

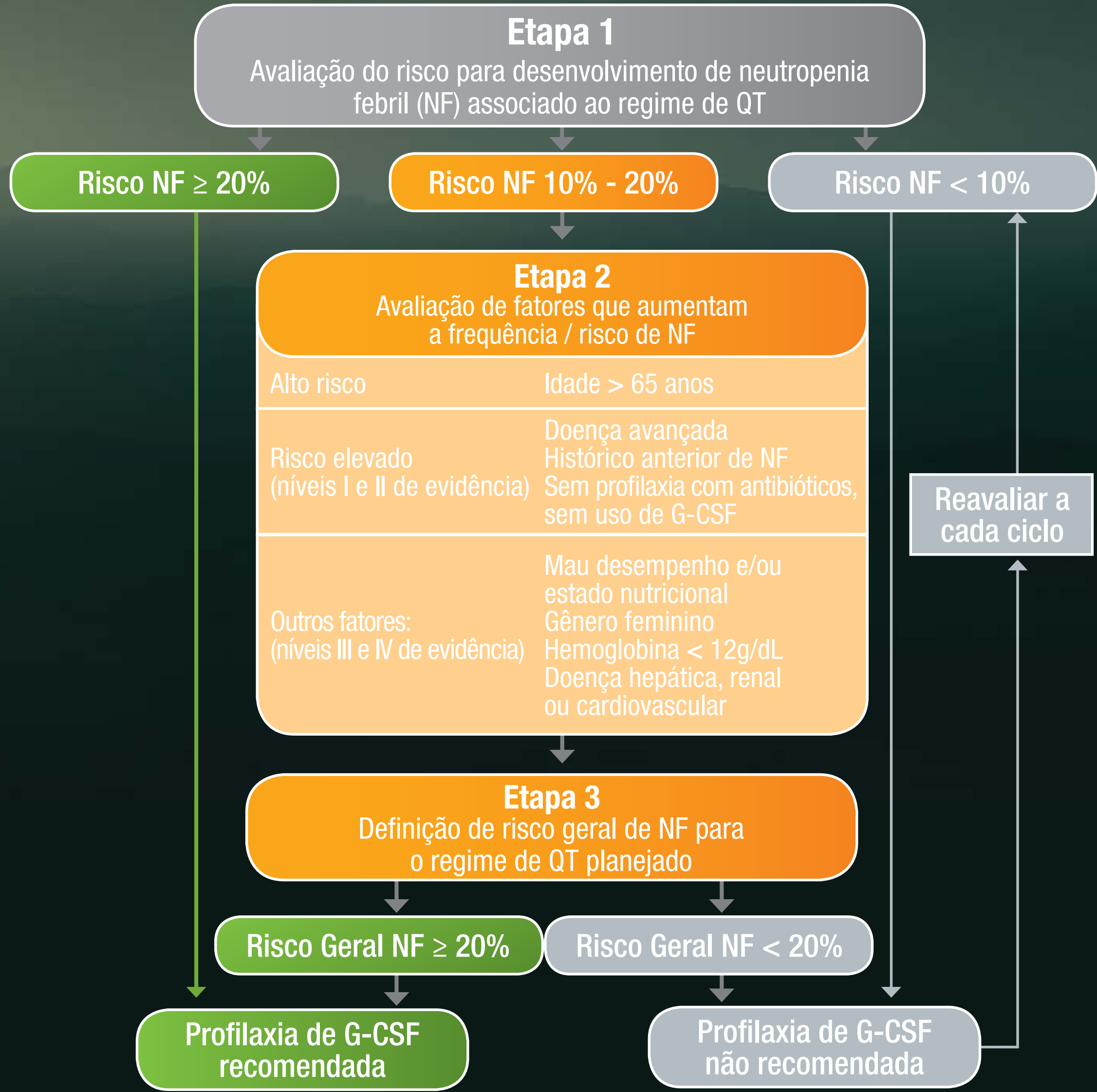
LONQUEX[®]
lipegfilgrastim

**REGIMES
QUIMIOTERÁPICOS
COM RISCO DE
NEUTROPENIA FEBRIL**

Regimes Quimioterápicos com Risco de Neutropenia Febril

A neutropenia febril (NF) é uma complicação grave e que traz riscos à vida dos pacientes tratados com agentes quimioterápicos. De acordo com as diretrizes da *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a NF é definida por uma baixa contagem absoluta de neutrófilos (CAN; geralmente $< 0,5 \times 10^9$ células/L ou $< 1,0 \times 10^9$ /L com redução prevista para $\leq 0,5 \times 10^9$ /L ao longo das 48 horas seguintes) associada à febre (temperatura oral $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ou $\geq 38^\circ\text{C}$ durante 1 h)¹. O risco de NF em pacientes sob tratamento oncológico depende de múltiplos fatores como idade, comorbidades, tipo e estágio do tumor e regimes de quimioterapia utilizados²⁻⁴. De acordo com o risco de NF, os regimes quimioterápicos podem ser classificados em: risco alto ($> 20\%$), risco intermediário (10-20%) e risco baixo ($< 10\%$)¹.

Diretrizes da EORTC para prevenção da Neutropenia Febril*⁵



Algoritmo para avaliação de decisão de uso da profilaxia da neutropenia induzida por quimioterapia citotóxica com o uso de G-CSF. É recomendada a profilaxia primária nos pacientes com risco $\geq 20\%$ e a profilaxia secundária caso o paciente apresente NF no ciclo anterior.

Veja a seguir os principais regimes quimioterápicos com risco de neutropenia febril para cada tipo de câncer, de acordo com as diretrizes da NCCN¹.

Risco alto (> 20%)



Câncer de mama (tumor sólido)

- AC dose densa seguido de paclitaxel dose densa (doxorubicina + ciclofosfamida + paclitaxel)
- TAC (docetaxel + doxorubicina + ciclofosfamida)
- TC (docetaxel + ciclofosfamida)
- TCH (docetaxel + carboplatina + trastuzumabe)



Câncer colorretal (tumor sólido)

- FOLFIRINOX (fluorouracil + leucovorin + oxaliplatina + irinotecano)



Câncer de pulmão de células pequenas (tumor sólido)

- topotecano



Câncer de bexiga (tumor sólido)

