

EMMA CHEN SASSE

***FATORES ESTIMULADORES DE COLÔNIA NA PREVENÇÃO
DA NEUTROPENIA FEBRIL INDUZIDA PELA
QUIMIOTERAPIA EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA – REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA ATÉ ABRIL 2002.***

CAMPINAS

2003

EMMA CHEN SASSE

***FATORES ESTIMULADORES DE COLÔNIA NA PREVENÇÃO
DA NEUTROPENIA FEBRIL INDUZIDA PELA
QUIMIOTERAPIA EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA – REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA ATÉ ABRIL 2002.***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Saúde da Criança e do Adolescente, área de Pediatria.*

ORIENTADORA: PROFA. DRA. SÍLVIA REGINA BRANDALISE

CAMPINAS

2003

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Sa79f Sasse, Emma Chen
Fatores estimuladores de colônia na prevenção da neutropenia febril induzida pela quimioterapia em crianças com leucemia linfoblástica aguda – Revisão sistemática da literatura até abril 2002. / Emma Chen Sasse. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Silvia Regina Brandalise
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Meta-análises. 2. Quimioterapia – Efeitos colaterais. 3. Imunossupressão. 4. Medula óssea. 5. Neutrófilos. 6. Oncologia pediátrica. I. Silvia Regina Brandalise. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	UNICAMP
	Sa79f
V	EX
TOMBO BC	54896
PROC.	124103
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	18/06/03
Nº CPD	

CM00184813-3

BIB ID 293068

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Orientadora:

Profa. Dra. Sílvia Regina Brandalise

Membros:

Programa de pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu querido André, que me apoiou e ajudou a ultrapassar todos os desafios nos últimos 10 anos da minha vida. Obrigado por tudo e pelo seu amor.

À minha pequena Beatriz, cujo nascimento me ajudou a iniciar este projeto. Este trabalho não seria possível se não a tivesse privado de muitos momentos de convivência.

Aos meus pais, pelo amor, confiança e orgulho demonstrados nesses anos todos.

Agradeço a meu grande amigo e mentor Otávio por ter atiçado a minha curiosidade científica e por ter me introduzido a Medicina Baseada em Evidências. Agora compreendo minha ignorância.

À Luciana por ter sido minha amiga e parte da minha família nesses últimos três anos. Obrigada pelos momentos que a privei da companhia do seu marido.

À professora Dra. Sílvia Regina Brandalise, por ter me ensinado a ter convicções e ser rigorosa no meu trabalho. Espero um dia poder merecer pelo menos uma fração da admiração que tenho por ela.

	PÁG.
RESUMO.....	<i>xiv</i>
ABSTRACT.....	<i>xvii</i>
1. INTRODUÇÃO.....	20
2. OBJETIVOS.....	29
3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	31
4. MÉTODO.....	41
4.1. Desenho do estudo.....	42
4.2. Critérios de inclusão dos estudos.....	42
4.2.1. Tipos de estudo.....	42
4.2.2. Pacientes.....	42
4.2.3. Intervenção.....	42
4.3. Critério de exclusão de estudos.....	42
4.4. Resultados procurados.....	42
4.4.1. Desfecho clínico primário.....	42
4.4.2. Desfechos clínicos secundários.....	42
4.5. Estratégia de procura de estudos.....	43
4.5.1. Pesquisa em bases de dados computadorizadas.....	43
4.5.2. Referências de artigos relevantes.....	44
4.5.3. Pesquisa em resumos de congressos científicos relevantes.....	44
4.6. Seleção de estudos.....	44
4.7. Avaliação crítica dos estudos selecionados.....	44

4.8. Extração de dados.....	44
4.9. Análise e apresentação dos resultados.....	46
5. RESULTADOS.....	47
5.1. Descrição dos estudos.....	48
5.2. Qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	50
5.3. Análise dos dados.....	52
5.3.1. Episódios de neutropenia febril.....	53
5.3.2. Duração da neutropenia.....	54
5.3.3. Duração da hospitalização.....	55
5.3.4. Atraso na quimioterapia.....	55
5.3.5. Incidência de infecções.....	56
5.4. Outros resultados.....	58
5.4.1. Mortalidade global.....	58
5.4.2. Efeitos colaterais.....	58
5.4.3. Duração de antibioticoterapia endovenosa.....	58
6. DISCUSSÃO.....	59
7. CONCLUSÃO.....	65
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
9. ANEXOS.....	83
Anexo 1: Estratégia de busca no LILACS®.....	84
Anexo 2: Estratégia de busca no EMBASE®.....	85
Anexo 3: Estratégia de busca no MEDLINE® e CANCERLIT®.....	86
Anexo 4: Formulário de extração de dados.....	87

LISTA DE ABREVIATURAS E NOTAÇÕES

ADS	André Deeke Sasse
AIT	Análise por intenção de tratamento
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CAN	Contagem absoluta de neutrófilos
CANCERLIT	<i>Cancer Literature Database</i>
cDNA	Ácido desoxirribonucleico recombinante
DPM	Diferença ponderada entre as médias
ECS	Emma Chen Sasse
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
ERC	Estudos randomizados controlados
FEC	Fatores estimuladores de colônias
FEC-G	Fatores estimuladores de colônias de granulócitos
FEC-GM	Fatores estimuladores de colônia de granulócitos e macrófagos
FEC-M	Fatores estimuladores de colônias de macrófagos
gl	Graus de liberdade
HTLV-II	Vírus linfotrópico de célula T humano do tipo II
IC	Intervalo de confiança
KDA	Quilo-dáton
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde LLA Leucemia linfoblástica aguda
MEDLINE	<i>Medlars On Line Database</i>

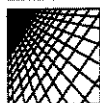
mm ³	milímetros cúbicos
NNT	Número necessário para tratamento
OAC	Otávio Augusto Clark
OR	<i>Odds ratio</i>
Pla	Placebo
RRA	Redução do risco relativo
TMO	Transplante de medula óssea
X ²	Qui-quadrado

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1: Diferenças entre revisão sistemática e revisão narrativa.....	36
Tabela 2: Desfechos clínicos de cada estudo extraídos para metanálise.....	52

	<i>PÁG.</i>
Figura 1: Exemplo de gráfico de metanálise.....	37

	<i>PÁG.</i>
Gráfico 1: Metanálise do número de episódios de neutropenia febril.....	53
Gráfico 2: Metanálise da duração da neutropenia.....	54
Gráfico 3: Metanálise do tempo da hospitalização.....	55
Gráfico 4a: Metanálise do atraso da quimioterapia.....	56
Gráfico 4b: Redução do risco absoluto para atraso da quimioterapia.....	56
Gráfico 5a: Metanálise dos episódios de infecção.....	57
Gráfico 5b: Redução do risco absoluto para episódios de infecção.....	57

	PÁG.
Quadro 1: Nível de evidência de acordo com o tipo de estudo.....	34
Quadro 2: Bases de dados computadorizadas pesquisadas.....	43
Quadro 3: Desfechos clínicos procurados.....	45
Quadro 4: Dados adicionais.....	45
Quadro 5: Estudos excluídos e motivo da exclusão.....	49
Quadro 6: Características dos estudos incluídos.....	51



RESUMO

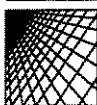
RAZÕES: A mielossupressão e conseqüente neutropenia febril, causadas pela quimioterapia intensiva no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica são complicações graves e de alto risco. Os fatores estimuladores de colônias (FEC) são citocinas usadas para elevar o número de neutrófilos circulantes e reduzir as complicações decorrentes da neutropenia, apesar de não haver consenso sobre seu uso em crianças na literatura. Existem alguns estudos randomizados com resultados conflitantes quanto ao benefício dos FEC nestes pacientes. A falta de dados conclusivos provenientes de estudos conflitantes exige a realização de uma revisão sistemática da literatura sobre o uso profilático dos FEC.

MÉTODOS: Revisão sistemática da literatura que incluiu estudos randomizados com desenho paralelo, comparando o uso de FEC versus placebo ou observação em crianças com LLA em quimioterapia não ablativa. A pesquisa englobou bases de dados computadorizados (MEDLINE®, EMBASE®, LILACS®, CANCERLIT®, BIBLIOTECA COCHRANE®), pesquisa manual em periódicos especializados, procura pelas referências dos artigos e consulta a especialistas sobre trabalhos em andamento. A metanálise foi realizada utilizando o software *Review Manager 4.1*. Dados dicotômicos foram analisados usando *Odds Ratio* de Peto (OR) e os dados contínuos foram analisados usando a diferença ponderada entre as médias (DPM).

