REV PORT PNEUMOL I (2): 155·163

ARTIGO DE REVISAO

F actores de Crescimento

Hematopoietico

MARIA DE FATIMA MIGUEL RODRIGUES*. MARGARIDA CRISTOVAO**, AGOSTINHO COSTA***, M.• JOSE MELO****

de Pneumologia 3 do Hospital de Pulido Valente
(Oirectora: Dr.• M.1 de Lurdes Villas Boas)

SUM ARlO

Os factores de crescimento hematopoietico (FCH) sio glicoproteinas que regulam a e das celulas sanguineas. Com o objectivo de reduzir a morbilidade, melhorar a qualidade de vida e as taxas de sobrevivencia dos doentes submetidos a terapeuticas mielossu-pressoras, tern sido desenvolvida uma intensa clinica e experimental na tentativa de evitar a dos parametros hema-tologjcos.
Apresenta-se oeste artigo uma revisio sobre os FCH: a sua origem endogena, mecanismos de potencial uso na pratica clinica, em particular no carcinoma bronquico, lin(opro-liferativas e outras hematologicas, SIDA e insuflciencla renal cronica. t dado maior relevo a tres FCH: EritrQpoietina (EPO), Factor estimulante das colonias de (G-CSF) e Factor estimulante das colonias de granulocitos e macrofagos (GM-CSF). Referem-se finalmente a posologia, os efeitos adversos e as internacio-nalmente aceites para o uso dos FCH na pnitica

Palavras-chave: Factores de crescimento hematopoietico, eritropoietina, factor estimulante de col6nias de granulocitos, factor estimulante de col6nias de granulocitos e macr6fagos.

• lnterna do lntemato Complementar.de Pneumologia do Hospital de Egas Moniz •• Assistente eventual de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente (HPV)
•• • Assistente hospitalar graduado de Pneumologia do H PV
•••• Chefe de de Pneumologia do HPV

Recebido para em 94.12.30
Aceite para em 95.1.20

Abril 1995 Vol I N°2

RBVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

SUMMARY

Hematopoietic growth factors (HGF) are glycoproteins that control the proliferation and differentiation of blood cells. In the aim to reduce morbiedity, improve survival and quality of life in patients submitted to mielossupressive therapies, intensive clinical and experimental research has been undertaken in an attempt to avoid the degradation of hemato-logic parameters.
We present a brief review of HGF, describing their endogenous pro-duction, classification and mechanisms of action, as weD as their poten· tial clinical indications, namely in bronchial carcinoma, lymphoprolife-rative disorders and other hematological "eases, AIDS and cronic
renal failure.
Some of these factors are discussed in detail: Erythropoietin (EPO), Granulocyte colony - stimulating factor (G-CSF), and Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). We "cuss the stan-dard doses, side effects and the international accepted indications of its use in clinical practice.

Key-words: Hematopoietic ceO growth factors, erythropoietin, granu-locyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimula-ting factor.

INTRODUc;.Ao

Os factores de crescimento hematopoietico sao
substancias do grupo das glicoproteinas, que regu-
lam a e das celulas
progenitoras da hematopoiese e a das celulas sanguineas maduras (1).
Com o objectivo de reduzir a morbilidade, melhorar a qualidade de vida e as taxas de sobre-vivencia dos doentes submetidos a terapeuticas mielossupressoras, tern sido desenvolvida uma inten-sa clinica e experimental na tentativa de evitar a dos parametros bemato-16gicos.
Conhecem-se mais de uma dezena de moleculas

com estas propriedades, algumas ainda em fase de e outras aceites para terapeutica em bern definidas ou com interesse potencial noutras patologias: insuficien-cia renal cr6nica, linfoproliferativas e outras hematol6gicas, tumores s6lidos tratados com citostaticos, SIDA.
Pretende-se com esta breve revisao actualizar sobre os FCH, nomeadamente em
aos mecanismos de actu-

ais e potenciais, posologia e efeitos adversos com particular destaque para a Eritropoietina (EPO), Factor estimulante das col6nias de granulocitos (G-CSF) e Factor estimulante das co16nias de

IS6

granulocitos e macr6fagos (GM-CSF) que sao as substancias actualmente disponiveis em Portugal.

