. Acreditamos que estes tumores tiveram maior prevalência por necessitarem terapia com antineoplásicos de alto potencial mielossupressor devido às suas características responsivas, e não por fatores ligados diretamente à localização tumoral.

Avaliando-se as posologias de filgrastim aplicadas aos pacientes, observamos que houve prevalência no uso de uma ampola por dia, pela via subcutânea, durante cinco dias. Filgrastim, de acordo com Fonseca et al (2000), pode ser administrado por via subcutânea ou intravenosa, em infusão de 15 a 60 minutos, diluído preferencialmente em soro glicosado a 5%. Para pacientes em tratamento quimioterápico, a dose utilizada é de 5µg/kg/dia, durante o tempo necessário para a total recuperação do paciente. Para um paciente de 60 kg, a dose diária a ser administrada seria de 300µg, o que confere com os protocolos utilizados pelos pacientes, já que é esta a dosagem de cada ampola da droga.

Dentre os vinte e dois pacientes captados, dez fizeram uso de filgrastim de modo paliativo e doze usaram de forma profilática. Estes dois grupos foram analisados separadamente, e os pacientes foram numerados de um a vinte e dois para melhor organização e compreensão dos resultados.

Dos dez usuários que fizeram uso de G-CSF paliativamente, três deles (1, 2 e 3) não apresentaram exames laboratoriais arquivados em seus prontuários. Cinco pacientes (4, 5, 6, 7 e 8) justificaram o uso de filgrastim apresentando exames laboratoriais com datas referentes a momentos anteriores e posteriores à aplicação deste. Assim, entende-se que, a partir do resultado de um hemograma realizado durante ou após a aplicação de quimioterapia citotóxica, o prescritor receitou a aplicação do fator de crescimento, e pode verificar após alguns dias o resultado da terapêutica. Na tabela a seguir estão expostos os dados de contagem de leucócitos totais e neutrófilos, nas formas de bastão e segmentado, sendo que o momento 1 é aquele durante ou após a quimioterapia citotóxica, e o momento 2 é o após a aplicação de filgrastim.

No momento 1, os cinco pacientes apresentaram leucopenia, com valores para leucócitos totais inferiores aos utilizados como referência. Já no momento 2, os pacientes 4, 5 e 8 elevaram a quantidade de leucócitos, chegando a superar o limite inferior de referência, alcançando valores fisiológicos. Os pacientes 6 e 7 também elevaram sua contagem, mas continuaram em situação de neutropenia. Apesar disso, esses dois últimos assim como três primeiros mostraram através do exame uma elevação significativa no número de neutrófilos bastonados, que corresponderam de 8 à 18% dos valores totais de leucócitos dos pacientes. Esses valores refletem o processo fisiológico de recuperação hematológica, evidenciado pelo aumento na contagem das células mais imaturas, os neutrófilos bastonetes, que são precursores dos neutrófilos segmentados.

Os outros dois pacientes (9 e 10), que fizeram uso de filgrastim do modo paliativo, apresentaram exames

Tabela 3. Análise dos exames realizados durante ou após à quimioterapia e posteriores à utilização, de forma paliativa, do filgrastim, referentes aos pacientes 4, 5, 6, 7 e 8.

Paciente	MOMENTO 1			MOMENTO 2		
	Leucócitos (/mm ³)	Neutrófilos Segmentados (/mm ³)	Neutrófilos Bastonetes (/mm ³)	Leucócitos (/mm ³)	Neutrófilos Segmentados (/mm ³)	Neutrófilos Bastonetes (/mm ³)
4	1700	102 (6%)	17 (1%)	12400	9796 (79%)	1116 (9%)
5	2600	1040 (40%)	52 (2%)	4800	2256 (47%)	480 (10%)
6	1800	144 (8%)	18 (1%)	2100	756 (36%)	252 (12%)
7	1300	260 (20%)	13 (1%)	3200	928 (29%)	576 (18%)
8	2700	1107 (41%)	135 (5%)	5100	3162 (62%)	408 (8%)