RESULTADOS: No total, 5463 referências foram analisadas, onde treze estudos foram localizados e destes, seis estudos preencheram os critérios de inclusão com um total de trezentos e trinta e dois pacientes. Cento e sessenta e um deles foram randomizados para o grupo FEC e cento e setenta e um para o grupo controle (placebo ou observação). Na metanálise, o uso de FEC reduziu o tempo de hospitalização [DPM: -3,44, IC 95% -4,76 a -2,12; $p < 0,00001$], diminuiu o atraso na quimioterapia em 19% [OR=0,4, IC 95%: 0,18 a 0,89; $p=0,03$] e os episódios de infecção em 12% [OR= 0,46; IC 95% 0,26 a 0,82; $p=0,009$]. A metanálise para avaliar episódios de neutropenia febril mostrou uma tendência ao benefício do uso de FEC, mas não atingiu o nível de significância de 5% [OR=0,57; IC 95%: 0,31 a 1,05; $p=0,07$]. Um efeito significativo para o grupo tratado com FEC foi detectado no tempo de duração de neutropenia [DPM= -3,44; IC 95%: -4,76 a -2,12; $p < 0,00001$]. Dados sobre mortalidade global, efeitos colaterais e duração de antibioticoterapia endovenosa não puderam ser combinados na metanálise.

CONCLUSÃO: O uso de FEC não traz benefícios significativos na redução de episódios de neutropenia febril em crianças com LLA em quimioterapia intensiva. Porém estes pacientes podem se beneficiar do uso de FEC reduzindo o tempo de hospitalização, diminuindo o atraso na quimioterapia e reduzindo episódios de infecção. Porém, os estudos eram de curta duração na maioria das vezes e não existe consenso quanto à dose ideal de FEC. Existe a necessidade de novos estudos controlados de longa duração para elucidar estas questões e determinar a segurança do FEC na LLA pediátrica.

Palavras chaves: Leucemia linfoblástica aguda; crianças; fator estimulador de colônia; neutropenia febril; revisão sistemática da literatura; metanálise.



ABSTRACT

Background

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) represents about 30% of hematologic malignancies in the childhood. Chemotherapy induced febrile neutropenia in these patients is a frequent event and it is the most feared side effect as it is potentially a life threatening situation. The current treatment is supportive care plus antibiotics. Colony-stimulating factors are cytokines that stimulate and accelerate the production of one or more cellular lineages in bone marrow and some of these has been tested in clinical trials as additional therapy to prevent febrile neutropenia in children with ALL, but the results are conflicting. Systematic review will provide the most reliable assessment and the best recommendations for practice.

Objectives

To evaluate the safety and effectiveness of the addition of G-CSF or GM-CSF to prevent the chemotherapy induced febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia.

Search strategy

The search covered the principal electronic databases: CANCERLIT, EMBASE, LILACS, MEDLINE, SCI and The Cochrane Controlled Clinical Trials Database. Experts were consulted and references from the relevant articles were also scanned.

Selection criteria

We searched for all Randomised Controlled Trials (RCT) that compared CSF versus placebo or no treatment prior to installation of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children with ALL.

Data collection & analysis

Two of the reviewers selected, critically appraised and extracted data of the studies independently. The end points of interest were number of febrile neutropenia episodes, length of neutropenia, length of hospitalization, delay of chemotherapy, number of

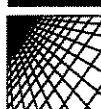
infections, length of antibiotics use, side effects, and mortality. A meta-analysis of these end points were performed and the results were expressed as Peto's odds ratio and for continuous outcomes we calculated a weighted mean difference and a standardized mean difference.

Main results

More than 5000 references were screened and 6 studies were included. The number of febrile neutropenia episodes was not influenced by the use of CSF [OR=0.57; CI 95%=0.31 to 1.05; p=0.07]. The group of patients treated with CSF had a shorter length of neutropenia [WMD=-3.44; CI 95%=-4.76 to -2.12; p<0.00001] but this result was highly influenced by one study. The use of CSF showed significant benefit for reducing the length of hospitalization, [WMD=-1.58; CI 95%= -3 to -0.15; p=0.03] and treatment delays [OR=0.4; CI 95%=0.18 to 0.89; p=0.03].

Conclusion

Children with ALL that use CSF have a shorter length of hospitalization and less episodes of treatment delays. But a possible effect on the incidence of febrile neutropenia and the time to neutrophil recovery were not clear.



1. INTRODUÇÃO

As leucemias, juntamente com outras doenças hematológicas como as síndromes mielodisplásicas e doenças mieloproliferativas, são definidas como doenças decorrentes da multiplicação monoclonal de células hematopoiéticas com características malignas (HENDERSON, 2002). A leucemia linfoblástica aguda (LLA) constitui a transformação maligna de um precursor linfocítico das linhagens B ou T, sendo o diagnóstico mais comum na oncologia pediátrica (GAYNON, 2002). Na LLA, mais de 5% das células da medula óssea são constituídos de linfoblastos (HENDERSON, 2002). Dados americanos mostram que a LLA corresponde a 30% de todos os casos de neoplasias da infância e aproximadamente 75% de todas as leucemias infantis (MARGOLIN, 2002; PUI, 2001).

Nos últimos 50 anos, com os avanços no tratamento, a LLA deixou de ser uma doença fatal, atingindo atualmente cerca de 75% de cura (NACHMAN 1998; PUI, 1998; SCHRAPPE, 2000; POLLOCK, 2000, PUI, 2001). Este progresso terapêutico é resultado de avanços que iniciaram com a identificação de agentes quimioterápicos eficazes no final da década de 40, seguido pelo desenvolvimento de combinações de quimioterápicos e da terapia de manutenção na década de 50 e início da década de 60 e pela implementação da terapia dirigida ao sistema nervoso central nas décadas de 60 e 70 (MARGOLIN, 2002). Avanços graduais e contínuos ocorreram até o fim do século XX (MARGOLIN, 2002). As informações adicionais sobre a citogenética, características imunofenotípicas e moleculares da LLA e a avaliação precoce da resposta ao tratamento, ajudaram a refinar a categorização em grupos de risco (PUI, 2001). Com o aumento das taxas de cura, as pesquisas puderam focalizar outros aspectos e reduzir os efeitos colaterais tardios do tratamento (PUI, 2001; BASH, 1994; AQUINO, 1997), analisar possibilidades de menor custo para tratamento (BASH, 1994; AQUINO, 1997) e avançar no desenvolvimento de terapias de suporte (LOK, 1994; GMUR, 1991; KAUSHANSKY, 2000; KRITZ, 1991).

Enquanto a quimioterapia se mantiver como a principal terapia contra a LLA, seu efeito adverso nos tecidos saudáveis se mantém como uma preocupação para todos envolvidos na sua aplicação (PUI, 2001; PIZZO, 1993). Ao tentar impedir ou interromper o processo de multiplicação de células tumorais, devido à falta de especificidade, elas atuam nas células saudáveis causando diversos efeitos como queda de cabelo, descamação epitelial, diarreia e inflamações e ulcerações de mucosas.

A medula óssea é um dos órgãos que é mais afetado pela quimioterapia. No processo de interrupção da hematopoiese pelas drogas quimioterápicas, ocorre a redução importante no número de neutrófilos, plaquetas e hemácias, podendo resultar em infecções oportunistas perigosas (PIZZO, 1999), sangramentos graves (KAUSHANSKY, 2000) e anemias de graus variáveis. Além destes riscos inerentes ao tratamento, a elevação dos custos do tratamento também é preocupante (RUBINO, 1998). Estes efeitos tóxicos podem limitar a possibilidade de administrar uma terapia mais intensiva e potencialmente com maiores taxas de cura (CLARKE, 1999; ELTING, 2002).

A toxicidade medular induzida pela quimioterapia incentivou o interesse em métodos que pudessem seletivamente reduzir os efeitos colaterais hematológicos (OHNO, 1990; OHNO, 1992; LORD, 1992; BUCHNER, 1994). A disponibilidade clínica de citoquinas hematopoiéticas purificadas (OHNO, 1992; LORD 1989 & 1992), com efeitos no crescimento e diferenciação dos neutrófilos, contribuiu para o interesse no desenvolvimento desses métodos (OHNO, 1990; BUCHNER, 1994; MURASE, 1987).

A homeostasia hematopoiética é regulada em parte por uma crescente família de citoquinas, incluindo a eritropoetina, a trombopoetina (GMUR, 1991; LOK, 1994; KAUSHANSKY, 2000), três espécies de fatores estimuladores de colônias (fator estimulador de colônia de granulócitos - FEC-G, fator estimulador de colônia de macrófagos - FEC-M e fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos - FEC-GM) (GASSON, 1984) e treze interleucinas (BURGESS, 1987; BURDACH, 1991). A distinção entre todas as citoquinas está baseada mais em princípios históricos do que pelas suas características biológicas, pois existe uma interação sinérgica aditiva ou negativa entre elas (MOORE, 1987; MOORE, 1989) no processo de estimulação da célula hematopoiética primitiva (METCALF, 1990; HILL, 1993).

Os fatores estimuladores de colônias foram descobertos devido à sua habilidade em estimular o crescimento de colônias diferenciadas de várias linhagens em culturas contendo células progenitores da medula óssea (BURDACH, 1991; BURGESS, 1987; GASSON, 1984; WONG, 1985; WELTE, 1985; TWEARDY, 1987; SOUZA, 1986; PLATZER, 1985). O FEC-G e o FEC-GM são os subtipos de fatores estimuladores de

colônias em uso corrente na terapia de suporte para o câncer. Mais detalhes serão apresentados a seguir.