- MVAC dose densa (metotrexato + vimblastina + doxorubicina + cisplatina)



Tumor ósseo (tumor sólido)

- VAI (vincristina + doxorubicina ou dactinomicina + ifosfamida)
- VDC-IE (vincristina + doxorubicina ou dactinomicina + ciclofosfamida alternando com ifosfamida + etoposideo)
- cisplatina + doxorubicina
- VDC (vincristina + doxorubicina + ciclofosfamida)
- VIDE (vincristina + ifosfamida + doxorubicina ou dactinomicina + etoposideo)



Carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço (tumor sólido)

- TPF (docetaxel + cisplatina + 5-fluorouracil)



Câncer renal (tumor sólido)

- doxorubicina + gemcitabina



Câncer de ovário (tumor sólido)

- topotecano
- docetaxel



Câncer de pâncreas (tumor sólido)

- FOLFIRINOX (fluorouracil + leucovorin + oxaliplatina + irinotecano)



Sarcoma de partes moles (tumor sólido)

- MAID (mesna + doxorubicina + ifosfamida + dacarbazina)
- doxorubicina + ifosfamida
- doxorubicina



Câncer de testículo (tumor sólido)

- VeIP (vimblastina + ifosfamida + cisplatina)
- VIP (etoposídeo + ifosfamida + cisplatina)
- TIP (paclitaxel + ifosfamida + cisplatina)



Linfoma de Hodgkin - Hematológico

- brentuximabe vedotina + AVD (doxorubicina + vimblastina + dacarbazina)
- BEACOPP escalonado (bleomicina + etoposídeo + doxorubicina + ciclofosfamida + vincristina + procarbazina + prednisona)



Linfoma Não-Hodgkin - Hematológico

- CHP (ciclofosfamida + doxorubicina + prednisona) + brentuximabe vedotin
- EPOCH dose-ajustado (etoposídeo + prednisona + vincristina + ciclofosfamida + doxorubicina)
- ICE (ifosfamida + carboplatina + etoposídeo)
- CHOP-14 dose densa (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona)
- MINE (mesna + ifosfamida + mitoxantrona + citarabina)



Mieloma Múltiplo - Hematológico

- DT-PACE (dexametasona + cisplatina + etoposídeo + ciclofosfamida + doxorrubicina + talidomida) ± bortezomibe

Risco intermediário (10-20%)



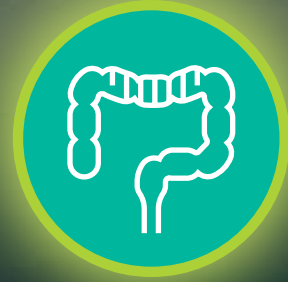
Câncer de mama (tumor sólido)

- docetaxel
- AC (doxorrubicina + ciclofosfamida) + docetaxel sequencial
- paclitaxel a cada 21 dias.