1. Fact ores de crescimento hematopoietico end6genos

Todas as celulas sanguineas diferenciadas deri-vam da celula estarninal ("stem-cell'') pluripotente, locaJizada na medula 6ssea (Figura 1) (2,3). Estas celulas tern capacidade para entrar em mitose assimetrica dando origem a duas celulas filhas. U rna delas ira prosseguir o processo de enquanto a outra celula filha per-
manecera em estado quiescente e retomara ao "pool" de celulas estaminais pluripotentes (PSC). Este processo, designado permite manter o numero total de PSC (4).
Sob a dos FCH, estas celulas sao orientadas para vias particulares de diferenciac;ao e maturac;ao, perdendo a capacidade de auto-e tomando-se celulas progenitoras com-prometidas com as linhagens linf6ide, eritr6ide, granulocitica, macrofagica ou megacariocitica (5). Os FCH podem ser classificados pela sua acti-vidade biol6gica potencial em FCH pluripotentes ou de classe I e os FCH unipotentes ou de classe II. Os primeiros estimulam o crescimento de varias linhas celulares e sao necessarios em todo o sis-

Marya/ Abril 1995

FACTO RES DE CRESCI MENTO HEMATOPOI£TICO

Cel. Progenltoras Cel. Precursoras Cei./Eiementos maduros

A D

HSC > ceo -cFu

A: Autorrenovat;iio
D: Diferenciacao

Proeritroblasto
Linfoblasto
Monocitoblasto
D
>

Mieloblasto

Megacarioblasto

HSC: Celula estammal hematopoietica

D
c;) Eritrocitos
¢ Linfocitos
c) Monocitos

Neutr6filos
0
¢ Eosin6filos
<i:l
Bas6filos

,) Plaquetas

CCD-CFU: Untdadc fom1adora de col6nias de eel. comprometidas com a diferenciacao

Fig. I - hernatopoieticas (Adaptado de GRONDA er alf:).

tema da bematopoiese. Sao exemplo: a interleu-
quina 3 (IL-3) eo GM-CSF. Os FCH declasse II
ou unipotentes influenciam uma (mica linhagem
celular. lncluem o G-CSF, o factor estimulante
das col6nias macrofagicas (M-CSF) e a EPO (4). Descrevem-se na Figura 2, os locais de produ-cao end6gena e as celulas alvo dos FCH mais frequentemente referidos na literatura: IL-3, GM-
- CSF, G-CSF, M-CSF e EPO.

2. Mecanismos de

Sabe-se hoje que os FCH actuam atraves da ligacao a urn receptor especifico presente na res-pectiva celula alvo (6).
Cada celula alvo possui receptores para dife-rentes citoquinas o que podera explicar que algu-mas destas exibam funyoes semelhantes quando actuam na mesma celula (ex: GM-CSF, IL-3 e IL-5). Por outro !ado, a mesma citoquina poderci exibir func<Ses diversas, consoante o tipo celular que e alvo da sua (7).
Sabe-se tambem que a combinayao de varias citoquinas pode induzir urn efeito sinergico - processo atraves do qual dois ou mais factores activos, actuando na mesma celula progenitora, sao capazes de induzir urn aumento da dimensao das co16nias celulares, urn efeito de rec:rutamento

Mar9o/ Abril1995

- acyao combinada de dois ou mais reguladores que permite aumentar o numero de col6nias celu-lares ou urn efeito inibit6rio - ex: quando se associa ao M-CSF o GM-CSF na estimulayao de celulas murinas, 0 numero de macr6fagos dai resultante e significativamente inferior ao que e produzido pela acyao isolada do M-CSF. Estes resultados obtidos em estudos realizados in vitro sublinham a necessidade de urn melhor conheci-mento dos principios celulares basicos envolvidos nas respostas aos reguladores hematopoieticos (6).

DOS FCH NA PRATICA CLfNICA

A possibilidade de produyao em grandes quan-tidades de FCH, atraves de tecnicas de recombi-nayao do ADN, permitiu a aplicacao clinica des-tes agentes em larga escala (8).
Tal como o G-CSF, o GM-CSF pode ser obtido por recombinayao do ADN a partir de culturas de leveduras, E. coli ou celulas do ovario do hamster chines (9).
A EPO recombinante utilizada em todos os

ensaios clinicos ate A data, e produzida a partir de celulas de mamiferos.
Mantem-se a discussao sobre qual o G-CSF recombinante que mais se assemelha ao G-CSF humano: aquele que e produzido em celulas pro-