Em 1985 foi descrita a purificação do FEC-G humano por Welte e colaboradores (WELTE, 1985; PLATZER, 1985) da linhagem celular 5637 de carcinoma de bexiga. Souza e colaboradores (SOUZA, 1986) isolaram o cDNA do FEC-G completo a partir desta mesma linhagem celular e a expressaram em *Escherichia coli* (TANAKA, 1992), levando a produção de uma proteína recombinante constituída de 174 aminoácidos, com peso molecular de 18 KDa. A análise do fragmento de DNA contendo o gene do FEC-G indica que ele possui 5 exons e 4 introns e está localizado nos humanos no cromossomo 17q11-21, tanto no 17q11 como no 17q-21q22 (TWEARDY, 1987; LE BEAU, 1987).

O FEC-GM humano foi descrito em 1984 por Gasson e colaboradores (GASSON, 1984), sendo purificado a partir de uma linhagem linfoblastóide-T infectada por HTLV-II, mostrando ser uma glicoproteína com 144 aminoácidos, com peso molecular variando de 14 a 30KDa dependendo do seu nível de glicosilação. Nos humanos, o gene está localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q21-q32) (WONG, 1985; MIYATAKE, 1985).

A frequência da neutropenia como um problema oncológico em pacientes utilizando agentes citotóxicos (SCHIFFER, 1987), o papel do neutrófilo como principal defesa contra infecção (BUCHNER, 1994) e a impossibilidade prática em repor os neutrófilos por transfusão (SCHIFFER, 1987) têm sido os principais estímulos para o desenvolvimento dos fatores estimuladores de colônias (FEC) e seu uso. A possibilidade dos FEC serem usados como terapia no combate às leucemias mielóides, por aumento da diferenciação ou aumento da sensibilidade aos agentes mielotóxicos (GRIFFIN, 1986; CANNISTRA, 1989 & 1991; MOTOJI, 1991), também contribuiu para incentivar seu uso.

Antes da sua comercialização em 1991 existia grande expectativa de que os FEC pudessem virtualmente eliminar as complicações relacionadas a neutropenia em muitos pacientes, principalmente naqueles em quimioterapia (LORD, 1989; MURASE, 1987). A possibilidade da intensificação dos regimes quimioterápicos com o uso profilático dos FEC surgiu como altamente promissor (GRIFFIN, 1986; ANTMAN, 1988). Com a

introdução dos FEC na prática clínica, estudos randomizados iniciados após o início da comercialização rapidamente derrubaram o entusiasmo inicial (OHNO, 1992; BUCHNER, 1994; GERHARTZ, 1993). O alto custo destas drogas também dificultou a utilização dos FEC (RUBINO, 1998; BENNETT, 2000).

Para entender o valor dos FEC na terapia de suporte de pacientes recebendo quimioterapia, é importante compreender a natureza e a magnitude do problema apresentado pela mielotoxicidade induzida pela quimioterapia (PIZZO, 1991 & 1993; MARCHETTI, 2002; OMBANDZA-MOUSSA, 2002; PETRILLI, 1993). Após a administração de uma droga citotóxica, a neutropenia ocorre com gravidade e duração que são dose-dependentes (MARCHETTI, 2002). A neutropenia é definida quando a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) é menor que $1500/\text{mm}^3$, sendo considerada grave ou grau IV quando a CAN é menor que $500/\text{mm}^3$ (BASSAN, 2002). Os riscos de uma infecção e complicações decorrentes estão diretamente ligados à intensidade e duração da neutropenia (MARCHETTI, 2002). Existem também outros fatores relacionados com o paciente e a doença de base que podem influenciar no risco de neutropenia em doentes recebendo quimioterapia (TALCOTT, 1988). A neutropenia febril é definida como febre não relacionada à transfusão de componentes sanguíneos e temperatura oral maior ou igual a 38°C por 1 hora ou um pico febril maior que $38,3^\circ\text{C}$ associado a neutropenia grau IV (HUGHES, 1997). A febre é freqüentemente a primeira e única manifestação de infecção, e tem sido padrão para os pacientes com neutropenia febril a hospitalização e o uso de antibioticoterapia endovenosa de amplo espectro (BASH, 1994; AQUINO, 1997). Infecções sem tratamento em pacientes neutropênicos com leucemia são fatais devido à falta de resposta imune adequada contra o microorganismo invasor (BASSAN, 2002). Tradicionalmente, os doentes com neutropenia febril são admitidos no hospital e se inicia antibioticoterapia até que a febre ou qualquer sinal de infecção ativa tenha resolvido e a recuperação da contagem absoluta de neutrófilos tenha acontecido (MARCHETTI, 2002).

Com este tratamento convencional, a mortalidade resultante da neutropenia febril cai a taxas de 5% conforme dados americanos (PUI, 2001; ELTING, 2002). No entanto, existem subgrupos de pacientes onde a mortalidade decorrente da neutropenia febril é substancial, incluindo pacientes com infecções de pele, hipotensão, síndrome

séptica e neutropenia prolongada (ALEXANDER, 1999; BASSAN, 2002; MARCHETTI, 2002). E mesmo quando não ocorrem complicações graves, a duração da hospitalização por neutropenia febril pode exceder uma semana, durante o qual o paciente freqüentemente é submetido a uma variedade de exames e recebe antibiótico endovenoso (BENNETT, 2000; ALEXANDER, 1999). Estas intervenções reduzem o tempo do paciente em sua casa ou na escola, reduzindo a qualidade de vida dele e de sua família (AQUINO, 1997). Custos diretos do tratamento e indiretos para a família podem ser importantes (RUBINO, 1998). Episódios de neutropenia febril podem resultar em atrasos ou redução de dose dos regimes de quimioterapia, que secundariamente podem reduzir a atividade antitumoral do tratamento (PUI, 2001; HOELZER, 1997; VOSE, 1995). Em circunstâncias ideais, a prevenção ou o tratamento da neutropenia febril com o uso de FEC leva à expectativa de reduzir o uso empírico de antibióticos e hospitalização, aumentar a qualidade de vida do doente e família, reduzir os custos globais do tratamento e melhorar os resultados da quimioterapia (OHNO, 1992).

Antes da introdução dos FEC existiam poucas opções para prevenção das complicações decorrentes da mielossupressão. Com quimioterapia de altas doses nas leucemias de alto risco, onde as crianças têm número de leucócitos $\geq 50000/\text{mm}^3$ ou idade <1 ou ≥ 10 anos, e linfomas não-Hodgkin, existe evidência de que o uso de antibióticos profiláticos reduz os riscos de infecção (PIZZO, 1993; OHNO, 1992; SHIMIZU, 1984), porém benefício clínico nem sempre foi observado (DONNELLY, 1992; DONNELLY, 2000). Outra maneira para minimizar a mielotoxicidade tem sido o uso de protocolos terapêuticos com doses de quimioterapia pré-estabelecidas, que conhecem as freqüências das toxicidades na maioria dos pacientes (PARSONS, 2000; PUI, 2001). Para aqueles pacientes que tenham tido atrasos significativos da administração da quimioterapia ou neutropenia grau IV com complicações graves, geralmente são preconizados ajustes das doses da quimioterapia mielossupressora subsequente na tentativa de prevenir novos episódios de efeitos adversos (PIZZO, 1993).

Estas estratégias geralmente têm tido bons resultados, principalmente em tumores não hematológicos em adultos (LEE, 1993; MAYORDOMO, 1995; MARCHETTI, 2002). Em leucemias de alto risco e linfomas não-Hodgkin, em que se usam

altas doses de quimioterapia como as realizadas nas crianças, a mielotoxicidade grau IV é observada como regra e estas estratégias podem reduzir as chances de cura do doente (PUI, 2001; MARGOLIN, 2002).

Algumas citoquinas foram licenciadas para comercialização, outros ainda estão em desenvolvimento e poucos foram abandonados como agentes farmacêuticos. Quatro FEC têm sido produzidos comercialmente, com disponibilidade dependente do licenciamento das autoridades de cada país. Entre os FEC-G, estão disponíveis no mercado brasileiro a filgrastima e a lenograstima; e entre os FEC-GM encontramos a sargramostima e a molgramostima.

O uso dos FEC em pacientes com neoplasias malignas pode se dar de três maneiras: profilaxia primária, profilaxia secundária e tratamento (MILLER, 2000). A profilaxia primária é definida como a administração dos FEC na tentativa de prevenir qualquer ocorrência de neutropenia ou neutropenia febril (por exemplo, iniciando no primeiro ciclo de quimioterapia). Esta forma de utilização dos FEC tem tido maior atenção em estudos randomizados testando o benefício do FEC em pacientes em quimioterapia (MILLER, 2000).

