

## EVIDÊNCIAS RECENTES SOBRE O USO DE FATORES ESTIMULADORES DE GRANULÓCITOS HUMANOS E ANÁLOGOS NA NEUTROPENIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

RECENT EVIDENCE ON THE USE OF HUMAN GRANULOCYTE STIMULATING FACTORS AND ANALOGUES IN NEUTROPENIA: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

EVIDENCIA RECIENTE SOBRE EL USO DE FACTORES ESTIMULANTES DE GRANULOCITOS HUMANOS Y ANÁLOGOS EN LA NEUTROPENIA: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA DE LA LITERATURA

Alexandre Garrido Roux Perez<sup>1</sup>  
Bruno Miguel Souza Monteiro<sup>2</sup>  
Gabriella Maria Goulart Travassos<sup>3</sup>  
Luisa Peclat Vasconcelos da Cunha<sup>4</sup>  
Luiza Severiano Carvalho de Mendonça<sup>5</sup>  
Diego Rodrigues Vieira<sup>6</sup>

**RESUMO:** A neutropenia é a principal toxicidade limitante da quimioterapia, sendo um efeito adverso associado à mielossupressão. Sem a linha de defesa inicial dos neutrófilos, o paciente torna-se vulnerável à neutropenia febril, exigindo intervenções para prevenção de desfechos graves. Nesse contexto, os fatores estimuladores de colônias de granulócitos humanos recombinantes (rhG-CSF) emergem como principal profilaxia, aumentando significativamente a contagem de glóbulos brancos. Esta revisão busca integrar evidências para otimizar a profilaxia da neutropenia. Para isso, foram utilizados as bases de dados PubMed (National Library of Medicine) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores utilizados foram “neutropenia” e “rhG-CSF”, os quais 25 atenderam aos critérios de inclusão e exclusão. Os estudos analisados demonstraram que a forma peguilada do rhG-CSF se mostrou promissora, devido à meia-vida estendida, menor frequência de injeções e redução de efeitos adversos. Outras formulações de longa duração, como aquelas com albumina sérica recombinante e fragmento de IgG<sub>4</sub>, foram incluídas, além do uso de rhG-CSF durante a pandemia de COVID-19 e sua associação com moxabustão. Conclui-se que, embora as formulações de meia-vida prolongada exijam mais estudos, elas apresentam potencial para ampliar as opções profiláticas contra a neutropenia.

4426

**Palavras-chave:** Neutropenia. rhG-CSF. Profilaxia.

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina, da Universidade de Vassouras UV.

<sup>2</sup>Discente do curso de Medicina, da Universidade de Vassouras UV.

<sup>3</sup>Discente do curso de Medicina, da Universidade de Vassouras UV.

<sup>4</sup>Discente do curso de Medicina, da Universidade de Vassouras UV.

<sup>5</sup>Discente do curso de Medicina, da Universidade de Vassouras UV.

<sup>6</sup>Docente do curso de Medicina, da Universidade de Vassouras UV.

**ABSTRACT:** Neutropenia is the main limiting toxicity of chemotherapy, being an adverse effect associated with myelosuppression. Without the initial line of defense of neutrophils, the patient becomes vulnerable to febrile neutropenia, requiring interventions to prevent serious outcomes. In this context, recombinant human granulocyte colony-stimulating factors (rhG-CSF) emerge as the main prophylaxis, significantly increasing the white blood cell count. This review seeks to integrate evidence to optimize neutropenia prophylaxis. For this, the PubMed (National Library of Medicine) and the Virtual Health Library (BVS) databases were used. The descriptors used were “neutropenia” and “rhG-CSF”, of which 25 met the inclusion and exclusion criteria. The analyzed studies demonstrated that the pegylated form of rhG-CSF showed promise, due to its extended half-life, lower frequency of injections and reduced adverse effects. Other long-acting formulations, such as those with recombinant serum albumin and IgG4 fragment, were included, in addition to the use of rhG-CSF during the COVID-19 pandemic and its association with moxibustion. It is concluded that, although prolonged half-life formulations require further studies, they have the potential to expand prophylactic options against neutropenia.

**Keywords:** Neutropenia. rhG-CSF. Prophylaxis.

**RESUMEN:** La neutropenia es la principal toxicidad limitante de la quimioterapia, siendo un efecto adverso asociado a la mielosupresión. Sin la línea de defensa inicial de los neutrófilos, el paciente se vuelve vulnerable a la neutropenia febril, lo que requiere intervenciones para prevenir resultados graves. En este contexto, los factores estimulantes de colonias de granulocitos humanos recombinantes (rhG-CSF) emergen como principal profilaxis, aumentando significativamente el recuento de glóbulos blancos. Esta revisión busca integrar evidencia para optimizar la profilaxis de la neutropenia. Para ello se utilizaron las bases de datos PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina) y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Los descriptores utilizados fueron “neutropenia” y “rhG-CSF”, de los cuales 25 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Los estudios analizados demostraron que la forma pegilada de rhG-CSF era prometedora debido a su vida media prolongada, menor frecuencia de inyecciones y efectos adversos reducidos. Se incluyeron otras formulaciones de acción prolongada, como las que contienen albúmina sérica recombinante y fragmento de IgG4, además del uso de rhG-CSF durante la pandemia de COVID-19 y su asociación con la moxibustión. Se concluye que, si bien las formulaciones con vida media prolongada requieren mayores estudios, tienen el potencial de ampliar las opciones profilácticas contra la neutropenia.