laboratoriais que permitiram observar, no momento 1, a quantificação de leucócitos totais e neutrófilos, segmentados e bastonetes, dentro dos limites normais de referência, antes da aplicação de quimioterapia citotóxica, no momento 2, a neutropenia provocada pela droga e, no momento 3, o restabelecimento de valores normais para granulócitos, após a aplicação de G-CSF. A figura a seguir mostra a evolução das contagens de leucócitos totais, neutrófilos segmentados e neutrófilos bastonetes nos três momentos descritos.

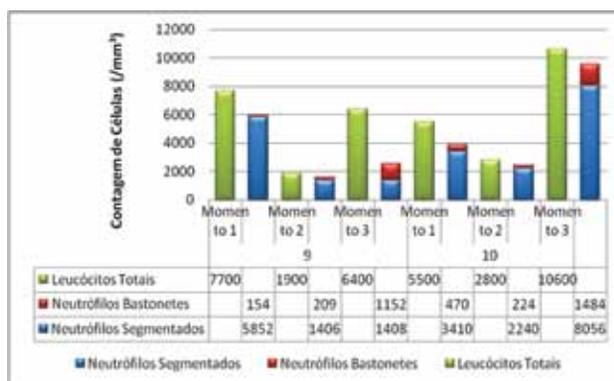


Figura 1. Análise dos exames anteriores à quimioterapia, durante e/ou depois da quimioterapia e posteriores à utilização, de forma paliativa, do filgrastim, referentes aos pacientes 9 e 10.

Observa-se na Figura 1 o a contagem normal de células no momento 1, para os dois pacientes, o que demonstrou condições adequadas para a aplicação da sessão de quimioterapia. Já no segundo momento, ambos apresentaram leucopenia, sendo que apenas o paciente 9 apresentou também neutropenia. O paciente 10 apresentou também redução no número de neutrófilos segmen-

tados, mas sua contagem estava ainda dentro da faixa estabelecida como referência. Já no terceiro momento, os dois pacientes apresentaram recuperação hematológica, com reestabelecimento do número adequado de leucócitos totais. O paciente 10 apresentou significativo aumento nas contagens de neutrófilos segmentados, ultrapassando inclusive o limite superior de referência. Já o paciente 9 não apresentou essa elevação nos neutrófilos segmentados, o seu valor praticamente se manteve, mas pode-se observar, tanto para o paciente 9 quanto para o paciente 10, que houve o estímulo para produção de neutrófilos na medula óssea pelo aumento acentuado no número de neutrófilos bastonados encontrados no sangue do paciente. Para uma melhor visualização da variação na contagem de leucócitos totais dos dois pacientes durante os três momentos, foi elaborado outro gráfico, que pode ser visualizado na Figura 2.

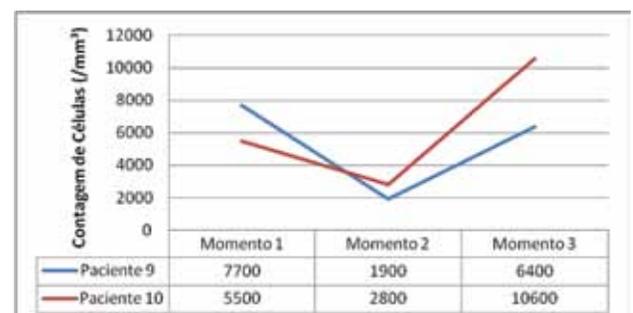


Figura 2. Análise dos valores de leucócitos em exames anteriores à quimioterapia, durante e/ou depois da quimioterapia e posteriores à utilização, de forma paliativa, do filgrastim.