A profilaxia secundária envolve o uso dos FEC para prevenir novos episódios de neutropenia febril ou evitar redução de dose, de atrasos na administração dos ciclos subsequentes de quimioterapia em um paciente que já experimentou neutropenia previamente. A justificativa para usar os FEC como profilaxia secundária seria a de utilizá-lo em pacientes que realmente possam se beneficiar, evitando a profilaxia primária em muitos pacientes que não iriam necessitar deste medicamento (MILLER, 2000).

O uso dos FEC como tratamento é definido como parte da terapia em pacientes com neutropenia, neutropenia febril ou complicações infecciosas já estabelecidas (MILLER, 2000). Existem três razões que justificariam o uso dos FEC desta maneira. Primeiro, os neutrófilos ativados pelos FEC podem ser mais efetivos em prevenir ou curar uma infecção. Em segundo lugar, existe a possibilidade que pacientes usando FEC tenham menor duração na neutropenia com redução na morbidade e mortalidade secundárias à infecção. E finalmente, outro motivo seria de ordem econômica, limitando o uso dos FEC

aos pacientes com neutropenia ou neutropenia febril documentada, evitando tratar muitos pacientes assintomáticos ou com neutropenia leve, quando apenas uma minoria potencialmente se beneficiaria (MILLER, 2000).

Estudos randomizados controlados sobre a ação dos FEC foram realizados na população pediátrica em tratamento para neoplasias malignas. Alguns destes estudos mostraram incidência menor de neutropenia febril, de infecções confirmadas por cultura e duração mais curta do uso de antibióticos comparada com os sujeitos que usaram placebo (WELTE, 1996; RIIKONEN, 1995). Porém, outros estudos também randomizados não mostraram benefício significativo (RUBINO, 1998; PUI, 1997; LAVER, 1998).

Os benefícios a longo prazo usando FEC durante as fases de quimioterapia intensiva de LLA são controversos (WELTE, 1996; PUI, 1997). Receptores para FEC-G e FEC-GM e outras citocinas conhecidas (por exemplo, IL-3) têm sido identificados nos linfoblastos leucêmicos, levantando a preocupação de que o uso desses fatores estimulantes poderiam estimular o crescimento de células leucêmicas (INUKAI, 1998). Por estas razões, somadas às razões financeiras, o FEC-G e outros fatores de crescimento não são usados rotineiramente na maioria dos regimes de tratamento de LLA de risco padrão, onde os pacientes possuem ao diagnóstico, leucócitos $< 50000/\text{mm}^3$ e idade maior que 1 e menor que 10 anos (SMITH, 1996). São mais usados no transplante de medula óssea (TMO), no tratamento da recaída da LLA e, ocasionalmente, no tratamento de pacientes de alto risco que usam quimioterapia mais intensa (SAARINEN-PIHKALA, 2000).

A American Society of Clinical Oncology (ASCO) desenvolveu diretrizes para o uso dos FEC por um painel revisor multidisciplinar baseado nos dados clínicos disponíveis na literatura. Na sua versão de 2000 (OZER, 2000), o painel afirma que os dados em pediatria não são conclusivos e que as diretrizes para pacientes adultos geralmente são aplicáveis às crianças também. A mesma opinião é apresentada pelo painel europeu (SCHAISON, 1998). A diretriz da ASCO recomenda o uso dos FEC como profilaxia primária para pacientes em que se esperam taxas de neutropenia febril iguais ou maiores a 40%. Com dados insuficientes para recomendação específica do uso de FEC no câncer pediátrico, o seu uso como profilaxia não é uniforme e é influenciada pela preferência do médico (PARSONS, 2000) e pelos dados disponíveis na literatura (OZER,

2000). A maior intensidade de dose e toxicidade esperada dos regimes quimioterápicos pediátricos também parecem influenciar na indicação o uso dos FEC (PARSONS, 2000).

A falta de dados conclusivos provenientes de estudos sobre o uso profilático dos FEC exige a realização de uma revisão sistemática da literatura, que proporcionará a totalidade de evidência para a decisão clínica.



2. OBJETIVOS

O objetivo primário consistiu em avaliar a segurança e eficiência da adição dos FEC-G ou FEC-GM à quimioterapia em crianças com LLA, para prevenir o desenvolvimento de neutropenia febril. Outros objetivos secundários foram avaliar tempo de neutropenia, duração da hospitalização, número de infecções, atrasos no tratamento, tempo de uso de antibioticoterapia endovenosa, efeitos colaterais e mortalidade global.



3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Para realizar este estudo, procurei meios de adquirir conhecimento de uma metodologia ainda inédita no Departamento de Pediatria da UNICAMP e tive a oportunidade de me dedicar a aprender a fazer uma revisão sistemática. No exame de qualificação desta dissertação foi solicitado pela banca examinadora que incluísse, adicionalmente, um capítulo sobre revisão sistemática da literatura e metanálise (CASTRO, 2002), para auxiliar no entendimento dela.

CONCEITOS INICIAIS

Os estudos clínicos podem ser classificados em estudos primários e secundários (GLASS, 1976). Os estudos primários são estudos individuais que apresentam resultados ou dados originais (GUYATT, 2002). Exemplos de estudos primários são os estudos de acurácia, estudos coortes e estudos clínicos aleatórios. Entre os estudos secundários temos os estudos de análise econômica (que avaliam custo-benefício, custo-efetividade, custo-minimização, entre outros) e as revisões sistemáticas com ou sem metanálise. Os estudos do tipo secundário utilizam dados provenientes de estudos primários para sua realização. Desta forma, a revisão sistemática utiliza os estudos primários como sujeitos de pesquisa.

A metanálise é um método estatístico usado para sumarizar o resultado da revisão sistemática. O termo metanálise frequentemente aparece sozinho substituindo o termo revisão sistemática com metanálise.

Os estudos primários têm sido por décadas uma forma de gerar conhecimentos. Desde o final da década de 80, a revisão sistemática ou metanálise tem aumentado sua popularidade em diversas especialidades médicas (SACKS, 1987). Através da revisão sistemática pode-se agrupar os dados dos estudos primários e responder sobre o benefício ou não de uma intervenção, bem como permite, após a identificação dos erros e acertos ocorridos, que um novo estudo possa ser planejado de forma mais adequada (EGGER, 1997; STERNE, 2001).

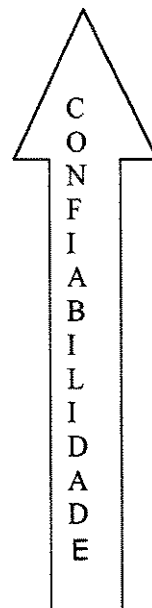
Como características principais de uma revisão sistemática, temos que ela procura responder uma pergunta claramente formulada, utilizando métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e criticar pesquisas relevantes (EGGER, 1997). Dos estudos incluídos coletam-se e analisam-se os dados de maneira menos tendenciosa possível, e métodos estatísticos podem ou não ser utilizados para sumarizar os resultados (STERNE, 2000).

A revisão sistemática da literatura é considerada um tipo de estudo de alta confiabilidade, baseado na classificação em níveis de evidência (tabela 1). O conhecimento dos níveis de evidência é importante para identificar artigos que trazem dados mais confiáveis, e em quais podemos nos basear para tomar uma decisão clínica.

De uma maneira simplificada, na classificação dos tipos de estudo em níveis de evidência temos que as revisões sistemáticas, juntamente com estudos randomizados com grande amostra, constituem o nível I de evidência sendo estudos com maior grau de confiabilidade. No nível II de evidência estão estudos randomizados de pequena amostra, seguido por estudos prospectivos não randomizados (nível III de evidência), estudos retrospectivos (nível IV de evidência) e relatos de casos e opiniões de especialistas (nível V de evidência).

Quadro 1: Nível de evidência de acordo com o tipo de estudo

NÍVEL DE EVIDÊNCIA	TIPO DE ESTUDO
I	Revisão sistemática Ensaio clínico randomizado de grande amostra
II	Ensaio clínico randomizado de pequena amostra
III	Estudo prospectivo não randomizado
IV	Estudo retrospectivo
V	Relatos de caso Opiniões de especialistas



A realização de uma revisão sistemática justifica-se porque atualmente enorme e crescente quantidade de informações chega ao alcance dos profissionais da saúde através da publicação de milhares de artigos por mês (MULROW, 1997). Existe grande dificuldade de transformar estas informações em conhecimento, para utilizá-las de maneira objetiva na prática clínica. A revisão sistemática da literatura representa elo de ligação entre estas informações e a prática pois ela faz um sumário de todos os estudos importantes sobre uma pergunta específica (COOK, 1997). Ela é muito útil para formular diretrizes clínicas e auxiliar os tomadores de decisão e administradores da área da saúde.

HISTÓRIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA

A história da revisão sistemática e da metanálise começa no início do século XX, embora sua popularidade tenha crescido somente no final da década de 90. A primeira metanálise foi publicada por Pearson em 1904 no *British Medical Journal (BMJ)* (PEARSON, 1904) e sintetizava resultados de apenas dois estudos. Foi só em 1955 que apareceu a primeira revisão sistemática sobre uma situação clínica, publicada por Beecher no *Journal of American Medical Association (JAMA)* (BEECHER, 1955). Antes dessa data, surgiram algumas publicações abordando métodos estatísticos para combinar resultados de estudos independentes como o de Yates em 1938 (YATES, 1938) e de Cochran, em 1954 (COCHRAN, 1954). O termo metanálise surgiu pela primeira vez em 1976, em artigo de Glass em publicação na revista *Educational Research* (GLASS, 1976).

A era das revisões sistemáticas com metanálises na área de saúde consolidou-se no final da década de 80 com a publicação do livro *Effective Care During Pregnancy and Childbirth* (CHALMERS, 1989). Duas outras publicações da mesma época, uma em cardiologia (YUSUF, 1985) e outra em oncologia (EBCTCG, 1988), tiveram grande importância.

Em 1992 foi fundado o Centro Cochrane do Reino Unido, dando início à Colaboração Cochrane (CHALMERS, 1993a). Nesse mesmo ano, uma publicação no *BMJ* (CHALMERS, 1992) enumerou os objetivos de uma colaboração dedicada à facilitação e disseminação de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados em intervenções na área da saúde. Em 1994 foram definidas, em outra publicação no *BMJ* (DICKERSIN, 1994), as estratégias de busca de ensaios clínicos aleatórios em bases de dados.

Também no ano de 1994 apareceram as duas primeiras teses que consistiam em revisões sistemáticas com metanálises, uma na Inglaterra e outra no Brasil. Em Oxford, Alejandro Jadad defendeu sua tese de doutoramento (JADAD, 1994) e em São Paulo, Jair de Jesus Mari defendeu sua tese de livre docência na Escola Paulista de Medicina (MARI, 1994). Em 1997, também na Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, foi defendida a primeira tese de doutoramento no Brasil cujo tipo de estudo foi a revisão sistemática com metanálise (SOARES, 1997).

A expressão revisão sistemática surgiu em oposição à expressão revisão narrativa. As revisões narrativas são bastante apropriadas para descrever a história ou desenvolvimento de um problema e seu gerenciamento, bem como para discutir o assunto do ponto de vista teórico ou contextual, estabelecer analogias ou integrar áreas de pesquisa independentes com o objetivo de promover um enfoque multidisciplinar. No entanto, as revisões narrativas não fornecem respostas quantitativas para questões clínicas específicas. O quadro 1 sumariza as principais diferenças entre revisão narrativa e sistemática.

Tabela 1: Diferenças entre revisão sistemática e revisão narrativa

Questão	Revisão Narrativa	Revisão Sistemática
	Ampla	Específica
Fonte	Freqüentemente não específica, potencialmente com viés	Fontes abrangentes, estratégia de busca explícita
Seleção	Freqüentemente não especificada, potencialmente com viés	Seleção baseada em critérios aplicados uniformemente
Avaliação	Variável	Avaliação criteriosa e reprodutível
Síntese	Qualitativa	Quantitativa*
Inferências	Às vezes baseadas em resultados de pesquisa clínica	Freqüentemente baseadas em resultados de pesquisa clínica

* Uma síntese quantitativa que inclui um método estatístico é metanálise.

O GRÁFICO DE METANÁLISE

A metanálise, método estatístico aplicado à revisão sistemática para integrar os resultados de dois ou mais estudos primários (CLARKE, 1998), é apresentado pelo gráfico da floresta (SACKS, 1987). A figura 1 mostra um exemplo de metanálise de ensaios clínicos aleatórios, produzida a partir de uma revisão sistemática, que comparou determinada intervenção terapêutica em relação ao placebo. Ela servirá para explicar a leitura do gráfico.

Comparison: Corticosteroids versus placebo or no treatment
Outcome: Neonatal death

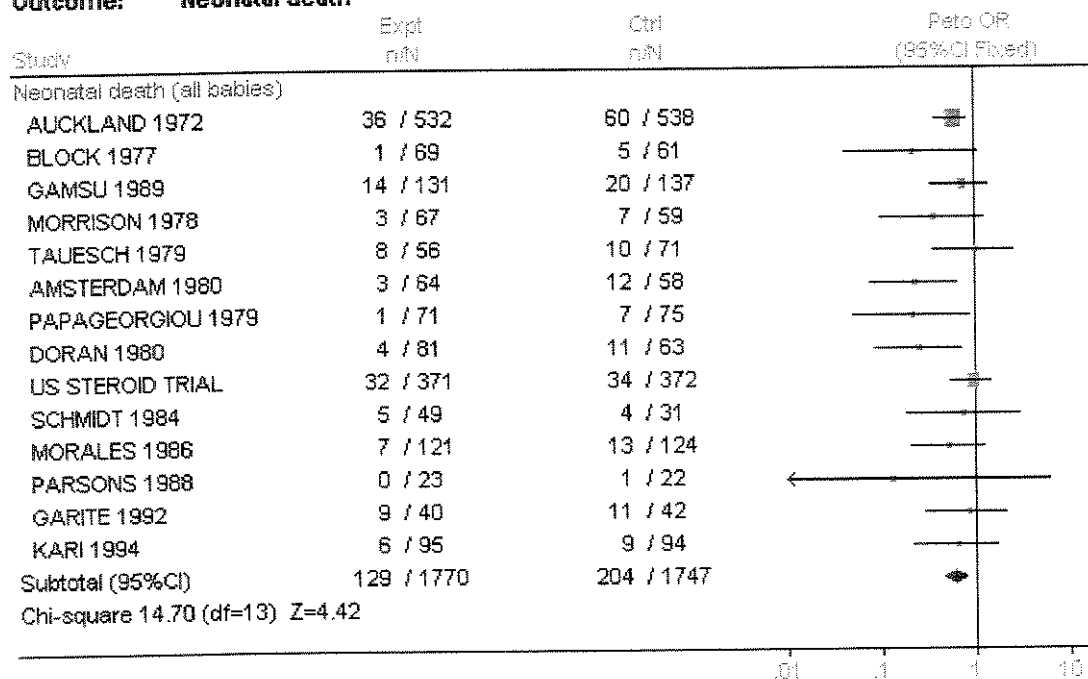


Figura 1: Exemplo de gráfico de metanálise (CROWLEY, 1995).

Na coluna à esquerda estão listados os estudos dos quais os dados foram coletados. A segunda coluna, de cabeçalho EXPT, contém dados do grupo experimental de cada estudo primário. Seus valores indicam o número de eventos (n) e o tamanho do grupo (N). A coluna seguinte, de cabeçalho CTRL, contém dados do grupo controle e seus valores indicam também o número de eventos (n) e o tamanho do grupo (N).

As linhas horizontais representam os intervalos de confiança (GUYATT, 1995). O intervalo de confiança é a variação de valores onde a razão de chances (*odds ratio* - OR) pode estar com 95% de probabilidade, se o acaso for responsável pelos resultados do estudo. Se a linha horizontal tocar ou cruzar a linha vertical central do gráfico, indica que não há diferença estatística entre os grupos em relação ao benefício ou malefício do tratamento. A linha que termina com uma seta indica que o intervalo de confiança estende-se além da escala do gráfico. É importante notar que a escala usada pode variar de revisão para revisão.

O ponto central de cada linha horizontal representa o *odds ratio* (OR)(STERNE, 2000) de cada estudo, ou seja, o tamanho ou a mensuração do efeito. No caso de eventos adversos (morte, no exemplo), se o ponto central estiver à esquerda da linha central do gráfico, isto indica que o tratamento avaliado reduziu a probabilidade de morte. Se o ponto central estiver à direita da linha central, isto indica que o tratamento avaliado aumentou a probabilidade de morte. Pode existir, em outras revisões, variação quanto à representação gráfica do ponto estimado (por exemplo: risco relativo, diferença de risco).

O tamanho do ponto central indica o peso relativo de cada estudo no resultado final. Esse peso é baseado no número de participantes e no número de eventos. Grandes estudos têm maior peso. A qualidade dos estudos não contribui para o peso.

O diamante (losango) localizado na parte inferior do gráfico indica o resultado final da combinação dos estudos (metanálise)(CHALMERS, 1993b). O ponto central representa o OR da metanálise e sua largura representa o intervalo de confiança. O padrão internacional de apresentação dos resultados, baseado na Biblioteca Cochrane, é o *Odds Ratio* de Peto (um modelo de efeito fixo). Se o diamante estiver à esquerda na linha

vertical, o resultado é estatisticamente significativo; se ele tocar ou cruzar a linha vertical para o lado direito, não há diferença estatística na metanálise. O resultado combinado dos estudos é chamado 'Subtotal' ou 'Total', porque o gráfico representa apenas um subgrupo de um dos desfechos clínicos do estudo. Na parte inferior do gráfico, o valor de z é um teste estatístico da significância do efeito global, isto é, uma medida matemática equivalente à localização e à largura do diamante no gráfico. O valor de qui-quadrado é um teste estatístico de homogeneidade do tamanho do efeito entre os estudos, isto é, uma medida de consistência do resultado entre os estudos individuais.