4427

**Palabras clave:** Neutropenia. rhG-CSF. Profilaxis.

## INTRODUÇÃO

A neutropenia é a principal toxicidade limitante da dose da quimioterapia (SUN, X. et al, 2022) e um dos principais efeitos adversos associados à mielossupressão de outros tratamentos oncológicos, como a radioterapia, além de doenças da medula óssea, infecções e o uso de medicações imunossupressoras (HUANG et al., 2023). Sem esta primeira linha de defesa, a imunidade do indivíduo é agravada pela suscetibilidade a doenças infecciosas, viabilizando o quadro potencialmente fatal de Neutropenia Febril (NF), quando o paciente imunodeprimido

surge com sinais clínicos sugestivos de infecção, exigindo intervenções terapêuticas rápidas e eficazes para prevenir desfechos mais graves (LIU et al., 2019).

Pelo fato de o risco da ocorrência de neutropenia ser dependente da intensidade da quimioterapia, é de suma importância que este evento não seja um obstáculo para progressão da terapia oncológica, pois a redução da dose, o atraso ou mesmo o cancelamento da terapia pode ter um impacto ameaçador no controle de doenças de tumores malignos que podem ser responsivos e potencialmente curáveis (LIU et al., 2021).

Por conseguinte, visando dar auxílio a pacientes que provavelmente estarão neutropênicos, o fator estimulador de colônias de granulócitos humanos recombinantes (rhG-CSF) é indicado e utilizado como terapia de suporte durante tratamentos oncológicos imunossupressores. Esta terapia induz a proliferação de células progenitoras de neutrófilos, reduzindo a gravidade da neutropenia e conseqüentemente o risco de NF, sendo recomendado pela Sociedade Europeia de Oncologia Médica o uso rotineiro profilático de rhG-CSF para pacientes em risco de desenvolver esta condição (Li, Weiwei et al., 2022). Embora o medicamento tenha um efeito imediato significativo no aumento da contagem de glóbulos brancos, sua ação é de curta duração e pode causar certos efeitos colaterais como dor óssea, febre, ruptura do baço, síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda (JI, Y. et al., 2020).

4428

Logo, por mais que o atual suporte de rhG-CSF tenha um importante papel profilático, esta meia-vida circulante ainda é considerada rápida, especialmente quando comparada com alternativas mais recentes, como principalmente ao fator estimulador de colônias de granulócitos humanos recombinantes modificados peguילים (PEG-rhG-CSF), o qual foi introduzido em 2002 como uma combinação covalente de rhG-CSF e polietilenoglicol (ZOU; GUO; ZHOU, 2021). O primeiro, com curto tempo de meia-vida, enquanto o segundo, com cerca de meia-vida aproximada de 72 horas, sendo uma informação relevante na administração, visto que rhG-CSF comumente requer uma injeção diária subcutânea em ambiente hospitalar (CHEN et al., 2021). Além dessas opções, foi desenvolvido o Mecapegfilgastrim, uma alternativa análoga ao PEG-rhG-CSF, este novo composto surgiu como uma opção viável, especialmente em países onde o peguílico não se encontrava disponível, como a China (XU et al., 2019).

Em seqüência, após o desenvolvimento dos primeiros estimuladores de granulócitos de ação prolongada, o Eflapegrastrim representou uma grande inovação na linha desta profilaxia, sendo um análogo de rhG-CSF com um fragmento de imunoglobulina humana recombinante

de IgG conjugado com polietilenoglicol, uma estratégia para estender a meia-vida do medicamento (SCHWARTZBERG et al., 2020). Ademais, em virtude da meia-vida duradoura de albumina sérica humana, um novo produto biosimilar de rhG-CSF foi desenvolvido e testado em ensaios clínicos na tentativa de aumentar a duração da atividade do fator estimulante de colônias de granulócitos recombinantes, evitando sua degradação lisossomal (CHEN et al., 2021).

Sob esta perspectiva, atualmente há de existir uma possibilidade de pluralidade quanto à forma a se lidar com a realização da profilaxia de neutropenia em pacientes suscetíveis a esta condição e o uso de rhG-CSF. Por esta razão, este estudo tem como objetivo integrar as evidências mais recentes, da última década, abordando tanto os consensos atuais, quanto práticas além das já estabelecidas, a fim de otimizar, sobretudo, a profilaxia aos males da neutropenia.