Os dois pacientes, 9 e 10, ilustram de forma adequada o processo ocorrido durante cada ciclo quimioterápico,

no caso de pacientes que utilizam filgrastim de forma paliativa. No primeiro momento (momento 1), apresentavam valores adequados para leucócitos antes da quimioterapia, sendo que ficaram leucopênicos após o protocolo citotóxico (momento 2), e reestabeleceram suas contagens de glóbulos brancos após a terapia com filgrastim (momento 3). Nos casos destes dois pacientes, em que se teve a possibilidade de observar esses três momentos, pode-se confirmar que foi realmente a quimioterapia que provocou a neutropenia, e não a doença de base. Da mesma forma, quando se verifica a recuperação na contagem de células a partir da aplicação do fator de crescimento, pode-se confirmar seu efeito terapêutico.

Zago, Falcão e Pasquini (2001) afirmam que os estudos clínicos sobre o G-CSF nos últimos anos têm sido orientados, em grande parte, no sentido de reduzir a neutropenia que surge após quimioterapia citotóxica. Nessa situação, de acordo com os autores, a resposta ao fator de crescimento é nitidamente benéfica. Dessa forma, a terapêutica com filgrastim permite que o grau e a duração da neutropenia sejam reduzidos e que uma maior porcentagem de pacientes seja capaz de completar um protocolo inteiro de quimioterapia.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), representado por Smith et al (2006), em sua atualização das recomendações para o uso de fatores de crescimento de glóbulos brancos, faz algumas orientações sobre o uso paliativo de G-CSF. Recomenda a aplicação desta droga para os pacientes que, após um ciclo quimioterápico, apresentaram complicações neutropênicas, ou ainda para aqueles os quais não se recomenda a redução da dose de antineoplásico administrado, pois esta alteração poderia comprometer o resultado do tratamento.

Os outros doze pacientes captados neste estudo fizeram uso de filgrastim de forma preventiva, o que significa que esta droga estava incluída no protocolo quimioterápico e sua aplicação já estava prevista na tratamento terapêutico do paciente. A intenção de prevenir a incidência de neutropenia utilizando filgrastim durante o protocolo se deve por dois motivos principais: as condições do paciente em questão, que pode ser de idade avançada ou também estar debilitado pela própria doença, e também pelo fato de a combinação de drogas citotóxicas possuir elevado potencial mielossupressor, o que sugere a antecipação ao efeito adverso subsequente. Seis (11, 12, 13, 14, 15 e 16) dentre estes 12 pacientes não apresentaram exames laboratoriais arquivados em seus prontuários, de forma que não se pode exemplificar o efeito hematológico de filgrastim.

Os seis pacientes restantes (17, 18, 19, 20, 21 e 22) tinham, em seus prontuários, hemogramas arquivados referentes a datas anteriores e posteriores à aplicação da quimioterapia. Assim, na figura a seguir, pode-se visuali-

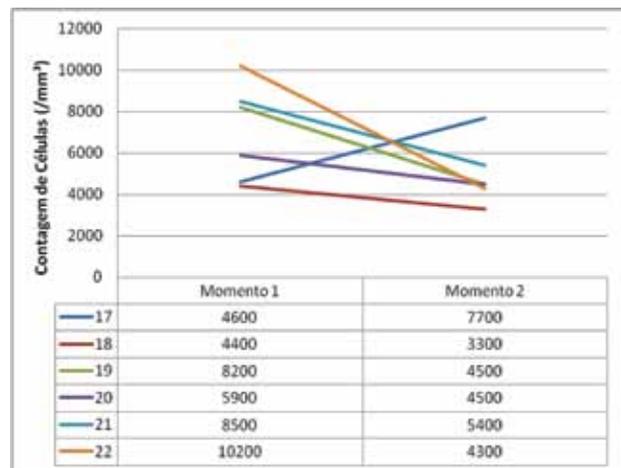


Figura 3. Análise dos valores de leucócitos totais em exames anteriores à quimioterapia e após o protocolo quimioterápico com inclusão do filgrastim, de forma preventiva.

zar os valores referentes à contagem de leucócitos totais em dois momentos, sendo que o momento 1 é referente ao exame realizado antes da quimioterapia e o momento 2 corresponde ao momento após à aplicação do protocolo quimioterápico.

