

UTILIZAÇÃO CLÍNICA DO FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS (G-CSF)

Luiz Henrique Paz de Lima¹
Paulo César Naoum²
Flávio Augusto Naoum³

RESUMO

Os neutrófilos constituem a primeira linha de defesa do organismo, participando de inflamações, infecções, principalmente bacterianas, e lesões teciduais. A redução da quantidade de neutrófilos na corrente sanguínea, conhecida como neutropenia, torna o indivíduo susceptível a infecções, principalmente bacterianas. O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) é uma citocina hematopoiética que atua na medula óssea estimulando a produção e ativação dos neutrófilos. O presente estudo realizou uma revisão literária acerca do mecanismo de ação, produção por tecnologia de recombinação gênica, indicações e contraindicações clínicas de uso. Notou-se a importância do G-CSF como terapia auxiliar em determinados grupos de doenças, nomeadamente em pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica e como suporte nos transplantes de medula óssea. Com a utilização do fármaco é possível reduzir o tempo de internação, os custos e a mortalidade associados a estas condições. Em contrapartida, o custo relativo à produção ainda representa uma barreira no que diz respeito à disponibilização do medicamento à população, que necessita recorrer aos Programas de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional.

Palavras-chave: Fator Estimulador de Colônias. Granulócitos. Neutrófilos. Filgrastim.

INTRODUÇÃO

O sangue contém muitos tipos de células com funções variadas. Todas elas têm um tempo de vida limitado e são produzidas a partir de uma célula-tronco comum, multipotente, na medula óssea, chamada célula-tronco hematopoiética (CTH) (KUNIECHICK, 2013). Os leucócitos formam o grupo mais heterogêneo de células do sangue, tanto do ponto de vista morfológico quanto fisiológico. Embora os leucócitos

¹ Farmacêutico, Aluno do curso de especialização em Hematologia e Banco de Sangue da Academia de Ciência e Tecnologia, AC&T. E-mail: luizhp.farm@gmail.com

² Biomédico, Professor Doutor e Diretor da Academia de Ciência e Tecnologia, AC&T.

³ Médico Hematologista, Professor Doutor e Diretor Clínico da Academia de Ciência e Tecnologia, AC&T.

desempenhem papel de defesa do organismo, cada subtipo leucocitário detém funções bastante específicas e distintas entre si que, em conjunto, estruturam o sistema imune (FALCÃO; CALADO, 2004). Os granulócitos são as células que predominam na medula óssea. Dentre eles, existe um predomínio nítido dos neutrófilos, acompanhado de porcentagens menores de eosinófilos e basófilos (LORENZI, 2006).

Os neutrófilos constituem a primeira linha de defesa do organismo, participando de inflamações, infecções, principalmente bacterianas, e lesões teciduais. A cinética dos neutrófilos dentro dos vasos se constitui basicamente de rolamento pelo tecido endotelial, adesão à célula endotelial do local envolvido na quimiotaxia, migração para o tecido lesado e fagocitose de substâncias estranhas ao organismo. Em seguida, graças à presença de grânulos citoplasmáticos contendo enzimas proteolíticas, promovem a degranulação no interior dos vacúolos formados após a fagocitose e destruição dos fagócitos. Desse modo, essas células desempenham papel essencial na defesa do organismo, integrando, assim, o sistema imunitário (DUARTE, 2005; SILVA, 2012).

A hematopoiese, em seu estado de equilíbrio, envolve a produção diária de bilhões de células sanguíneas. Essa produção é rigorosamente regulada e pode aumentar várias vezes em situações de aumento de demandas (KAUSHANSKY; KIPPS, 2012). Os estímulos para a diferenciação das CTH são específicos para cada linhagem hematopoiética. Com relação aos granulócitos, são vários e complexos os mecanismos reguladores da produção dessas células na medula e emissão das mesmas para a corrente sanguínea (ZAGO, 2004; LORENZI, 2006).