## MÉTODOS

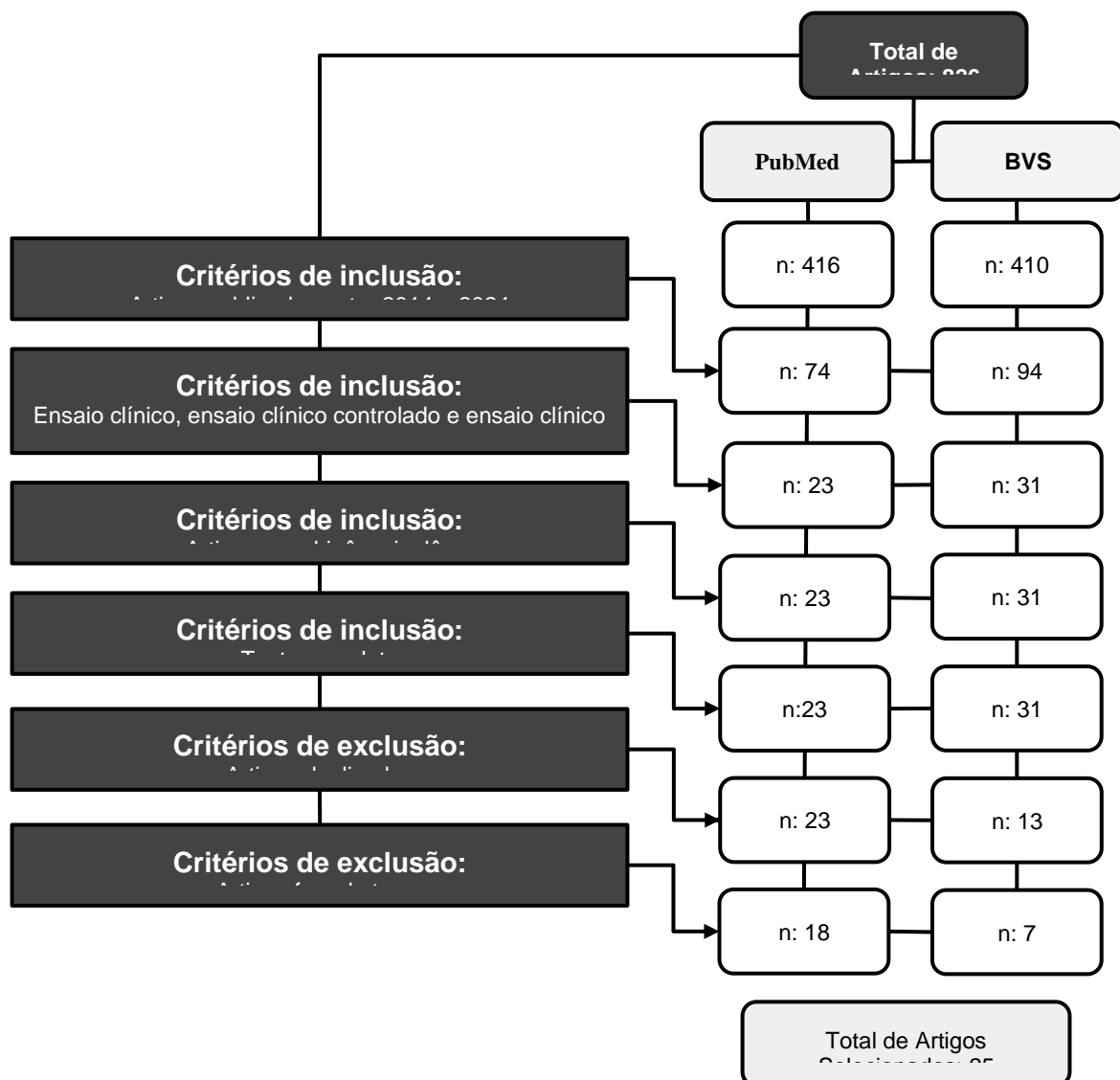
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “neutropenia”, “rhG-CSF”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024), em inglês e chinês e com texto completo, cujos estudos eram do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado e ensaio clínico controlado randomizado. Foram excluídos os artigos duplicados e os que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo.

## RESULTADOS

O resultado da busca foi de 826 trabalhos no total. Foram encontrados 416 artigos na base de dados PubMed e 410 artigos na base de dados BVS. Para chegar ao resultado final, em primeira instância foi aplicado o critério de inclusão temporal para artigos de 2014-2024, reduzindo o número para 74 artigos no PubMed e 94 na BVS, seguindo e mantendo os valores

de 23 e 31 artigos, respectivamente, após aplicação dos critérios de inclusão de ensaio clínico, ensaio clínico controlado e ensaio clínico controlado randomizado, artigos em idioma inglês e chinês, e texto completo. Em última instância, foram utilizados como critério de exclusão os arquivos que estivessem duplicados, sendo ajustado para 13 o número de artigos da base de dados BVS e mantendo os 23 artigos da base de dados PubMed, e, por fim, foram afastados os artigos que não eram relevantes ao tema, chegando à conclusão de 18 artigos na plataforma PubMed e 7 artigos na plataforma BVS, culminando em um total de 25 artigos, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1.: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed e BVS.