157

REVISTA PORTUOUESA DE PNEUMOLOOIA

Celulas Produtoras Celulas AJvo

IL - 3 Linfocitos T CFU-Blast, CFU-GEMM.
CFU-GM. CFU-G, CFU-M,
CFU-Eo, CFU-Meg, CFU-Baso. BFU-E
Eosinofilos, Monocitos

GM -CSF Lmf. T, Monocitos. mesmo que a IL-3. excepto CFU-Baso:
Fibroblastos e Celulas endotelia1s actua tambem sobre o Granulocllo

EPO Celulas pcritubulares renais CFU-E
BFU-E

CFU-Meg

M -CSF Fibroblastos CFU-M
Celulas endotelia•s MonocltOl>

0- CSF Monocitos CFU-0
Fibroblastos Granulocitos
Cel. endotclia•s

Fig. 2 - Celulas produtoras e celulas alvo dos FCH (Adaptado de OROOPMA elclil")
ind1ce: CFU-Blast - Umdade fonnadora de colomas (UFC) de blastOCitos: CFU-OEMM - uFC de: granulocitos. entrocitos. monocitos e megacarioci10s: CFU-OM - UFC de c: macr6f'agm •. CFU-0- UFC de granulocitos: CFU-M- UFC de macr6fagos: CFU-Eo- UFC de eosmotilos: CFU-Meg
- UFC de megacariocitos: CFU-Baso- UFC de basofilos: BFU-1: -Unidade lonnadora da explosan de celulas eritroides: CFU-E - UFC de celulas eritroides.

cari6ticas como a E. coli ou o que e produzido
em celulas do ovario do hamster chines. Kubota e col (10) compararam este ultimo, de cadeia glico-silada com o G-CSF humano natural e conclui-ram pela homogeneidade estrutural e biol6gica destas duas moleculas (mesma sequencia de ami-noacidos, mesma das dissul-fito e da 0 G-CSF obtido a partir de culturas de E coli e uma molecula deglicosi-
lada que alguns autores (Oheda e col. 11) apontam
como riscos da a biol6gica e
a imunogenicidade causaaas pelas estru-turais destas moleculas. Contudo, esta opiniao nao e partilhada por outros autores (Souza e col, Mayer e col, Cebon e col), que aftrmam que a dos factores estimuladores de col6-
nias obtidos por do ADN (em bacte-rias, fungos ou celulas de mamiferos) nao e neces-
saria para a sua biol6gica in vitro ou in
vivo (12).

1. FCH em neoplasicas

A dos FCH na melhoria das taxas de

158

resposta e de sobrevivencia e uma area de grande investiga93o no tratamento das doencas neoplasi-cas, em particular nas neoplasias quimiossensi-veis, de que sao exemplo: o carcinoma de peque-nas celulas do pulmao, o carcinoma da mama. o carcinoma do ovario, os linfomas e a leucemia. A neutropenia e uma complica93o major da quimioterapia que poe em risco a vida dos doente. constituindo simultaneamente urn obstaculo a opti-mizac.ao terapeutica. A infeccao que surge na sequencia da neutropenia e uma das causas mais frequentes de morte nestes doentes. 0 risco de desenvolver uma infeccao e a taxa de mortalidade estao intimamente relacionadas com o grau e dura93o da neutropenia.
Como sequelas da granulocitopenia, a modifi-ca93o das doses de quimioterapia e radioterapia e o adiamento dos ciclos traduzem-se igualmente numa diminuicao das taxas de resposta tumorais, particularmente nas neoplasias quimiossensiveis. Para se atingirem em pleno os resultados da terapeutica anti-neoplasica actual, e necessario pois controlar a neutropenia e as suas consequen-cias. A importancia da terapeutica com FCH tern aqui o seu valor, ja que a profilaxia com antibi6-

Abril 1995

ticos e as transfusoes de granulocitos tern oeste particular urn papel muito limitado (13).