COLABORAÇÃO COCHRANE

A Colaboração Cochrane é uma organização internacional cujos objetivos são preparar, manter e assegurar o acesso a revisões sistemáticas sobre efeitos de intervenções na área de saúde (CHALMERS, 1993a). Ela desenvolveu-se em resposta ao pedido de Archie Cochrane (1909-1988) por revisões sistemáticas, periodicamente atualizadas, de todos os ensaios clínicos aleatórios relevantes sobre intervenções em saúde (COCHRANE, 1989). Archie Cochrane foi um médico e pesquisador britânico que muito contribuiu para o desenvolvimento da epidemiologia como ciência (COCHRANE, 1969; COCHRANE, 1971). Suas sugestões para que o método usado para preparar e manter revisões sistemáticas de ensaios clínicos aleatórios sobre gravidez e parto fosse aplicado amplamente (COCHRANE, 1989) foram assumidas pelo Programa de Desenvolvimento e Pesquisa (*Research and Development Programme*) do Reino Unido. Esse programa foi iniciado para dar apoio ao Serviço Nacional de Saúde daquele país (*United Kingdom's National Health Service*).

Desta iniciativa nasceu, em outubro 1992, o Centro Cochrane Britânico, uma organização que visa a colaboração entre instituições do Reino Unido e de outros países para facilitar a execução de revisões sistemáticas de ensaios clínicos aleatórios na área de saúde (CHALMERS, 1992; CHALMERS, 1993a).

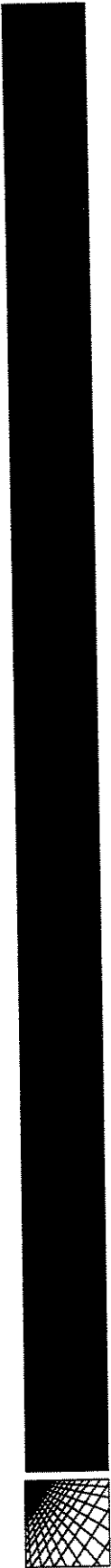
Com a criação do Centro Cochrane Britânico, em outubro de 1992, diversas pessoas envolvidas manifestaram-se a favor da criação de uma colaboração internacional. Essa manifestação foi discutida em uma reunião organizada seis meses mais tarde pela *New York Academy of Sciences* (CHALMERS, 1993b). Em outubro de 1993 - naquele que seria o primeiro de uma série de colóquios anuais - 77 pesquisadores de nove países fundaram a Colaboração Cochrane.

As metas da Colaboração Cochrane são: produzir revisões sistemáticas de alta qualidade nas diversas áreas do cuidado em saúde; disseminar revisões sistemáticas, bem como maximizar seu acesso a uma ampla gama de profissionais envolvidos no cuidado em saúde; manter a eficiência e a transparência da organização; obter sustentabilidade financeira para viabilizar os trabalhos da colaboração.

A organização da Colaboração Cochrane está baseada em dez princípios:

- Na colaboração entre os membros;
- No entusiasmo mútuo;
- No compromisso com a relevância;
- Na atualização periódica;
- Na prevenção de duplicação de esforços;
- Na minimização de erros sistemáticos;
- Na facilitação do acesso;
- No aprimoramento contínuo da qualidade;
- Na continuidade do processo;
- Na ampla participação dos seus membros.

Esta presente dissertação foi submetida e aceita pela colaboração Cochrane e possui a orientação da metodologia preconizada pela instituição. O processo de publicação na colaboração Cochrane segue uma seqüência iniciando com a proposta e registro do título. Um projeto é então formulado e submetido à revisão editorial e publicado para apreciação e crítica pública. A revisão realizada seguindo o projeto aceito é novamente submetido à revisão editorial, tendo sua publicação assegurada na *Cochrane Database of Systematic Reviews*.



4. MÉTODO

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Revisão sistemática da literatura com metanálise.

4.2. CRITÉRIO DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS

4.2.1. Tipos de estudos: Estudos randomizados controlados (ERC) com desenho paralelo que compare o uso de FEC versus placebo ou observação, previamente à instalação de neutropenia.

4.2.2. Pacientes: Indivíduos de 0 a 18 anos com LLA em quimioterapia

4.2.3. Intervenção: O uso de FEC versus placebo ou observação imediatamente após ou durante quimioterapia para LLA em indivíduos de 0 a 18 anos.

4.3. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO: ESTUDOS EM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO) NA LLA PEDIÁTRICA

4.4. RESULTADOS PROCURADOS

4.4.1. Desfecho clínico primário:

Número de episódios de neutropenia febril.

4.4.2. Desfechos clínicos secundários:

Tempo de neutropenia.

Duração de hospitalização.

Número de episódios de infecções.

Incidência de atrasos no tratamento.

Tempo de uso de antibioticoterapia endovenosa.

Efeitos colaterais (síndrome “*Flu-like*”, dor óssea, reação alérgica).

Mortalidade.

4.5. ESTRATÉGIA DE PROCURA DE ESTUDOS

4.5.1. Pesquisa em bases de dados computadorizadas (Quadro 1): Foram realizadas pesquisas extensas nas bases de dados computadorizadas listadas no quadro 2.

Quadro 2: Bases de dados computadorizadas pesquisadas:

MEDLINE®
EMBASE®
LILACS®
CANCERLIT®
Biblioteca Cochrane®

A estratégia de pesquisa usada para o LILACS® foi previamente descrita (CASTRO, 1999) (Anexo 1). A estratégia de pesquisa usada no MEDLINE® e CANCERLIT® é o descrito por Dickersin (Anexo 2) (DICKERSIN, 1994). Para a pesquisa no EMBASE® usamos uma adaptação deste método (Anexo 3).

4.5.2. Referências dos artigos relevantes

Todas as referências de artigos relevantes foram verificadas. Todos os artigos adicionais que poderiam ser de potencial interesse foram retidos para análise posterior.

4.5.3. Pesquisa em resumos de congressos científicos relevantes

Anais dos congressos da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e da *American Society of Hematology* (ASH) foram pesquisadas manualmente dos anos de 1985 a 2001.

4.6. SELEÇÃO DE ESTUDOS

Dois revisores (ECS, ADS) selecionaram os estudos independentemente. As discordâncias foram resolvidas em uma reunião de consenso.

4.7. AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Cada pesquisador selecionou os estudos conforme os critérios de inclusão. Detalhes sobre as principais características metodológicas empiricamente ligadas a vieses (EGGER, 2001) foram extraídos. Atenção especial foi dado à geração e ocultamento (*allocation concealment*) da sequência de randomização, ao processo de mascaramento, se foi feita uma análise por intenção de tratamento (*intention-to-treat analysis*), ao uso de placebo e à fonte de financiamento.

4.8. EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois pesquisadores (ECS, OAC) extraíram os dados dos artigos selecionados usando um formulário de extração de dados pré-testado (Anexo 4). O nome do primeiro autor e o ano de publicação foram usados para identificar os estudos. Todos os dados foram extraídos diretamente do texto ou, quando possível, calculados de acordo com as informações disponíveis.

Os seguintes critérios de qualidade têm sido associados a vieses (EGGER, 2001) e todos eles foram extraídos: método de randomização, dados relacionados a ocultação da randomização, mascaramento dos pacientes e dos cuidadores ou mascaramento dos avaliadores de resultados, descrição das desistências e perdas de sujeitos, detalhes sobre a análise por intenção de tratamento, análise do poder estatístico do estudo e fonte de financiamento.

Buscamos os desfechos clínicos selecionados (Quadro 3) e dados adicionais (Quadro 4). Estes dados foram usados para análise de subgrupo e de sensibilidade.

Quadro 3: Desfechos clínicos procurados

Número de episódios de neutropenia febril
Duração da hospitalização
Tempo da neutropenia
Número de infecções
Incidência e duração dos atrasos no tratamento
Tempo de uso de antibiótico endovenoso
Efeitos adversos (síndrome <i>flu-like</i> , dor óssea, reação alérgica)
Mortalidade global

Quadro 4: Dados adicionais

Critério diagnóstico de neutropenia
Uso de FEC no primeiro ciclo de quimioterapia.
FEC usado e dosagem.
FEC concomitante ou no intervalo de quimioterapia.
Número de pacientes incluídos, excluídos e analisados.
Duração do estudo.

4.9. ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

De acordo com os critérios de qualidade e subgrupos clínicos, realizamos análises de sensibilidade com o objetivo de testar a estabilidade de nossos achados. Em particular, avaliamos a influência do tipo e dose de FEC usado nos resultados dos estudos.

A metanálise foi realizada usando o software *Review Manager 4.1 (Cochrane Collaboration Software)*.

Os dados de eventos dicotômicos foram comparados e são expressos como *Odds Ratio* de Peto (OR) (YUSUF, 1985), usando um intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Quando os resultados globais foram significantes, a redução do risco absoluto (RRA) foi calculado e o número necessário para tratamento (NNT) para produzir ou prevenir um dos desfechos, foi calculado usando o inverso da redução do risco absoluto (RRA) (MCQUAY, 1997).