Fonte: Autores (2024)

Após análise dos 25 artigos selecionados, foi concluído que 4 são ensaios clínicos e 21 são ensaios clínicos randomizados controlados. Com o intuito de simplificar a compreensão e apresentação do tema, foi desenvolvida a tabela abaixo, que reúne os autores, ano, metodologia e as principais conclusões encontradas (Tabela 1).

Entre os selecionados, doze artigos destacaram que o fator estimulador de colônia de granulócitos na forma peguilada (PEG-rhG-CSF) é uma alternativa eficaz e segura como profilaxia de neutropenia em pacientes sujeitos à terapia mielossupressora, enquanto outros três estudos compararam com o uso do rhG-CSF e sugeriram conveniência maior à forma peguilada. Em contrapartida, dois estudos compararam o PEG-rhG-CSF com uma nova fórmula, o Eflapegrastim, os quais indicaram equivalência na biossegurança e certa superioridade à nível de neutrófilos.

Além dos citados, outros três estudos observaram a utilização de Mecapegfilgastrim como uma alternativa relevante, principalmente por sua ação prolongada. Um estudo analisou um novo produto biossimilar ao rhG-CSF, ao associá-lo com albumina sérica humana, sendo eficaz, acessível e bem tolerado. Quanto ao investimento financeiro, um estudo analisou e considerou a terapia peguilada custo-efetiva como profilaxia secundária.

Adicionalmente, também foram incluídos trabalhos sobre o uso de rhG-CSF. Em um estudo, o tratamento profilático em indivíduos com COVID-19, sem comorbidades, não alterou significativamente o curso da recuperação clínica. No entanto, outro estudo apontou uma redução efetiva da neutropenia em bebês prematuros. Por fim, um outro trabalho buscou priorizar o uso da terapia tradicional chinesa para minimizar os custos e os efeitos colaterais associados ao uso do rhG-CSF.

**Tabela 1.:** Organização dos artigos com base em autor, ano de publicação, metodologia e principais conclusões, respectivamente.

Autor	Ano	Metodologia	Principais Conclusões
Junting Huang et al.	2023	Ensaio Clínico (N = 160)	Sugere que a injeção de PEG-rhG-CSF é conveniente, segura e eficaz em pacientes pediátricos com câncer recebendo quimioterapias de alta intensidade.
Xiaofeng Huang et al.	2023	Ensaio clínico randomizado e controlado (N = 100)	Indicou que PEG-rhG-CSF foi mais eficaz e conveniente do que rhG-CSF para o tratamento de emergência de neutropenia induzida por quimioterapia e neutropenia febril.

Weiwei Li et al.	2022	Ensaio clínico randomizado e controlado (N = 40)	O uso profilático de PEG-rhG-CSF durante a quimiorradioterapia para câncer cervical previne de forma eficaz a neutropenia e seus eventos adversos, permitindo que a quimiorradioterapia radical seja realizada de forma ininterrupta
Xu-Sheng Sun et al.	2022	Ensaio clínico randomizado e controlado (N = 130)	A profilaxia primária de neutropenia com PEG-rhG-CSF pode reduzir a incidência da condição durante múltiplos ciclos de quimioterapia para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, com segurança e tolerabilidade aceitáveis.
Xiang Ji et al.	2022	Ensaio clínico randomizado e controlado (N = 462)	Os estudos recomendaram a administração de 3mg de PEG-rhG-CSF como profilaxia primária associada à redução da infecção aguda do trato inferior pela neutropenia, pela redução da taxa de infecção e dor encontrada nos resultados.
Cunliang Wang et al.	2022	Ensaio clínico randomizado e controlado (N = 80)	O PEG-rhG-CSF tem boa eficácia e segurança na prevenção da toxicidade hematológica em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células durante quimiorradioterapia concomitante.
Qi Mei et al.	2022	Ensaio clínico (N = 151)	O PEG-rhG-CSF profilático com meia dose (3 mg) é mostrado ser eficaz e seguro para prevenir neutropenia em pacientes com diversos tipos de câncer e um risco intermediário de neutropenia febril durante doses intensas de ciclos de quimioterapia.
Dongling Zou et al.	2021	Ensaio clínico randomizado e controlado (N = 60)	Uma única dose de PEG-rhG-CSF é capaz de reduzir efetivamente a ocorrência de neutropenia grau II/IV, neutropenia febril e quimioterapia tardia em pacientes com quimiorradioterapia para câncer cervical.
Ling-Ling Cheng et al.	2021	Ensaio clínico randomizado (N = 200)	O uso do tratamento com rhG-CSF para pacientes, sem comorbidades, com COVID-19 e linfopenia, não acelerou a melhora clínica, todavia o número de pacientes que desenvolveram doença crítica ou morreram pode ter sido reduzido.
Xi-Ting Liu et al.	2021	Ensaio clínico (N = 16)	Avaliou a farmacocinética e a segurança de PEG-rhG-CSG no tratamento de neutropenia induzida por quimioterapia em crianças com leucemia aguda, demonstrando que é seguro e eficaz.
Qiuji Wu et al.	2021	Ensaio clínico controlado e randomizado (N = 130)	A profilaxia primária com PEG-rhG-CSF foi considerada custo-efetiva, em comparação com a profilaxia secundária, a pacientes em quimioterapia com risco médio e alto de neutropenia febril.
Shanshan Chen et al.	2021	Ensaio clínico controlado e randomizado	Demonstrou que o rHSA/G-CSF foi eficaz e bem tolerado, com frequência e custo de aplicação toleráveis para profilaxia de neutropenia em pacientes com câncer de mama após quimioterapia inicial.