Carcinoma de pequenas celulas do pulmiio

Os estudos de fase 1 e II evidenciaram a
do G-CSF na da neutropenia induz..ida pela quimioterapia (QT) em doentes com cancro (14). Com o objectivo de testar esta hip6tese e as suas clinicas, Crawford e col (15) rea-lizaram urn ensaio multicentrico, aleatorizado, dupla-mente oculto, em que utilizaram o G-CSF recom-binante controlado com placebo, em doentes com carcinoma de pequenas celulas do pulmao, trata-dos com esquemas de QT que incluiam ciclofos-famida, doxorrubicina e etoposido. Verificaram no grupo do G-CSF comparativamente ao grupo placebo: uma diminuic;ao global (48%) da taxa de ocorrencia de neutropenia febril; uma
do numero medio de dias de uso de antibi6ticos (47%); uma diminuic;ao do numero medio de dias de (45%): uma da taxa de confirmadas por cultura (50%); uma mais rapida do ntimero de neutr6fi-
lo . ap6s urn nadir mai precoce. com urn encur-tamento substancial da do periodo de neutropenia (6-7 dias para o grupo placebo e urn dia ou menos para o grupo G-CSF) (15). Teixeira e col (16), compararam o G-CSF com o grupo controlo, em doentes com carcinoma de pequenas celulas do pulmao tratados com QT (ciclofosfamida, carboplatino e etoposido) e encon-traram uma menor incidencia de febre,
reduc;ao de doses de QT e atraso na administra-c;ao das doses no grupo tratado com G-CSF. Resultados semelhante foram obtidos por outros autores (1.3.17).
Urn estudo realizado por Paccagnella e col, uti-liz.ando o GM-CSF como terapeutica adjuvante da QT (cisplatino, etoposido e adriamicina) em doentes com carcinoma de pequenas celulas do pulmao, perrrutiu constatar que a deste FCH permitiu aumentar o numero de ciclos, diminuir o numero de adiamentos dos ciclos por mielotoxicidade, diminuir o numero de
nas doses dos citostaticos, aumentar a intensifica-das doses administradas, e aumentar a taxa
de respostas (18). Resultados semelhantes foram igualmente obtidos por outros auto res (19,20,21). Estes resultados traduzem uma subs-tancial da morbilidade e mortalidade associada a

Abril 1995

FACTORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOltfiCO

infec<yao e poderao ter urn impacto econ6mico substancial. Contudo, ate a data, os ensaios clfni-cos realizados nao demonstraram uma

significativa nas taxas de resposta a QT ou nas taxas de sobrevivencia, apontando a necessidade de maior numero de estudos neste ambito (22).

Carcinoma do niio pequenas celulas

Embora tratando-se de urn tumor com menor

sensibilidade a QT quand o comparado com o carcinoma de pequenas celulas, o carcinoma do pulmao nao pequenas celulas e tambem alvo desta terapeutica, beneficiando igualmente com a terapeutica adjuvante com FCH. Comella e col
(23) verificaram uma da incidencia, dura-c;ao e gravidade da neutropenia em doentes sub-metidos a associac;ao de QT com G-CSF. Momin e col (24) ao associarem o G-CSF a QT em doen-tes com carcinoma do pulmao nao pequenas celu-las localmente avanc;ado verificaram a ocorrencia de trombocitopenia no grupo que recebeu G-CSF. 0 mecanismo exacto desta ocorrencia nao e conhe-cido. Hamm e col (25) utilizaram sequencialmente a interleuquina 3, pelo seu efeito estimulador da serie mieloide e megacariocitica, e o G-CSF, ap6s a de QT em doentes com carci-noma do pulmao nao pequenas celulas e obtive-ram urn aumento significativo dos neutr6filos e das plaquetas relativamente aos grupos controle. Dado o facto da mielossupressao pela quimiote-rapia anti-neoplasica afectar frequentemente as tres series hematopoieticas, uma a adop-tar no futuro proximo sera provavelmente a combi-de varios FCH como adjuvante da quimio-terapia.

Linfomas

Alguns autores tern relatado a eficacia do GM-
- SF no tratamento das associadas as linfoproliferativas, com exito mais evi-
dente nas fungicas, verificando uma redu-significativa do numero de graves, menor de antibi6ticos por via endove-nosa e reduc;3o do numero de dias de intemamento. No linfoma nao Hodgkin, a sobrevivencia parece ser significativamente dependente da dose durante as primeiras semanas de tratamento. 0 uso de FCH permitira muito provavelmente a adminis-

159

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOG!A

de doses de QT potencialmente curativas.
No entanto nao e ainda possivel afmnar que a escalada da intensificac;ao da QT viabilizada pelos FCH tenha urn resultado significativo em termos de taxas de sobrevivencia, de remissao e de even-tual cura (8).