A linhagem neutrofílica, devido ao seu curto tempo de vida, é a primeira a ser afetada em casos de deficiências na hematopoiese. A redução da quantidade de neutrófilos na corrente sanguínea, conhecida como neutropenia, torna o indivíduo susceptível a infecções, principalmente bacterianas. Atualmente, o uso de fatores estimuladores de colônias (CSF), tem sido uma das terapias mais indicadas para tratamento das neutropenias em determinados grupos de pacientes, como é o caso dos indivíduos submetidos à quimioterapia citotóxica (HOLLAND et al, 2008; SILVA, 2012).

O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) é um fator de crescimento hematopoiético pertencente à família das citocinas. Atua na medula óssea promovendo o aumento da liberação de neutrófilos maduros do compartimento de reserva para o sangue periférico, estimula a proliferação e reduz o tempo de maturação dos precursores granulocíticos, além de aprimorar a função dos neutrófilos com a amplificação de sua capacidade fagocítica e quimiotática. É um dos fatores de crescimento hematopoiético

com maior potencial para uso clínico, pois é linhagem-específico e desempenha importante papel na granulopoiese (SCHIMIEGUEL, 2009; GÖLLER; WAZLAWICK; RÜCKER, 2011; SILVA, 2012).

Nesse contexto, o presente artigo buscou sistematizar estudos sobre os efeitos do uso do fator estimulador de colônias de granulócitos, por meio de uma revisão literária, destacando sua atividade biológica e indicações clínicas, particularmente no campo onco-hematológico.

ATIVIDADE BIOLÓGICA DO G-CSF

Sob a denominação de granulócitos incluem-se três tipos de leucócitos que, em seu estágio maduro, contêm grânulos específicos em seu citoplasma: neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes no sangue periférico de adultos. Constituem um grupo de células altamente especializadas no exercício da fagocitose e destruição intracelular de bactérias (ZAGO, 2004).

Para cada neutrófilo no sangue periférico, há 16 precursores na medula óssea, transcorrendo cerca de 6 a 10 dias desde o estágio mais imaturo até sua liberação na corrente sanguínea, onde permanecem durante 6 a 12 horas até atingirem os tecidos, onde realizam sua função fagocitária. Nos tecidos, os neutrófilos sobrevivem 2 a 4 dias antes de serem destruídos no processo de defesa celular contra micro-organismos patogênicos ou em consequência do seu envelhecimento e apoptose (DUARTE, 2005; NAOUM; NAOUM, 2015).

O controle da produção de neutrófilos pela medula óssea está relacionado a uma complexa diversidade de substâncias sinalizadoras, chamadas citocinas. Fatores de crescimento, interferons e interleucinas compõem uma rede intrincada de sinais necessários à modulação de múltiplos eventos de proliferação e diferenciação. O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF, do inglês *Granulocyte Colony Stimulating Factor*) é uma citocina mediadora da granulopoiese, que inicia o desenvolvimento de células hematopoiéticas, a partir de células progenitoras pluripotenciais, e estimula a produção e ativação dos neutrófilos (ZAGO, 2004; SILVA, 2012).

O G-CSF é produzido pelas células do estroma da medula óssea, fibroblastos, células endoteliais, monócitos e macrófagos. Atua principalmente promovendo a maturação dos neutrófilos e estimulando sua atividade fagocítica e quimiotática, além de estar envolvido com o processo de segmentação nuclear dos neutrófilos maduros. O G-CSF também atua em

outras linhagens celulares, com um papel importante na mobilização de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea para a circulação. Também é capaz de modular a resposta inflamatória, reduzindo a liberação das citocinas pró-inflamatórias por monócitos e macrófagos ativados (GOMES, 2010; KUNIECHICK, 2013).

CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DA NEUTROPENIA

Neutropenia pode ser definida como a redução da contagem absoluta de neutrófilos abaixo do que seria esperado em condições fisiológicas normais para indivíduos do mesmo sexo, faixa etária e etnia. A principal morbidade da neutropenia é a susceptibilidade a infecções bacterianas. O risco de infecção varia de acordo com a etiologia, gravidade e duração da neutropenia, assim como da existência de outras deficiências imunitárias associadas. Relativamente ao tempo de evolução, a neutropenia classifica-se como aguda (alguns dias) ou crônica (meses a anos). Em função do número de neutrófilos considera-se ligeira ($1000 - 1500 / \text{mm}^3$), moderada ($500 - 1000 / \text{mm}^3$) e grave ($< 500 / \text{mm}^3$) (RIBEIRO et al., 2011; NAOUM; NAOUM, 2015).

Em pacientes neutropênicos, o risco de infecção bacteriana aumenta levemente à medida que a contagem periférica de neutrófilos diminui. A flora bacteriana endógena é a principal responsável pelas infecções. Pulmões, sistema genitourinário, intestinos, orofaringe e pele são as fontes mais frequentes de infecção nesses pacientes (BAGBY JR., 2009).

A neutropenia pode ocorrer através de quatro mecanismos fisiopatológicos básicos: diminuição da produção, liberação anormal da medula óssea (mielopoiese ineficaz), aumento da marginalização (pseudoneutropenia) ou aumento da destruição periférica (RIBEIRO et al., 2011).

PRODUÇÃO DO G-CSF RECOMBINANTE

A tecnologia de recombinação gênica permitiu a aplicação de conhecimentos biológicos específicos na produção de substâncias em concentrações farmacológicas, capazes de modificar a resposta biológica natural e potencializá-la a fim de modular a resposta em tecidos específicos. Na área oncológica, esta tecnologia interferiu diretamente nas possibilidades de aplicação de tratamentos anteriormente proibitivos em pacientes graves, aumentando assim a eficiência da prática terapêutica e, sobretudo, a segurança dos pacientes.

Estas substâncias, por si só, representaram o surgimento de uma nova fase no tratamento oncológico (MORAES, 2004).

Inicialmente descoberto como um hormônio secretado por diferentes tecidos com a finalidade de estimular a medula óssea, o G-CSF passou a ser produzido por meio de tecnologia recombinante de DNA. O G-CSF humano recombinante (rhG-CSF), filgrastim, é uma glicoproteína de 175 aminoácidos, produzido a partir de colônias de *Escherichia coli*. Ao contrário da forma endógena, o filgrastim não é glicosilado e possui uma metionina N-terminal adicional. Além da forma não-glicosilada, o rhG-CSF também está disponível para o uso clínico na forma glicosilada, denominada comercialmente de lenograstim, derivado da expressão em células de mamíferos (GOMES, 2010; KAUSHANSKY; KIPPS, 2012; NAOUM, 2017).

As duas formas de apresentação do rhG-CSF possuem uma pequena diferença na sua estrutura química, o que lhes confere diferentes propriedades físico-químicas. No entanto, o filgrastim e o lenograstim apresentam eficácia *in vivo* equiparável, diferindo essencialmente na sua estabilidade. O filgrastim é instável à temperatura ambiente e a valores de pH fisiológicos; já o lenograstim (à semelhança do G-CSF endógeno) é estável nestas condições. Ambos os compostos são eliminados por via renal, apresentando um tempo de meia-vida de 3 a 4 horas (VIOLANTE, 2016).

Desde fevereiro de 1991, o uso clínico do rhG-CSF foi aprovado pela agência reguladora dos Estados Unidos, *U. S. Food & Drug Administration (FDA)*, com a finalidade de diminuir a incidência de infecções associadas com neutropenia induzida por quimioterapia de pacientes com câncer. No Brasil, esse medicamento foi registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em julho de 2002 (GOMES, 2010).