		(N = 320)	
Chaoying Hu et al.	2021	Ensaio clínico controlado e randomizado (N = 24)	As formulações de 1 e 3 mg/mL mostraram perfis semelhantes de farmacocinética e farmacodinâmica, além das duas injeções de PEG-rhG-CSF serem descritas como seguras e bem toleráveis entre indivíduos chineses saudáveis do sexo masculino.
Lee S Schwartzberg et al.	2020	Ensaio clínico randomizado e controlado (N = 406)	Durante todos os ciclos, o perfil de neutrófilos para o Eflapegrastim se mostraram elevados quando comparados ao Pegfilgastrim, sugerindo melhorar suporte para regimes de 14 dias altamente mielossupressores de dose densa.
Patrick Wayne Cobb et al.	2020	Ensaio clínico randomizado e controlado (N = 237)	Os estudos demonstraram não inferioridade do Eflapegrastim, em uma dose menor de 3,6 mg, quando comparado ao Pegfilgastrim de dose 6,0 mg, sendo seus perfis de segurança comparáveis.
Ji, Yajie et al.	2020	Ensaio clínico randomizado e controlado (N = 462)	O estudo prospectivo visa integrar a medicina tradicional chinesa na terapia profilática de mielossupressão na quimioterapia, como a neutropenia, evitando os efeitos colaterais e o custo do uso de rhG-CSF.
K Q Liu et al	2019	Ensaio clínico randomizado e controlado (N = 60)	A aplicação de PEG-rhG-CSF e rhG-CSF após terapia de indução em pacientes com leucemia mieloide aguda recém diagnosticada é equivalente em termos de tempo de recuperação de neutrófilos e leucócitos, bem como de incidência de infecção e tempo de hospitalização.
Fengrui Xu et al.	2019	Ensaio clínico controlado e randomizado (N = 339)	O mecapegfilgrastim de ação prolongada (100 µg/kg e 6 mg fixos) é muito eficaz e bem tolerado quando administrado na profilaxia primária da neutropenia, principalmente pela alta adesão na administração de uma dose por ciclo.
Zaina T Al-Salama et al.	2019	Ensaio clínico controlado e randomizado	Sugere que o mecapegfilgrastim é uma opção de tratamento profilático eficaz e geralmente bem tolerada para a prevenção da neutropenia febril em pacientes com neoplasias malignas não mieloides recebendo quimioterapia mielossupressora;
Weiwei Huang et al.	2018	Ensaio clínico controlado e randomizado (N = 46)	A eficácia e os efeitos colaterais de uma única injeção subcutânea de PEG-rhG-CSF foram semelhantes aos de múltiplas administrações de rhG-CSF. O PEG-rhG-CSF pode ter o efeito de promover o reparo da função imunológica.
Jie Xie et al.	2018	Ensaio clínico controlado e	O PEG-rhG-CSF é uma formulação mais conveniente e segura e uma medida profilática mais eficaz em pacientes com câncer de



		randomizado (N = 569)	mama que recebem múltiplos ciclos de quimioterapia.
Huiqiang et al.	2017	Ensaio clínico (N = 410)	Durante o processo de quimioterapia de pacientes com linfoma, o uso preventivo de PEG-rhG-CSF pode efetivamente reduzir a incidência de neutropenia grau III/IV e FN durante a quimioterapia, garantir que os pacientes com linfoma recebam quimioterapia em dose padrão e melhorar a taxa de cura.
Caicun Zhou et al.	2016	Ensaio clínico controlado e randomizado (N = 151)	A injeção de mecapegfilgrastim uma vez por ciclo é tão eficaz e segura quanto o rhG-CSF diário para profilaxia de neutropenia induzida por quimioterapia. O mecapegfilgrastim (dose fixa de 6 mg) é recomendado na prática clínica por seu gerenciamento de dose conveniente.
Doğukan Aktaş et al.	2015	Ensaio clínico randomizado e controlado (N = 56)	O tratamento com rhG-CSF resultou em uma recuperação mais rápida de neutrófilos em bebês prematuros neutropênicos. No entanto, nenhuma redução na mortalidade de curto prazo foi documentada.
Feng-Peng Wu et al.	2015	Ensaio clínico randomizado e controlado (N = 114)	Observou-se que o PEG-rhG-CSF pode ser usado na terapia preventiva de neutropenia grau IV induzida por quimiorradioterapia concomitante, com segurança semelhante ao rhG-CSF.