Dos seis pacientes, cinco mantiveram o número de leucócitos totais dentro dos valores adequados entre os dois momentos. Assim, evidencia que o uso de forma profilática de filgrastim consegue evitar que o número de leucócitos totais diminua a ponto de ficar abaixo do limite inferior de referência,

Tuffaha, Treish e Zaru (2008) conduziram um estudo com o objetivo de estudar a eficácia do G-CSF na profilaxia da incidência de neutropenia febril. Apesar do número pequeno da amostra (n=99), o estudo concluiu que o fator de crescimento é efetivo na prevenção de neutropenia febril. Houve redução de 51% na incidência da complicação no grupo de pacientes que estavam de acordo com as diretrizes institucionais de uso de G-CSF (n= 53, 53%), e redução de 90% para os pacientes que não se incluíram nessas diretrizes terapêuticas (n=46, 47%).

O paciente número 18 apresentou, no momento 2, ao contrário dos demais, contagem de leucócitos abaixo do valor de referência. Porém, pode-se observar o efeito do G-CSF quando se analisa, além desse valor, a contagem diferencial de neutrófilos segmentados e bastonados, mostrados no gráfico a seguir.

Este paciente nº18 mostrou-se leucopênico no momento 2, após a aplicação da quimioterapia citotóxica, tendo também severa diminuição na contagem de neutrófilos segmentados. Apesar disso, os valores para neutrófilos bastonados elevaram-se significativamente, evidenciando o processo de recuperação hematológica,

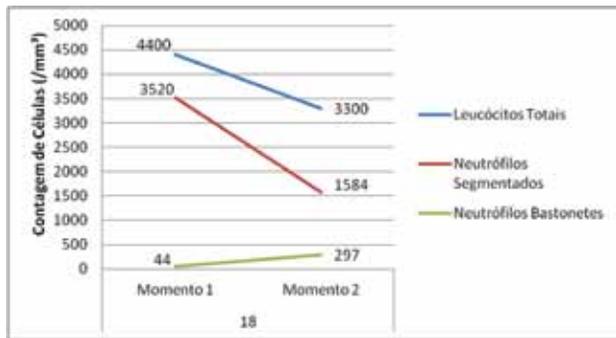


Figura 4. Análise da evolução dos valores de leucócitos totais, neutrófilos segmentados e neutrófilos bastonetes em exames do paciente nº 18, anteriores à quimioterapia e após o protocolo quimioterápico com inclusão do filgrastim, de forma preventiva.

através do aumento da produção e liberação para a corrente sanguínea de células mais imaturas e precursoras dos segmentados.

De acordo com a ASCO (SMITH et al, 2006), a profilaxia primária é recomendada para a prevenção da neutropenia febril (NF) nos pacientes que estão no risco elevado baseado na idade, na história médica, nas características da doença e na mielotoxicidade do regime da quimioterapia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste estudo, pode-se evidenciar a eficácia do fator de crescimento de colônias de granulócitos quando usado em protocolos de quimioterapia citotóxica. Em todos os casos que apresentaram dados para análise, conseguiu-se observar o efeito fisiológico em maior ou menor grau, sabendo-se que este pode se apresentar de formas diferentes em cada organismo.

Observando os dois protocolos de aplicação de filgrastim, o uso profilático e o uso paliativo, ambos conseguem atingir o efeito desejado, ou seja, ambos estimulam a recuperação das contagens normais de neutrófilos. Os cuidados paliativos devem ser sempre considerados, tanto para pacientes oncológicos quanto para outros que demandem esse serviço, pois objetivam prevenir possíveis sofrimentos. Mas, como se tratam de pacientes já debilitados pela própria patologia que apresentam, acredita-se que a melhor opção, sempre que possível, é a prevenção, de forma a evitar a incidência de neutropenia nos pacientes oncológicos.