Câncer de próstata (tumor sólido)

- cabazitaxel



Câncer colorretal (tumor sólido)

- FOLFOX (fluorouracil + leucovorin + oxaliplatina)



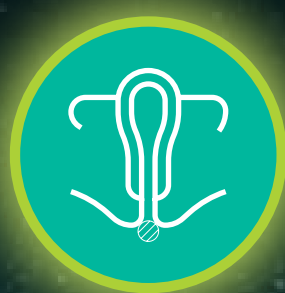
Câncer de pulmão de células não-pequenas (tumor sólido)

- cisplatina + paclitaxel
- cisplatina + vinorelbina;
- cisplatina + docetaxel;
- cisplatina + etoposídeo
- carboplatina + paclitaxel
- docetaxel



Câncer de pulmão de células pequenas (tumor sólido)

- carboplatina + etoposídeo



Câncer cervical (tumor sólido)

- cisplatina + topotecano
- cisplatina + paclitaxel
- topotecano
- irinotecano



Câncer gástrico e esofágico (tumor sólido)

- cisplatina + irinotecano
- cisplatina + epirubicina + 5-fluorouracil
- cisplatina + epirubicina + capecitabina



Câncer de ovário (tumor sólido)

- carboplatina + docetaxel



Câncer de testículo (tumor sólido)

- BEP (bleomicina + etoposideo + cisplatina)
- etoposideo + cisplatina



Sarcoma uterino (tumor sólido)

- docetaxel



Linfoma Não-Hodgkin - Hematológico

- GDP (gencitabina + dexametasona + cisplatina/carboplatina)
- CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona)
- bendamustina

O uso de fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSFs) na prática clínica reduz notavelmente a duração e a gravidade da neutropenia, bem como a incidência de NF, o que evita o desenvolvimento de infecções graves e permite o tratamento com quimioterápicos na dose e no tempo ideal.⁶⁻⁸

Atualmente as diretrizes internacionais recomendam a profilaxia primária com G-CSF para pacientes que possuam risco > 20% de desenvolver NF. Durante a pandemia, as diretrizes da NCCN e da The American Society of Clinical Oncology (ASCO) estimularam a ampliação do uso precoce de G-CSF também para pacientes com risco intermediário de NF (10-20%).^{9,10}

LONQUEX® (lipegfilgrastim) foi efetivo como profilaxia primária e secundária na prevenção da neutropenia induzida por quimioterapia.¹¹

Único G-CSF de longa ação sem restrição de uso hospitalar e que pode ser aplicado em casa pelo próprio paciente, após capacitação por um profissional de saúde.¹²

REFERÊNCIAS:

1. Griffiths EA et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic Growth Factors. Version 2.2021. Mar 23, 2021. To view the most recent version, visit NCCN.org.
2. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005; 10: 427–37.
3. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004; 100: 228–37.
4. Flowers CR et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794–810.
5. Aapro MS et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006 Oct; 42(15):2433-53.
6. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2003 Dec; 98 (11): 2402–9.
7. Wolff D et al. Awareness of Neutropenia in Chemotherapy Study Group. Predictors of chemotherapy-induced neutropenia and its complications: results from a prospective nationwide registry. *J Support Oncol*. 2005 Nov-Dec; 3(6 Suppl 4): 24–5.
8. Crawford J et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008 Feb; 6(2): 109–18.
9. Griffiths EA et al. Considerations for Use of Hematopoietic Growth Factors in Patients With Cancer Related to the COVID-19 Pandemic. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Sep 1:1-4. doi: 10.6004/jnccn.2020.7610.
10. American Society of Clinical Oncology. COVID-19 Patient Care Information. Acessado em 15 de dezembro de 2020. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/care-individuals-cancer-during-covid-19/cancer-treatment-supportive-care>
11. Wuerstlein R et al. Protroca: A Noninterventional Study on Prophylactic Lipegfilgrastim against Chemotherapy-Induced Neutropenia in Nonselected Breast Cancer Patients. *Breast Care* 2020.
12. LONQUEX® (lipegfilgrastim): Bula do medicamento. Teva Farmacêutica.