Fonte: Autores (2024)

4434

## DISCUSSÃO

Este estudo analisou a relação das últimas evidências sobre o uso de rhG-CSF e análogos na profilaxia da neutropenia por meio de vinte e cinco artigos. Dezoito dos analisados indicaram maior relevância ao uso do PEG-rhG-CS, sugerindo que este deve ser considerado uma alternativa eficaz e essencial para redução dos casos de NF e desfechos adversos em terapias mielossupressoras. Em primeira instância, a forma peguilada reduz o número de injeções de estimuladores devido sua meia vida prolongada e estabilidade aumentada, reduzindo dor e melhorando a adesão na possibilidade de ser realizada uma vez por ciclo de quimioterapia, assim como reduz a taxa de neutropenia e conseqüentemente a condição de NF (HUANG et al., 2023). Além disso, as evidências mais recentes indicaram que a segurança clínica de PEG-rhG-CSF é tão benéfica e segura quanto ao rhG-CSF, mas quando na emergência de neutropenia a peguilada se demonstrou mais eficaz, além de diminuir o tempo de recuperação de neutropenia de graus 3 a 4 (HUANG et al., 2022).

Sobre os efeitos adversos, os mais comumente encontrados nos medicamentos G-CSF são de dor óssea, toxicidade pulmonar induzida pela associação de bleomicina e outras toxicidades. Quanto à mortalidade da quimioterapia, a FN é o principal fator contribuinte, principalmente nas doenças malignas associadas a um fator de risco específico, que foram considerados quimioterapia ou radioterapia prévias, FN durável, tumor afetando a medula óssea, operação recente ou ferida aberta, disfunção hepática com bilirrubina maior que dois, disfunção renal com depuração de creatinina menor que cinquenta e quimioterapia intensiva em idade maior que sessenta e cinco anos. Devido a associação destes fatores, um alvo para a redução da ocorrência de ambas as situações foi a utilização da profilaxia com PEG-rhG-CSF em meia dose (3 mg), que demonstrou segurança e eficácia durante doses intensas de múltiplos ciclos de quimioterapia (MEI et al., 2022; LIU et al., 2019).

Desta forma, estudos inferem que a formulação com a presença de polietilenoglicol se aproxima de um consenso de eficácia e segurança, abrindo portas para outras pesquisas pesquisarem a relação do custo benefício na profilaxia primária e secundária nos pacientes em regimes de quimioterapia com risco de neutropenia febril no uso desta medicação. Na China, um artigo envolveu pacientes adultos em terapia mielossupressora para neoplasias malignas em uso da terapia profilática, e excluiu os que haviam metástase de medula óssea e os que haviam ausência de dados sobre a contagem de neutrófilos. Os custos seguiram na perspectiva do sistema chinês registrando em dólar americano (taxa de câmbio de 15 de fevereiro de 2021), e incluíram uso de antibióticos, exames laboratoriais, custo de hospitalização e os medicamentos G-CSF. No geral, é uma terapia relativamente cara, mas este concluiu que é o ideal em termos de custo-efetividade na profilaxia primária, com custos menores que a profilaxia secundária, em vigência da redução das incidências relacionadas à NF (WU et al., 2021).

Um análogo de rhG-CSF, que se aproximou mais da longa duração da forma peguilada e dos efeitos e segurança do mesmo, foi o desenvolvimento do Mecapegfilgastrim (HHPG-19K), inicialmente desenvolvido na indisponibilidade do PEG-rhG-CSF na China (XU et al., 2019). Este foi projetado pela ligação covalente de um polietilenoglicol de 19 kDA ao componente N-terminal do rhG-CSF, e possui o mesmo efeito de proliferação, diferenciação e sobrevivência de neutrófilos, demonstrando mais uma opção no arsenal terapêutico profilático devido a performance da substância, que se demonstrou superior ao medicamento original na incidência e duração de neutropenia grau 3 de NF, e no tempo de recuperação dos neutrófilos nos pacientes

com câncer de pulmão de células não pequenas recebendo quimioterapia mielossupressora à base de platina (AL-SALAMA, ZAINA T; KEAM, 2019; ZHOU et al., 2016);

Outro similar ao fator estimulante de colônias de granulócitos humanos recombinantes foi o desenvolvimento do Eflapegrastim, consistindo em um fator de crescimento hematopoiético de ação prolongada, conjugado a um fragmento Fc de IgG<sub>4</sub> humano conjugado em seus N-terminais por meio de um ligante curto de polietilenoglicol, que representou a primeira inovação em fator de crescimento mieloide em mais de 15 anos. A adição do fragmento Fc demonstrou aumento da captação na medula óssea, presumivelmente devido a interação do fragmento com os receptores (SCHWARTZBERG et al., 2020). Pacientes com câncer de mama em estágio inicial (I e IIIA) foram randomizados 1:1 para o uso da forma peguilada e o restante para o uso da forma com IgG<sub>4</sub> conjugado, a fim de comparar aplicabilidade das formulações e constatar mais uma possibilidade de terapia profilática à neutropenia (COBB et al., 2020).