Leucemia aguda mieloide

Estudos in vitro demonstraram que alguns FCH (IL-3, GM-CSF) sao capazes de actuar sobre a populac;ao leucemica, recrutando celulas para o ciclo celular, aumentando assim o numero de celulas activas sensiveis a QT. Admite-se que o uso cHnico de GM-CSF e IL-3 possa de facto aumentar o efeito citotoxico da QT subsequente, diminuindo a resistencia ao efeito da droga, mas nao existem ainda ensaios clinicos que compro-vem este efeito. Por outro lado, o risco potencial destes factores ioduzirem a dos clo-nes leucemicos tern limitado a sua utilizac;ao, aos doentes com factores de mau progn6stico: doen-tes idosos, com alto risco de infe09ao ou com mau estado geral (26).
0 potencial curativo da transplantayao da medu-la 6ssea (TMO) em leucernias agudas de mau progn6stico abriu novas perspectivas terapeuticas sobretudo quando associada a terapeutica com FCH. Os FCH, em particular o G-CSF eo GM-
- CSF e o GM-CSF tern sido utilizados com os seguintes objectivos:

- Ap6s o regime de condicionamento e a
infusao da medula 6ssea, para reduzir a
e a intensidade do periodo de neutropenia, dimi-nuindo assim a necessidade de medidas de suporte e a durayao do intemamento.
- Em auto - TMO, pela sua capacidade de
estimular a para a corrente sangui-nea de percursores hematopoieticos medulares, pennitindo a recolha por leucaferese de urn numero adequado de celulas progenitoras a serem utiliza-das isoladamente ou como suplemento das obti-das directamente por aspirayao da medula 6ssea.
- Em situac;oes de falencia do enxerto.
- Ap6s o TMO, para acelerar a reconstituic;ao
miel6ide (9).

Sindromes mielodispbisicos

Ensaios de fase 1 e lJ realizados em doentes com sindromes mielodisplasicos utilizando o G-

160 Vol. J N• 2

CSF e o GM-CSF demonstraram uma melhoria da contagem granulocitica em 80% dos casos. Verificou-se progressio para leucemia em menos de 19% dos doentes, sobretudo naqueles que apresentavam urn significativo excesso de blastos na medula 6ssea antes do tratamento. Multiplos ensaios clinicos tern demonstrado melhorias mais

ou menos sensiveis nos parametros hematol6gi-cos, nao so a custa da estimulac;ao da hemato-poiese normal mas tambem segundo parece, por da de celulas do clone tumo-
ral (26).

2. SIDA

A neutropenia em doentes com SIDA pode impedir o tratamento com zidovudina. citost:hi-cos ou outros medicamentos associados a toxici-

dade hematol6gica e aumenta o risco de secundarias (27 .28).
Embora se tenha demonstrado que estes doen-tes respondem ao G-CSF e ao GM-CSF com aumento significativo nos niveis de neutr6filos circulantes, nao existem estudos que documcntem urn aumento da taxa de sobrevivencia entre os doentes tratados com FCH (27).

3. da eritropoietina na pratica clinica

A principal da eritropoietina (EPO) e o tratamento substitutivo na anemia da insufi-ciencia renal cr6nica (29).
Segundo alguns autores. este tratamento devera ser iniciado sempre que o doente apresentar ane-mia sintomatica, o que ocorre frequentemente quando o hemat6crito desce para valores inferio-res a 30%, quando o doente tern angor ou quando requer transfusao de eritrocitos (30).
Outras da EPO sao os sindromes mielodisplasicos (ex: anemia sideroblastica, ane-mia refractaria), o rnieloma multiplo, na auto-transfusao, na correcyao da anemia dos doentes com SIDA sob tratamento com zidovudina, a drepanocitose e em doentes que recusam transfu-soes. Estas indicac;ees sao mais discutiveis, ja que as custo 1 eficacia e efeitos indesejaveis/ e-
ficacia sao menos favoraveis.
U rna indicayao da EPO que tern motivado varios estudos e a anemia da etiologia neoplasica. Em tres estudos multicentricos, duplamente ocul-

Abril 1995

tos. controlados com placebo, realizados em doen-tes com cancra e anemia, o uso da EPO recombi-

nante em doses de I 50 U 1 kg, tres vezes por semana, por via durante doze sema-nas ou ate o hemat6crito atingir 38-40%, eviden-ciaram um aumento significativo do hemat6crito ap6s um mes em doentes que nao estavam a receber QT e d iminuiu a necessidade de transfu-soes em doentes que recebiam QT (31). Num estudo multicentrico de fase III realizado em doentes com neoplasias tratados com ·cisplatino, verificou-se uma de 6% no hemat6crito em 48,4% dos doentes {32).
Dado que estes estudos nao apresentam anali-ses de custo-beneficio, serao necessarios estudos mais alargados, com o objectivo de definir qual a popula9ao de doentes em que a EPO tera um maior valor. quer na correc9ao da anemia, quer na melhoria da qualidade de vida (33).