Quando o número de eventos não se apresentava disponível, os dados foram extraídos de acordo com o método descrito por Parmar (PARMAR, 1998). Este método permite calcular o OR indiretamente por diferentes parâmetros usando cálculos indiretos de variância e o número de eventos observados menos o de esperados.

Para dados contínuos, calculamos a diferença ponderada das médias (DPM).

Foi realizado um teste estatístico formal para heterogeneidade usando qui-quadrado (χ^2) (DERSIMONIAN, 1986). O nível estatístico de heterogeneidade (p do χ^2) foi estabelecido em 0,10. Toda heterogeneidade detectada foi qualificada e foi feito um esforço na tentativa de explicá-los.

A possibilidade de vieses de publicação e heterogeneidade foi avaliada pelo método de *funnel plot* (EGGER, 1997).



5. RESULTADOS

5.1. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

No total, 5463 referências foram examinadas. Quatorze estudos foram selecionados para análise e os artigos foram lidos na íntegra. Destes, seis (KANTARJIAN, 1993; OHNO, 1993; CHEN, 1998; LAVER, 1998; SAARINEN-PIHKALA, 2000; LITTLE, 2002) foram excluídos por várias razões (quadro 5). Dentre os oito estudos que preencheram os critérios de inclusão, dois se tratavam de publicação antecipada e duplicada no formato de resumo (MEMPEL, 1993; LAVER, 1996). Seis estudos (CALDERWOOD, 1994; DIBENEDETTO, 1995; WELTE, 1996; PUI, 1997; CLARKE, 1999; MICHEL, 2000) originais sobre o papel dos FEC como profilaxia da neutropenia febril na LLA que incluíram um total de 332 pacientes foram submetidos à análise final.

Cinco artigos descreveram os efeitos do FEC-G (DIBENEDETTO, 1995; WELTE, 1996; PUI, 1997; CLARKE, 1999; MICHEL, 2000) e um estudo os do FEC-GM (CALDERWOOD, 1994). Um dos estudos (CLARKE, 1999) é com desenho tipo cruzado, com análise global de vários resultados. O desfecho clínico do atraso da quimioterapia foi analisado com dados de apenas um ciclo e assim pôde ser utilizado na análise desta revisão sistemática.

Dois estudos definiram neutropenia como contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $< 1000/\text{mm}^3$ (CLARKE, 1999; MICHEL, 2000), quatro incluíram doentes com CAN $< 500/\text{mm}^3$ (CALDERWOOD, 1994; DIBENEDETTO, 1995; WELTE, 1996; PUI, 1997), e dentre esses um analisou crianças com CAN $< 200/\text{mm}^3$ (DIBENEDETTO, 1995). Todos os artigos usaram pacientes com idade entre 0 a 18 anos. Cinco estudos incluíram somente pacientes com diagnóstico de LLA (CALDERWOOD, 1994; DIBENEDETTO, 1995; WELTE, 1996; PUI, 1997; MICHEL, 2000) e um (CLARKE, 1999) incluiu também pacientes com diagnóstico de linfoma não Hodgkin de células T avançado, que foram submetidos a um protocolo de quimioterapia semelhante ao da LLA. Cinco estudos (CALDERWOOD, 1994; WELTE, 1996; PUI, 1997; CLARKE, 1999; MICHEL, 2000) avaliaram o uso dos FEC logo após o primeiro ciclo de quimioterapia, sendo que somente um estudo (DIBENEDETTO, 1995) estudou uso de FEC após algum episódio de neutropenia febril.

Três estudos (DIBENEDETTO, 1995; PUI, 1997; CLARKE, 1999) analisaram resultados após um ciclo de quimioterapia. Calderwood e colaboradores (CALDERWOOD, 1994) avaliaram dados de dois ciclos de tratamento, enquanto que Michel e colaboradores (MICHEL, 2000) estudaram os efeitos do FEC-G durante seis ciclos. Somente um estudo (WELTE, 1996) avaliou dados após nove ciclos de tratamento.

Quadro 5: Estudos excluídos e motivos de exclusão.

Estudo	Motivo de exclusão
Laver 1998	Não houve dados extraíveis e incluiu pacientes até 22 anos.
Chen 1998	Estudo não randomizado.
Kartarjian 1993	Estudo em pacientes adultos.
Little 2002	Estudo com desenho cruzado e análise global dos resultados.
Ohno 1993	Estudo engloba crianças e adultos, mas sem separação na análise dos resultados.
Saارينen-Pihkala 2000	Estudo não randomizado. Uso de FEC após CAN < 500/mm ³ (tratamento de neutropenia).

5.2. QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Dois dos estudos (CALDERWOOD, 1994; WELTE, 1996) incluídos descreveram método de randomização adequado. Somente um estudo descreveu sistema de alocação adequada (CALDERWOOD, 1994). No quadro 6 estão apresentados detalhes dos estudos incluídos.

Quatro estudos (DIBENEDETTO, 1995; WELTE, 1996; CLARKE, 1999; MICHEL, 2000) usaram como grupo controle a observação; dois estudos usaram placebo (PUI, 1997; CALDERWOOD, 1994), sendo também ambos mascarados.

Nos seis estudos existiu variação na dose usada de FEC. Três estudos usaram FEC-G na dose de 5µg/kg/dia (WELTE, 1996; CLARKE, 1999; MICHEL, 2000), dois estudos usaram FEC-G na dose de 10µg/kg/dia (DIBENEDETTO, 1995; PUI, 1997) e um usou FEC-GM na dose de 5.5µg/kg/dia (CALDERWOOD, 1994).

O tamanho da amostra foi planejado em dois estudos (WELTE, 1996; PUI, 1997), mas o número planejado não foi alcançado em um estudo (WELTE, 1996). A análise por intenção de tratamento foi realizada em duas publicações (WELTE, 1996; CLARKE, 1999); e um estudo foi referido como multicêntrico (WELTE, 1996).

Quadro 6: Características dos estudos incluídos. *AIT: análise por intenção de tratamento; **Pla: placebo.

Autor	Ano	Mascaramento	Perdas	Randomização adequada	Ocultamento	Erro α	Erro β	AIT*	Pla**	Financiamento
Calderwood	1994	sim	sim	sim	sim	não	não	não	sim	Ind. Farm.
Dibenedetto	1995	não	não	não claro	não claro	não	não	não	não	Acadêmico
Welte	1996	não	não	sim	não claro	sim	sim	sim	não	Ind. Farm.
Pui	1997	sim	sim	não claro	não claro	sim	sim	não	sim	Acadêmico
Clarke	1999	não	sim	não claro	não claro	não	não	sim	não	Ind. Farm.
Michel	2000	não	não	não	não	não	não	não	não	Acadêmico

5.3. ANÁLISE DOS DADOS

Nossa análise incluiu seis estudos (CALDERWOOD, 1994; DIBENEDETTO, 1995; WELTE, 1996; PUI, 1997; CLARKE, 1999; MICHEL, 2000) com um total de trezentos e trinta e dois pacientes (332). Cento e sessenta e uma crianças (161) com LLA foram aleatorizadas para o grupo que usou FEC e cento e setenta e uma (171) para o grupo controle (placebo ou observação). Cada artigo permitiu a extração parcial dos resultados. Nenhum artigo contemplou todos os desfechos clínicos procurados (tabela 2).

Tabela 2: Desfechos clínicos de cada estudo extraídos para a metanálise.

Estudo	Desfecho clínico
Calderwood 1994	Duração da neutropenia; duração da hospitalização; atraso da quimioterapia; incidência de infecções.
Dibenedetto 1995	Duração da neutropenia; duração da hospitalização; atraso da quimioterapia; incidência de infecções.
Welte 1996	Episódios de neutropenia febril; atraso da quimioterapia; incidência de infecções.
Pui 1997	Episódios de neutropenia febril; incidência de infecções.
Clarke 1999	Atraso da quimioterapia.
Michel 2000	Duração da neutropenia; duração da hospitalização; incidência de infecções.

5.3.1. Episódios de neutropenia febril

Dados sobre episódios de neutropenia febril puderam ser extraídos de dois estudos (WELTE, 1996; PUI, 1997) com cento e oitenta e dois pacientes (182) (gráfico 1). Ocorreram 45 episódios de infecção entre os 90 pacientes randomizados para o grupo de FEC e 58 episódios para os 92 pacientes do grupo controle. A metanálise mostrou uma tendência a beneficiar o uso de FEC, mas não atingiu o nível de significância de 5% [OR=0,57; IC 95% 0,31 a 1,05; p=0,07]. Não foi detectada heterogeneidade na análise [$\chi^2=0,64$; graus de liberdade (gl):1; p=0,42].