INDICAÇÕES CLÍNICAS DE USO DO G-CSF

As atividades biológicas do G-CSF são mediadas pela interação com receptor específico (G-CSFR) presente em células progenitoras mieloides, células de leucemia mieloide, neutrófilos maduros, plaquetas, monócitos e algumas células linfoides T e B. Além dessas células da linhagem hematopoiética, receptores para G-CSF são encontrados em diversos tipos celulares não-hematopoiéticos, incluindo células endoteliais, placenta, células trofoblásticas e algumas linhagens de células do câncer de pulmão (SILVA, 2009).

A resposta hematológica provocada pelo G-CSF consiste em 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 granulações tóxicas nos neutrófilos (MORAES, 2004; GÖLLER; WAZLAWICK; RÜCKER, 2011).

O G-CSF tem sido utilizado no tratamento de diversas patologias, em especial na neutropenia provocada pela quimioterapia usada no tratamento de tumores. Pacientes em tratamento quimioterápico têm as células brancas suprimidas, ficando vulneráveis a infecções e sepse. Como estratégia para prevenção da neutropenia, o G-CSF pode ser utilizado nesses pacientes, cujo tratamento requer altas doses de quimioterápicos, reduzindo o tempo de internação, os custos associados com esta condição e a mortalidade, por acelerar notavelmente a taxa de recuperação dos neutrófilos após quimioterapia mielossupressora (KATZUNG, 2003; KUDERER et al., 2007; RODRIGUES, 2010; KUNIECHICK, 2013).

Seu uso como adjuvante em quimioterapia 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, abrange ações que fornecem o cuidado do dia a dia aos pacientes com o câncer avançado, a fim de aliviar sintomas indesejados, mas que não tem o objetivo de curar o câncer (GÖLLER; WAZLAWICK; RÜCKER, 2011).

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), representado por Smith et al (2006), faz algumas recomendações acerca do uso paliativo de G-CSF. O órgão orienta a aplicação da 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.

Outra aplicação muito relevante do G-CSF no campo onco-hematológico consiste na mobilização de células-tronco hematopoiéticas (CTH) para o sangue periférico, como forma de suporte nos transplantes de medula óssea. A administração de altas doses de quimioterapia ou radioterapia seguida do transplante das CTH proporciona aos pacientes com doenças onco-hematológicas uma rápida recuperação do sistema hematopoiético e imunológico (LACERDA et al., 2008; SCHIMIEGUEL, 2009).

O recrutamento de CTH é um método que imita a resposta da medula óssea aos sinais de estresse durante danos ou inflamações, originando aumento da liberação fisiológica das células-tronco hematopoiéticas da reserva medular. Os agentes utilizados na mobilização das células-tronco induzem a expansão, ativação e/ou degranulação de células mieloides da medula óssea, levando à liberação de enzimas proteolíticas dos neutrófilos que clivam as ligações das CTH com as células estromais, resultando na mobilização destas células da medula óssea para o sangue periférico (SCHIMIEGUEL, 2009).

Além disso, estudos demonstram que o G-CSF pode ser utilizado com sucesso para reforçar o sistema imunológico de pacientes com HIV, pneumonia, infecções decorrentes do diabetes, leucemia, neutropenia febril e recuperação da aplasia após transplante de medula óssea (SILVA, 2009; KUNIECHICK, 2013).

CONTRA-INDICAÇÕES DE USO DO G-CSF

O filgrastim é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a este componente ou a proteínas derivadas de *E. coli*. De acordo com a Portaria 113, do Ministério da Saúde (2016), a utilização de fatores de crescimento hematopoiético não é recomendada, por falta de evidências científicas de eficácia sobre desfechos clínicos relevantes, em gestantes ou mulheres que estejam amamentando, pacientes com agranulocitose associada a medicamentos, leucemia aguda refratária, neutropenia febril em pacientes sob quimioterapia de tumores sólidos em geral (exceto casos particulares de câncer de mama e de pulmão), pacientes críticos não neutropênicos, sepse neonatal não associada à neutropenia e outras condições infecciosas, como pneumonia, “pé diabético”, doença de Cröhn.