LONQUEX[®]

lipegfilgrastim



LONQUEX[®] (lipegfilgrastim) - solução injetável 10 mg/mL. **VIA SUBCUTÂNEA. USO ADULTO. Indicações:** Redução da duração da neutropenia e incidência de neutropenia febril em pacientes adultos tratados com quimioterapia citotóxica para doenças malignas (com exceção da leucemia mieloide crônica e de síndromes mielodisplásicas). **Contraindicações:** Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao lipegfilgrastim ou a qualquer componente da formulação. **Precauções e Advertências:** Pacientes com hipersensibilidade ao G-CSF ou derivados apresentam risco de reações de hipersensibilidade ao lipegfilgrastim devido à possível reação cruzada. Terapia com LONQUEX[®] não deve ser iniciada nestes pacientes devido ao risco de reação cruzada. O tratamento com LONQUEX[®] não exclui a trombocitopenia e anemia causada pela quimioterapia mielossupressora. O lipegfilgrastim pode, inclusive, causar trombocitopenia reversível. O monitoramento regular do número de plaquetas e hematócrito são recomendados. É necessário cuidado especial quando administrado medicamento quimioterápico, isolado ou em associação, que conhecidamente cause trombocitopenia grave. Contagem do número de leucócitos deve ser realizada em intervalos regulares durante o tratamento devido aos efeitos clínicos do lipegfilgrastim e o potencial de leucocitose. Se a contagem de leucócitos exceder $50 \times 10^9/L$ após o esperado nadir, o tratamento com lipegfilgrastim deve ser descontinuado imediatamente. Casos frequentes, mas geralmente assintomáticos, de esplenomegalia e casos raros de ruptura esplênica, incluindo casos fatais, foram relatados após administração de G-CSF ou derivados. Portanto, o tamanho do baço deve ser cuidadosamente monitorado (exame clínico, ultrassom). Diagnóstico de ruptura esplênica deve ser considerado em pacientes relatando dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor no ombro esquerdo. Síndrome de extravasamento capilar foi relatada após administração de G-CSF ou derivados, e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Pacientes que apresentarem sintomas de síndrome de extravasamento capilar devem ser cuidadosamente observados e devem receber tratamento sintomático apropriado, que pode incluir a necessidade de cuidado intensivo. Categoria C de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Não se sabe se o lipegfilgrastim ou qualquer dos seus metabólitos são excretados através do leite humano, porém o risco ao lactente não pode ser excluído. A lactação deve ser descontinuada durante o tratamento com LONQUEX[®]. **Interações medicamentosas:** O uso concomitante com qualquer agente quimioterápico não foi avaliado em pacientes. Em modelos animais, a administração concomitante de G-CSF e 5-FU ou outros metabólitos mostrou potencialização da mielossupressão. A segurança e eficácia não foram avaliadas em pacientes recebendo quimioterapia associada com mielossupressão tardia (nitrosuréias). O potencial de interação com lítio, que também promove a liberação de neutrófilos, não foi especificamente investigada. Não existem evidências de que tal interação seja nociva. **Reações Adversas:** As reações adversas observadas nos estudos clínicos conduzidos incluem: trombocitopenia, leucocitose, reações de hipersensibilidade, hipocalemia, cefaleia, síndrome do extravasamento capilar, reações adversas pulmonares, reações na pele, reações no local de aplicação, dores musculoesqueléticas, dor no peito, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da lactato desidrogenase sanguínea. **Posologia:** Uma dose de 6 mg de LONQUEX[®], que corresponde a uma seringa preenchida, é recomendada para cada ciclo quimioterápico, administrada aproximadamente 24 horas após a quimioterapia citotóxica. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Reg. MS 1.5573.0032. Farm. Resp.: Carolina Mantovani Gomes Forti - CRF-SP nº 34.304. Teva Farmacêutica Ltda. Para maiores informações consulte a bula completa do produto. Documentação Científica e informações adicionais estão à disposição dos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos, mediante solicitação. MBU_11.

CONTRAINDICAÇÃO: Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao lipegfilgrastim ou a qualquer componente da formulação. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** O uso concomitante com qualquer agente quimioterápico não foi avaliado em pacientes. Em modelos animais, a administração concomitante de G-CSF e 5-FU ou outros metabólitos mostrou potencialização de mielossupressão.