Analisando outros estudos já publicados, que acompanharam os pacientes por um tempo mais prolongado e utilizaram uma amostra maior de usuários, pode-se observar em todos eles a diminuição na incidência de neutrope-

nia nos usuários que fizeram uso de filgrastim. Não foram encontrados estudos correlacionando o uso da droga com aumento de sobrevida ou melhor prognóstico por parte do paciente, mas sempre se destaca a melhoria na qualidade de vida deste durante seu tratamento.

Assim, o uso de filgrastim incluído no protocolo quimioterápico deveria ser regra quando do uso de drogas de alto grau de toxicidade para a medula óssea. Um dos pontos que mais impede esse uso é o preço elevado da droga, o que muitas vezes restringe seu uso aos pacientes que possuem convênios de saúde ou que tenham condições de pagar pela medicação. Assim, faz-se necessário uma avaliação por parte do sistema público de saúde em relação aos custos da inclusão de filgrastim em determinados protocolos quimioterápicos, tendo como comparação os custos subsequentes que um paciente neutropênico pode ocasionar, incluindo ônus com internações hospitalares e consumo de grande variedade de antibióticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, J. R. C. de. *Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade*. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. 358p.
- ANDREOLI, T. E.; et al. *Cecil – Medicina interna básica*. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 738p.
- BRAUNWALD, E. et al. *Harrison medicina interna*. 15. Ed. Vol. I. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2002.
- CID-10 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE. Décima Revisão. Versão 2008. Vol. I. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/webhelp/cid10.htm>. Acesso em: 21 abr. 2009.
- FAILACE, R. *Hemograma: manual de interpretação*. 3 Ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995. 198p.
- FONSECA, S. M. da; et al. *Manual de quimioterapia antineoplásica*. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Ed., 2000. 164p.
- FORONES, N. M. et al. *Guia de medicina ambulatorial e hospitalar de oncologia*. Barueri, SP: Manole, 2005. 444p.
- KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1054p.
- MAHER, D. W. et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia – a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, vol. 121, n. 7, out 1994. p. 492-501. Disponível em: <http://www.annals.org/cgi/reprint/121/7/492.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2009.
- MORAES, A. A. Jr. G. de. Fatores de crescimento em oncologia clínica. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, Vol. 1, n. 3, set-dez, p. 43-49, 2004.

- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. *Myeloid growth factors*. NCCN clinical practice guidelines in oncology. V. 1. 2009. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf. Acesso em: 03 jun. 2009.
- PORTO, C. C. *Semiologia médica*. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 1428p.
- SCHWARTSMANN, G. et al. *Oncologia clínica: princípios e práticas*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991. 559p.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1374p.
- SMITH, T. J. et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, Vol. 24, N. 19, p. 3187-3205, 2006. Disponível em: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/full/24/19/3187>. Acesso em: 11 mai. 2009.
- TORRES, J. D. Uso clínico de los factores de crecimiento hematopoyético. *Iatreia*. Vol. 7, N. 4, p. 173-180, 1994. Disponível em: <http://www.iatreia.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/524>. Acesso em: 23 ago. 2008.
- TUFFAHA, H. W.; TREISH, I. M.; ZARU, L. The use and effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor in primary prophylaxis for febrile neutropenia in the outpatient setting. *J Oncol Pharm Practice*. Vol. 14, N. 3, p. 131-138, 2008. Disponível em: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdf?vid=5&hid=5&sid=0d4299dd-7bf9-4186-9577-c523ade98b76%40sessionmgr3>. Acesso em: 05 mai. 2009.
- VERRASTRO, T.; LORENZI, T. F.; NETO, S. W. *Hematologia e hemoterapia; fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. 303p.
- ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. *Hematologia: fundamentos e práticas*. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. 1081p.