O filgrastim não deve ser administrado a pacientes portadores de neutropenia congênita severa (Síndrome de *Kostmann*) com citogenética anormal. Nesse caso, o medicamento pode favorecer o aparecimento tardio de patologias malignas, nomeadamente mielodisplasias e leucemias mieloblásticas. O mecanismo pelo qual ocorre a instalação dessas doenças e o risco de malignidade dessa terapêutica ainda não está completamente esclarecido (RIBEIRO et al., 2011).

Existem relatos na literatura que números elevados de leucócitos são fatores prognósticos desfavoráveis em pacientes com anemia falciforme. Portanto, é necessário cautela na administração de filgrastim nesses pacientes. É recomendado que os parâmetros clínicos e laboratoriais apropriados sejam monitorados e dar atenção especial a uma possível associação do fármaco com esplenomegalia e crises de oclusão vascular. Crises de falcização,

em alguns casos fatais, foram associadas com o uso de filgrastim em pacientes falcêmicos. O medicamento deve ser indicado apenas depois de cuidadosa avaliação do risco potencial e benefícios (GRANULOKINE, 2016).

IMPORTÂNCIA SOCIAL E ECONÔMICA

A garantia de acesso a medicamentos é parte integrante e essencial de uma adequada política assistencial em saúde. Em 1982, o país criou o Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional, que é gerenciado pelas Secretarias de Assistência à Saúde. São abrangidos pelo programa os medicamentos de alto valor unitário e/ou usados para tratamentos crônicos, os quais se tornam excessivamente caros para serem adquiridos pela população. Utilizados a nível ambulatorial, a maioria deles é de uso prolongado e parte deles integra tratamentos que duram a vida toda de um paciente. Dentre estes medicamentos, encontra-se o biofármaco filgrastim (CARIAS et al., 2011; KUNIECHICK, 2013).

Até pouco tempo atrás, o filgrastim não era produzido no Brasil e, conseqüentemente, todo o medicamento adquirido pelo governo era importado, gerando um alto custo aos cofres públicos. Em outubro de 2015, a ANVISA aprovou o Fiprima®, primeiro medicamento biossimilar inteiramente desenvolvido no Brasil e o primeiro da América Latina. O novo medicamento foi desenvolvido pela indústria farmacêutica Eurofarma. Por meio de um acordo de transferência de tecnologia, o fármaco será produzido pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e terá distribuição gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O início da produção ocorrerá após a obtenção do registro do medicamento pela Fiocruz, processo que se encontra em andamento (INCA, 2015).

CONCLUSÃO

Considerando o cenário exposto no presente estudo, nota-se a importância da utilização clínica do fator estimulador de colônias de granulócitos em determinadas categorias de doenças, como nos pacientes em tratamento quimioterápico mielossupressor e como suporte nos transplantes de medula óssea. A redução do tempo de internação, dos custos associados e da mortalidade, além do aumento da eficácia da terapia adjuvante, atribuem ao G-CSF um amplo potencial para uso médico. No entanto, trata-se de um medicamento que deve ser indicado após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios de sua administração.

A produção de G-CSF por tecnologia recombinante de DNA representou um avanço nas perspectivas do tratamento oncológico, por permitir a modulação de respostas biológicas naturais em tecidos específicos. Entretanto, consiste em uma tecnologia de custo relativamente alto, o que representa uma limitação de uso, no que diz respeito à garantia de acesso da população ao medicamento. Espera-se que o início da produção nacional do medicamento pela Fiocruz e sua disponibilização gratuita pelo SUS amplie a oferta e o alcance da população, além de diminuir os gastos gerados ao poder público.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bagby Jr. GC. Leucopenia e leucocitose. In: Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicina. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. P. 1441-54.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 113, de 4 de fevereiro de 2016, que aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenias constitucionais - uso de fatores estimulantes de crescimento de colônias de neutrófilos. Diário Oficial da União. 2016 fev. 05; Seção 1. p. 95.

Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. Rev Saúde Pública. 2011; 45(2): 233-40.