4. dos FCH

Apresentam-se na Figura 3. as apro-vadas mundialmente e por regi6es, do uso dos FCH na pnitica clinica. hem como as suas indica-96es potenciais (34).

I ndica.;ocs apro,·adas:

G-CSF

- lh.:upla'w' nau nudoidcs QT m1elossupressi"a
1 em todo o mundo l

-nt:utropcllla cro111ca gra,·c: (Europa c Japiio)
- transplantc: de: medula ossea (Europa e Japiio)

GM -CSF

- apos transplante de medula 6ssea (Europa e EUA)
- sindromes mielodisplasicos (Europa)
- anem1a aplas1ca (Europa)

EPO

- lnsuliciencia renal cr6nica (em todo o mundo)

potenciais:
- leucemias e sindromes mielodisplasicos
- correcc;ao das citopenias relacionadas com SID A
- neutropenia febril
- niio neutropenicas
- tratamento directo do cancro

Fig. 3 - lndicaciies dos FCH (Adaptado de KANZ et al/J•)

Abril 1995

FACTORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOI£TICO

5. Posologia e efeitos adversos

Eritropoietina

A deste factor por via sub-cu-resulta num maior aumento do hemat6-

crito, quando comparada com a
por via endovenosa. A posologia mais frequen-temente referida e de 150 a 300 u 1 kg, por via tres vezes por semana.
A adversa mais frequente eo aumento da tensao arterial, sendo este efeito dose-dependen-te. Outros efeitos acess6rios sao as cefaleias, mial-gias, astenia e vertigens. Pode ocorrer ainda um sindrome de tipo gripal associado a dares 6sseas e arrepios ap6s a da EPO, e mais raramente convulsoes.

G-CSF

Pode ser administrado pelas vias endovenosa e Doses de I a 20 Jlgl kg de peso sao
bern toleradas e tern sido as mais utilizadas. A modalidade de tratamento mais referida e o inicio um dia depois da ultima do citos-tatico, com a dose de 5J.tg/ kgl dia, por via sub--cutanea, durante 14 dias. Se for no entanto pre-ferida a via endovenosa, esta deve ser realizada em perfusao de 15 a 20 minutos. Devem ser monitorizadas as contagens hematol6gicas uma a duas vezes por semana, durante a desta terapeutica.
A dor 6ssea e o efeito adverso mais frequente. Efeitos mais raros sao: vasculite, esplenomegalia, de fosfatase alcalina, desidrogenase lac-
tica e acido urico, trombocitopenia, e muito rara-mente anafi!acticas.

GM-CSF

Quando adrninistrada por via sub-cutanea duran-te 5 a 10 dias, provoca um maior aumento do numero de leuc6citos do que a sua
endovenosa. Alem do aumento dos neutr6ftlos tambem causa eosinofllia e monocitose, cujo nivel e dose-dependente.
Os efeitos acess6rios sao ligeiros, sendo os mais frequentes: astenia, mialgias, dor 6ssea, anorexia, perda de peso, cut!neas generalizadas, .. flushing .. , febre, tromboflebite, da fos-

161

REVlSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

fatase alcalina e da -yglutamil-transpeptidase, hipoal-buminemia e trombocitopenia. Podem surgir les6es eritematosas no local da sub-cutanea.

Apesar do aparecimento da reac¢o local, a adminis-sub-cutanea e a preferida e a dose mais referida e 5 p.gf kg/ dia".

CONCLUSAO

Os FCH sao reguladores potentes da prolifera-e das celulas sanguineas.
Os ensaios clinicos realizados sugerem que estes factores estimula1.1 a hematopoiese num grande numero de de primaria ou secunctaria da medula 6ssea.

BIBLIOGRAFIA

I. GROOPMAN, J.E., MOLINA, J.M., SCADDEN, D.T. - Hematopoietic growth factol"li. Biology and Clinical Applications. NEJM, 1989, 321,21, 1449-1457.
2. GRONDA, M.V., DI RISIO, C.C.B.- Regulacion de la hematopoyesis. Medicina (Buenos Aires), 1993, 53: 167-175.