Projetada para prolongar a meia-vida do G-CSF, a albumina sérica humana recombinante (HSA) foi fundida com o fator estimulador de colônias de granulócitos, a fim de se tornar uma alternativa com maior biodisponibilidade e estabilidade. Uma pesquisa abrangeu três fases de ensaios clínicos randomizados, envolvendo 320 participantes, e analisou parâmetros farmacocinéticos, perfis de segurança e a resposta ao tratamento, com resultados indicando que o rHSA/G-CSF apresenta eficácia semelhante ao rhG-CSF, um perfil de segurança aceitável e uma redução na frequência de eventos adversos, sugerindo que essa combinação poderia ser mais uma opção promissora para o manejo da neutropenia induzida pela quimioterapia (CHEN et al., 2021).

4436

Ademais, testes durante os anos da pandemia do COVID-19 também foram realizados, onde a forma peguilada demonstrou maior aplicabilidade, principalmente por eliminar a necessidade de o paciente retornar várias vezes ao serviço de saúde para a aplicação do rhG-CSF, reduzindo o risco de transmissão do vírus (HUANG et al., 2022). No caso dos pacientes com COVID-19, que frequentemente apresentam desfechos desfavoráveis associados à linfopenia, constatou-se que o uso do fator estimulante de granulócitos humanos, embora aumente a contagem de leucócitos e linfócitos no sangue periférico, ainda não alterou significativamente o curso da doença, indicando a necessidade de mais estudos com uma amostra maior de pacientes para validar essa correlação (CHENG et al., 2021).

Para além do descobrimento de novas terapias e formulações, efeitos profiláticos e terapêuticos do moxabustão combinados com decoção da Medicina Tradicional Chinesa e o

rhG-CSF foram objetivos de estudo no tratamento da mielossupressão induzida por quimioterapia em pacientes com câncer de mama em estágio inicial. O estudo é um ensaio clínico randomizado com 462 participantes, divididos em três grupos: controle, decocção + moxabustão e placebo + moxabustão, onde todos associaram o regime de rhG-CSF. Os resultados primários incluíram a redução da leucopenia/neutropenia e eventos adversos graves, enquanto os resultados secundários avaliaram a qualidade de vida e a adesão ao tratamento quimioterápico, se tornando mais uma busca para alternativas nesta profilaxia. Todavia, ainda requereu o resultado conclusivo de um estudo científico mais abrangente (JI, Y. et al, 2020).

As propriedades de pegulação demonstraram eficácia bem documentada na prevenção de neutropenia após quimioterapia. Contudo, em um ensaio clínico com pacientes recém-diagnosticados com leucemia mieloide aguda, os resultados não foram muito expressivos ao comparar a formulação pegulada com o rhG-CSF. Embora tenha havido uma ligeira redução no número de pacientes com infecção, a relevância do PEG-rhG-CSF ficou evidente, mas sem alterar significativamente o tempo de hospitalização ou a recuperação dos neutrófilos (LIU et al., 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

4437

Pode-se inferir que existem diversas alternativas disponíveis para a profilaxia de neutropenia em terapias mielossupressoras. A otimização dessa abordagem terapêutica, visando reduzir a vulnerabilidade à neutropenia febril e outros desfechos clínicos adversos, pode ser alcançada por meio de análogos dos fatores estimuladores de granulócitos humanos, com ênfase nas formulações de meia-vida prolongada, como a versão conjugada com polietilenoglicol. Essas formulações não apenas minimizam os riscos associados à neutropenia, mas também reduzem os efeitos adversos decorrentes de múltiplas administrações das versões convencionais. Para estas demais formulações além do rhG-CSF, a ampliação de estudos, com destaque para comparações entre formas de meia-vida prolongada para tratamento da mielossupressão, seria essencial para consolidar o repertório terapêutico disponível.

## REFERÊNCIAS

AKTAŞ, D. et al. A randomized case-controlled study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor for the treatment of sepsis in preterm neutropenic infants. *Pediatrics and neonatology*, 2015; 56(3): 171-175.

AL-SALAMA, Z. T.; KEAM, S. J. Mecapegfilgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: A profile of its use in China. *Clinical drug investigation*, 2019; 39(10): 1009-1019.

CHEN, S. et al. Randomized and dose-escalation trials of recombinant human serum albumin /granulocyte colony-stimulating factor in patients with breast cancer receiving anthracycline-containing chemotherapy. *BMC cancer*, 2021; 21(1): 341.