Duarte NL. A leucemia mieloide crônica e o uso do mesilato de imatinibe em seu tratamento [trabalho de conclusão de curso técnico]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2005.

Falcão RP, Calado RT. Heterogeneidade das células do sangue: órgãos hematopoéticos e linfopoéticos. In: Zago, MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2004. P. 3-13.

Gomes FR. Expressão do fator estimulador de colônia de granulócitos humano (rhG-CSF) em *Escherichia coli* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.

Granulokine [bula]. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 2016.

Göller FF, Wazlawick M, Rücker B. Efeitos e importância do uso do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) em pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia citotóxica. Infarma. 2011; 23(7/8): 8-14.

Holland SM, Gallin JI. Distúrbios dos granulócitos e monócitos. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison medicina interna. Rio de Janeiro: AMGH; 2008. P. 375-84.

Inca. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [internet]. Brasil cria medicamento contra efeitos colaterais do tratamento de câncer; 2015. [acesso em 15 ago. 2017]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2015/brasil_cria_medicamentos_contra_efeitos_colaterais_do_tratamento_de_cancer.

Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.

Kaushansky K, Kipps, TJ. Agentes hematopoiéticos: fatores de crescimento, minerais e vitaminas. In: Brunton, LL. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. Porto Alegre: AMGH; 2012. P. 1067-99.

Kuniechick N. Produção do fator estimulador de colônias de granulócitos humano recombinante (rhG-CSF) em biorreator [dissertação]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2013.

Lacerda JF, Costa FL, Pereira AM, Príncipe F, Teixeira A, Parreira A. Uso de factores de crescimento de granulócitos: recomendações da Sociedade Portuguesa de Hematologia. Acta Med Port. 2008; 21(5): 412-26.

Lorenzi TF. Fisiologia das células do sangue e da hemostasia. In: Lorenzi TF. Manual de Hematologia: propedêutica e clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. P. 44-195.

Moraes AAJG. Fatores de crescimento em oncologia clínica. Rev. Bras. Oncologia Clínica. 2004; 1(3): 43-49.

Naoum FA, Naoum PC. Hematologia laboratorial: leucócitos. 3. ed. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia; 2015.

Naoum FA. Alterações fisiológicas e medicamentos. In: Naoum FA. Doenças que alteram os exames hematológicos. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017. P. 111-18.

Ribeiro L, Costa E, Cleto E, Barbot J. Uma visão da abordagem da neutropenia. Nascer e crescer: revista do Hospital de Crianças Maria Pia. 2011; 20(4): 255-61.

Rodrigues VHV. Caprinos fundadores transgênicos para o fator estimulador de colônias de granulócitos humano (hG-CSF): parâmetros leucocitários e bioquímicos até os 285 dias de idade [dissertação]. Fortaleza: Universidade Estadual do Ceará; 2010.

Schimieguel DM. Análise da hematopoese em amostras de medula óssea nas fases pré e pós-mobilização para transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas periféricas [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009.

Silva ALM. Efeito do fator estimulante de colônia de granulócitos recombinante humano (rhG-CSF) sobre o número de leucócitos, plaquetas e sobre a mobilização de células-tronco hematopoéticas CD34+ para o sangue periférico de cães sadios [dissertação]. Jaboticabal: Universidade Estadual Paulista; 2012.

Silva LFM. Uso do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) na mobilização de células-tronco da medula óssea em pacientes com cirrose hepática [dissertação]. Feira de Santana: Universidade Estadual de Feira de Santana; 2009.

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006; 24(19): 3187-205.

Violante ACM. Contribuição para o estudo da utilização de fatores estimuladores de colônias de granulócitos no manejo de doenças associadas à neutropenia em cães e gatos: estudo retrospectivo de 30 casos clínicos (2011-2016) [dissertação]. Lisboa, Portugal: Universidade de Lisboa; 2016.

Zago MA. Granulócitos: produção, dinâmica e função. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2004. P. 33-43.