3. GROOPMAN, J.E. - Status of colony-stimulating factol"li in cancer and AIDS. Seminars in Oncology. 1990, voll7, I, Suppll, 31-37.
4. SAHAI, J., LOUIE, S.G. - Overview of the immune and hematopoietic systems. Am J. Hosp. Pharm. 1993. vol 50, Suppl. 3, S4-S9.
5. HANSSON, M., SODERSTROM, T. - The colony-
- stimulating factol"li. Med. Oncol & Tumor Pharmacot-her., 1993, vol lO, n.0 1/ 2,5-12.
6. METCALF, D. - Hematopoietic regulators: redun-dancy or subtlety? Blood, 1993, voL 82, 12,3515-3523.
7. MIYAJIMA, A., MUI, AL-F., OGOROCHI, T., SAKAMAKI, K. - Receptorli for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-3 and interleukin-5. Blood, 1993, vol82, 7, 1960-1974.
8. MARTINS, C., PIMENTEL, P., OLIVEIRA, J.J.G.
- Factores de crescimento hematopoietico nos linfo-mas. Oncologia Clinica, 1993, 1:33-37.
9. ABECASSJS, M.M. - Factores de crescimento hema-topoietico em da medula 6ssea. Oncolo-gia Cllnica, 1993, I: 3&-44.
10. KUBOTA, N., ORITA, T., HATTORI, K et all - Structural characterization of natural and recombinant

162

A sua futura incluira provavelmente
destes factores com o objectivo de estimular os progenitores medulares precoces e obter efeitos em multiplas linhagens.
Uma melhor compreensao dos efeitos biol6gi-cos e clinicos dos FCH promete clini-cas futuras para urn elevado numero de
que se traduzem por da ef ou do numero das celulas sanguineas, assim como permitira certamente uma do bin6-rnio custo/ eficacia desta terapeutica.

Pedido de separatas:
Maria de Fatima Miguel Rodrigues
Rua de S. Miguel, 43, Bairro de S. Jose
2750 CASCAIS

human granulocyte colony-stimulating factors. J Bto-chem .. 1990, 107, 486-492.

II. OH-EDA. M .. HASEGAWA, M .. HATTORI. K. etall
- 0-linked sugar chain of human granulocyte colon)-
- stimulating factor protects it against polymeration and denaturation allowing it to retain its biological acti\ ity The Journal of Biological Chemistry. 1990. 265. 20. 11432-5.

12. WOOD. A.J.J. - Drug Therapy. NEJM. 1992. 327. I.
28-35.

13. GURNEY. HOWARD - Neutropema m Oncology The problem of neutropenia resulting from cancer the-rapy. Clinician, 1989, vol 7, n.0 I. 2-10.

14. BRONCHUD. M.H., SCARFFE. J.H., T HATCHER. N. et all - Phase 1/ 11 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients recei-ving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. Br. J. Cancer, 1987. 56, 809-813.
15. CRAWFORD, J., OZER, H., STOLLER, R. et all - Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer. Clinical Infectious Diseases, 1994. 18 (Suppl2): Sl89-196.
16. TEIXEIRA, E., BORGES, M., MA NIQUE, A., SOTTO-MA YOR, R., MAc;ANITA, J., FREITAS E
COST A, M. - The value of human granulocyte
colony-stimulating factor (G-CSF) in patients receiving chemotherapy for small cell lung cancer (SCLC). 1993, Arquivos de Medicina, 7. Supl2, p.5.