CHENG, L.-L. et al. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and lymphopenia: A randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*, 2021; 181(1): 71.

COBB, P. W. et al. A comparison of eflapegrastim to pegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia in patients with early-stage breast cancer undergoing cytotoxic chemotherapy (RECOVER): A Phase 3 study. *Cancer medicine*, 2020; 9(17): 6234-6243.

HU, C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two formulations of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in healthy Chinese subjects: An open-label, randomized, parallel-design bioavailability study. *Clinical pharmacology in drug development*, 2021; 10(3): 291-298.

HUANG H. Q. et al. Application of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to prevent chemotherapy-induced neutropenia in patients with lymphoma: a prospective, multicenter, open-label clinical trial. *Zhonghua xue ye xue za zhi*, 2017; 38(10): 825-830.

4438

HUANG, J. et al. A multicenter phase II trial of primary prophylactic PEG-rhG-CSF in pediatric patients with solid tumors and non-Hodgkin lymphoma after chemotherapy: An interim analysis. *Cancer medicine*, 2023a; 12(13): 14130-14137.

HUANG, W. et al. Randomized controlled clinical trial of polyethylene glycol recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of neutropenia after chemotherapy for breast cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2018; 82(4): 607-613.

HUANG, X. et al. A prospective, randomized clinical trial of emergency treatment of chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia by pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF). *British journal of clinical pharmacology*, 2023b; 89(1): 372-379.

JI, X. et al. Efficacy and safety of 3 mg pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as support to chemotherapy for lung cancer. *Thoracic cancer*, 2022; 13(1): 117-125.

JI, Y. et al. The prophylactic and therapeutic effects of moxibustion combined with traditional Chinese medicine decoction for treating chemotherapy-induced myelosuppression in early-stage breast cancer: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2020; 21(1): 844.

LI, W. et al. Efficacy and safety of PEG-rhG-CSF in preventing chemoradiotherapy-induced neutropenia in patients with locally advanced cervical cancer. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 2022; 23(2): 310-316.

LIU, K. Q. et al. A single-center, randomized controlled trial of PEG-rhG-CSF and common rhG-CSF to promote neutrophil recovery after induction chemotherapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Zhonghua xue ye xue za zhi*, 2019; 40(6): 497-501.

LIU, X.-T. et al. Pharmacokinetics and safety of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with acute leukaemia. *British journal of clinical pharmacology*, 2021; 87(8): 3292-3300.

MEI, Q. et al. Efficacy and safety for the use of half-dosed pegylated granulocyte colony-stimulating factors in preventing febrile neutropenia during chemotherapy in patients with malignant tumors: A multicenter, open-labeled, single-arm phase 2 trial. *Frontiers in oncology*, 2022; 12.

SCHWARTZBERG, L. S. et al. Eflapegrastim, a long-acting granulocyte-colony stimulating factor for the management of chemotherapy-induced neutropenia: Results of a phase III trial. *The oncologist*, 2020; 25(8): e1233-e1241.

SUN, X.-S. et al. PEG-rhG-CSF for prophylaxis of neutropenia after chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer: A multicenter, prospective, randomized study. *Thoracic cancer*, 2020; 13(17): 2429-2435.

WANG, C. et al. Safety and efficacy of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor during concurrent chemoradiotherapy for small-cell lung cancer: a retrospective, cohort-controlled trial. *BMC cancer*, 2022; 22(1): 542.

4439

WU, F.-P. et al. Clinical observation of the therapeutic effects of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with concurrent chemoradiotherapy-induced grade IV neutropenia. *Experimental and therapeutic medicine*, 2015; 9(3): 761-765.

WU, Q. et al. Comparison of primary and secondary prophylaxis using PEGylated recombinant human granulocyte-stimulating factor as a cost-effective measure in malignant neoplasms: A multicenter retrospective study. *Frontiers in pharmacology*, 2021; 12: 690874.

XIE, J. et al. Advantages with prophylactic PEG-rhG-CSF versus rhG-CSF in breast cancer patients receiving multiple cycles of myelosuppressive chemotherapy: an open-label, randomized, multicenter phase III study. *Breast cancer research and treatment*, 2018; 168(2): 389-399.

XU, F. et al. Efficacy and safety of mecapegfilgrastim for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer: a randomized, multicenter, active-controlled phase III trial. *Annals of translational medicine*, 2019; 7(18): 482.

ZHOU, C. et al. A randomized multicenter phase III study of single administration of mecapegfilgrastim (HHPG-19K), a pegfilgrastim biosimilar, for prophylaxis of chemotherapy-

induced neutropenia in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Clinical lung cancer*, 2016; 17(2): 119-127.

ZOU, D.; GUO, M.; ZHOU, Q. A clinical study of pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor (PEG-rhG-CSF) in preventing neutropenia during concurrent chemoradiotherapy of cervical cancer. *BMC cancer*, 2021; 21(1): 661.