Marco/ Abril 1995

17. FISCHER, J.R., GATZEMEIER, U., Von PAWEL, J., MANEGOLD, C., DRINGS, P. - r-metHug-CSF (G-CSF) with CDE chemotherapy (C1) in small cell lung cancer (SCLC): Results from a randomized, placebo-controlled trial. Onkologie, 1991, 14, Suppl 3, 13 (Abstr. 30).
18. PACCAGNELLA, A., FAVARETTO, A., RIC-CARDI, A. et all - Granulocyte-macrophage colony-
- stimulating factor increases dose intensity of chemothe-
rapy in small cell lung cancer. Relationship between cli-nical results, peripheral blood cell modifications and bone marrow kinetics. Cancer, 1993, 72 (3): 697-706.
19. ARDIZZONI, A., VENTU RI NI, M., SERTOLI, M.R. et all - Phase II study of accelerated CDE chemothe-rapy with GM-CSF in the treatment of small cell lung cancer (SCLC). Proc. Am. Soc. Clin. Oncology, 1992, vol II. p. 290 (abstr. 966).
20. HAM M, J.T., SCHILLER, J., OKEN, M.M. et all - Dose ranging study of recombinant human granulocyte-
- macrophage colony stimulating factor in small cell lung
cancer. Proc. Am. Soc. Clin. Oncology. 1993. vol 12, p. 335 (abstr. 1118).
21. JACOBS. E .• BIC K, R., FIG LIN, R.- Dose intensifi-cation study of cisplatin (COOP). carboplatin (CBDCA) and etoposide (VP-16) with and without GM-CSF (Scherin) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc. Am. Soc. Clin. Oncology, 1992, vol I I, p. 304 (abstr. 1025).
22. DRI NGS. P., FISCHER, J.R.- Biology and dinical use of GM-CSF in lung cancer. Lung, 1990, Suppl: 1059-1068.
23. COMELLA. P .. CASA RETTI. R .. PARZIALE, A.P. et all - Recombinant human granulocyte colony-
- stimulating factor (G-CSF) during an alternated com-
bined approach for locally advanced non-small lung carcinoma (NSCLC) in Fourth International Congress
o n Anti-Cancer Chemotherapy (Neoadjuvant, Adjuvant and Experimental), 1993, Paris. p. 190 (Abstr. p. 210).
24. MOMIN. F., KRAUT. M .. LATTIN, P., VALDI-VIESO. M. - Thrombocytopenia in patients receiving chemoradiotherapy and G-CSF for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am. Soc. Clin. Oncology. 1992. II. 294 (Abstr. 983).
25. HAMM, J.T., TEPLER. 1., RITCH. P. et all - Sequential use of recombinant human interleukin-3 (IL-

Marc;o/ Abril 1995

FACTORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOitTICO

3) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) after chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). Blood, 1993, 80, 10, Suppl, p. 414 (Abstr. 1648).
26. RIBEIRO, M.M., PARREIRA, M.J. - Factores de crescimento no tratamento da leucemia

aguda mieloide. Oncologia Clinica, 1993, I :26-32.
27. DALE, D.C. - Potential role of colony-stimulating factors in the prevention and treatment of infectious diseases. Clinical Infectious Diseases, 1994, 18 (Suppl 2): $ 180-188.
28. SLOAND, E., KUMAR, P.N., PIERCE, P.F. - Chemotherapy for patients with pulmonary Kaposi's sarcoma: benefit of filgrastim (G-CSF) in supporting dose administration. South-Med-J., 1993; 86 (II): 1219-1224.

29. GANEM, G., SOLAL-CELIGNY, Ph - Utilisation en therapeutique des facteurs de croissance hematopoieti-que - Editions Techniques, Encycl. Med. Chir. (Paris-France). 1993, 13-070-A-10, 7p.
30. BAVER, C., KOCH, K.M, SCIGALLA, P., WIEC-ZOREK, L. (eds). - Panel discussion. Nephrology. in Erythropoietin. Molecular physiology and clinical applications. 1993. Marcel Dekker Inc .. New York, p. 219-220.

31. HENRY, D. H. - Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia associated with solid

tumors in Erythropoietin. Molecular physiology and clinical applications. 1993, BAVER, C. et all (eds), Marcel Dekker Inc., New York, p. 293-298.
32. MILLER, C.B., MILLS, S.R. - Anemia associated with cisplatin chemotherapy. in Erythropoietin. Molecu-lar physiology and clinical applications. 1993, BAVER, C. et all (eds), Marcel Bekker Inc., New York, p. 299-308.

33. WAGSTAFF, J. - Recombinant human erythropoie-tin for anaemic cancer patients. Oncology & Haemato-logy, 1994, vol. I, Issue 2, 33.
34. KANZ, L., MERTELSMANN, R. - The role of hae-matopoietic growth factors. Helix, 1993, vol II, Issue 2. 20-25.

35. SOUSA, MO., GOUVEIA, J. - Factores de cresci-mento no tratamento das neoplasias malignas nao hematol6gicas. Oncologia Cllnica, 1993, 1:20-25.

VoLIN° 2 163