Comparação 01: Episódios de neutropenia febril
Desfecho: Número de episódios de neutropenia febril

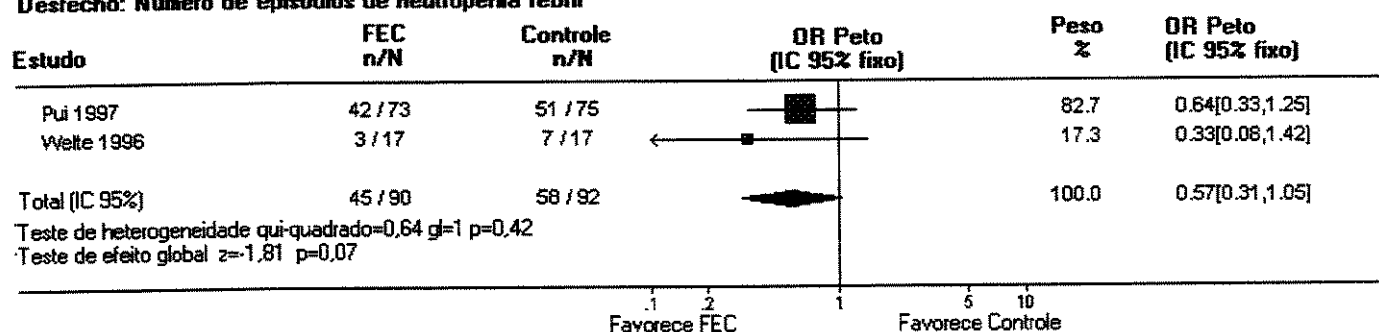


Gráfico 1: Metanálise de número de episódios de neutropenia febril

5.3.2. Duração da neutropenia

Pudemos extrair dados relativos ao tempo para recuperação da contagem absoluta de neutrófilos de três estudos (CALDERWOOD, 1994; DIBENEDETTO, 1995; MICHEL, 2000), com um total de cento e trinta e quatro pacientes (134)(gráfico 2). Um efeito significativo para o uso de FEC foi detectado [DPM= -3,44; IC 95%: -4,76 a -2,12; $p<0,00001$] com uma pequena heterogeneidade estatística [$\chi^2=5,22$; $gl=2$; $p=0,073$]. A heterogeneidade foi causada pela maior magnitude do efeito para FEC detectado no estudo de Michel e colaboradores (MICHEL, 2000).

Comparação 02: Tempo de neutropenia
Desfecho: Tempo de neutropenia

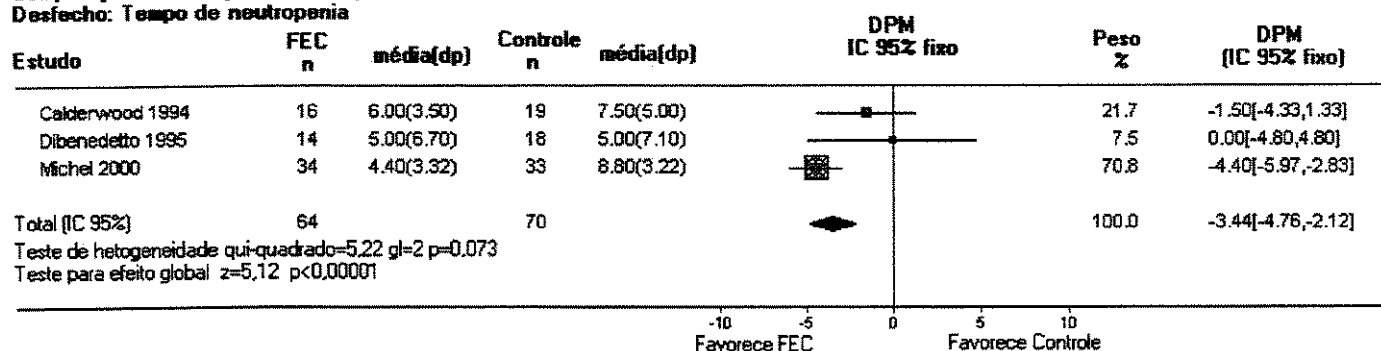


Gráfico 2: Metanálise da duração da neutropenia

5.3.3. Duração da hospitalização

De três estudos (CALDERWOOD, 1994; DIBENEDETTO, 1995; MICHEL, 2000) que incluíram cento e trinta e quatro pacientes (134) (gráfico 3), pudemos coletar os dados da duração de hospitalização. A análise desses estudos mostrou um benefício favorecendo o uso de FEC [DPM= -1,58; IC 95%: -3 a -0,15; p=0,03]. Não foi detectada heterogeneidade entre os estudos [$\chi^2 = 0,72$; gl: 2; p=0,7].

Comparação 03: Duração de hospitalização
Desfecho: Tempo de hospitalização em dias

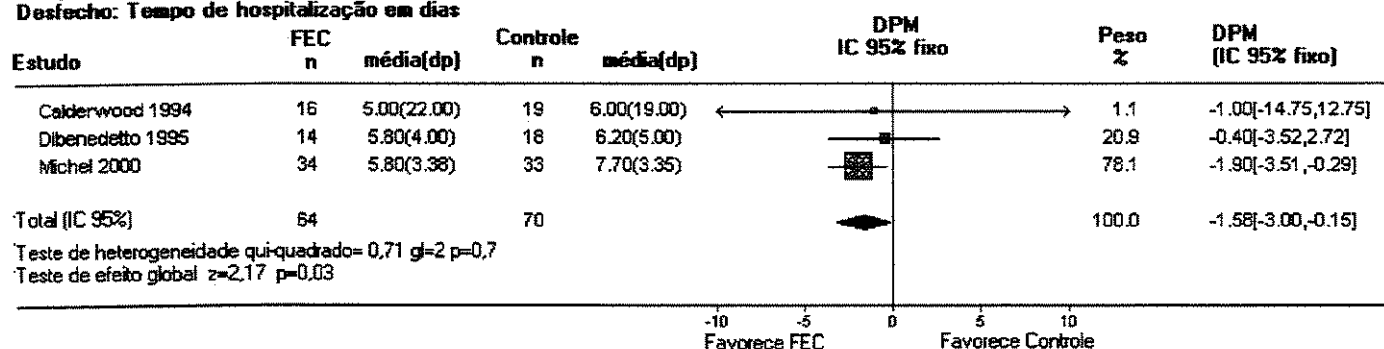


Gráfico 3: Metanálise do tempo da hospitalização

5.3.4. Atraso da quimioterapia

Quatro estudos (CALDERWOOD, 1994; DIBENEDETTO, 1995; WELTE, 1996; CLARKE, 1999) possibilitaram a extração de dados para este desfecho clínico, com um total de cento e dezoito pacientes (118). Ocorreram 30 atrasos entre os 56 pacientes que usaram FEC e 46 atrasos nos 62 pacientes controles. A metanálise mostra um efeito benéfico do uso de FEC [OR= 0,4; IC 95%: 0,18 a 0,89; p=0,03]. Não foi detectada heterogeneidade na análise dos dados [$\chi^2=1,8$; gl: 3; p=0,61] (gráfico 4a).

A redução do risco absoluto (RRA) foi calculada (gráfico 4b), sendo RRA=-0,19 ou 19%. Sendo o número necessário para tratamento (NNT) para prevenir atrasos na quimioterapia o inverso do seu RRA, temos que o NNT=5.

Comparação 04: Atraso na quimioterapia
Desfecho: Número de atrasos na quimioterapia

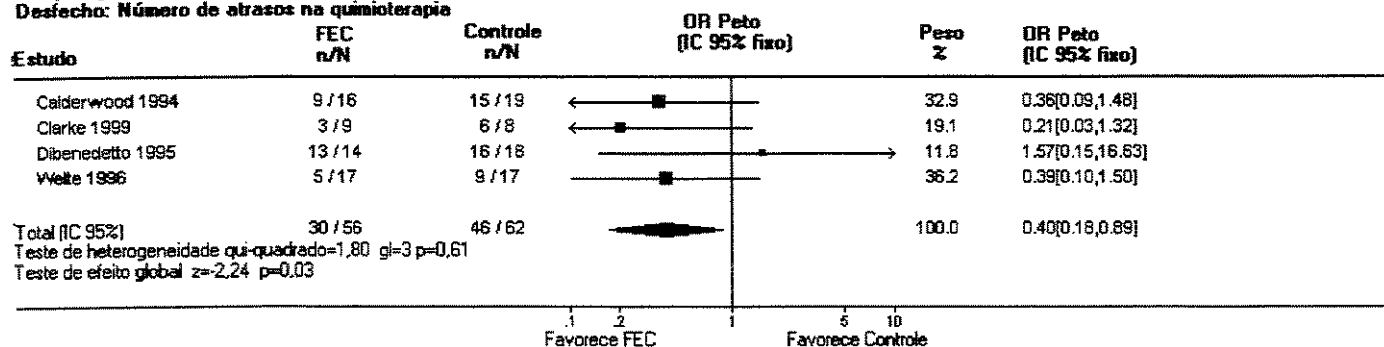


Gráfico 4a: Metanálise do atraso de quimioterapia

Comparação 04: Atraso na quimioterapia
Desfecho: Número de atrasos na quimioterapia

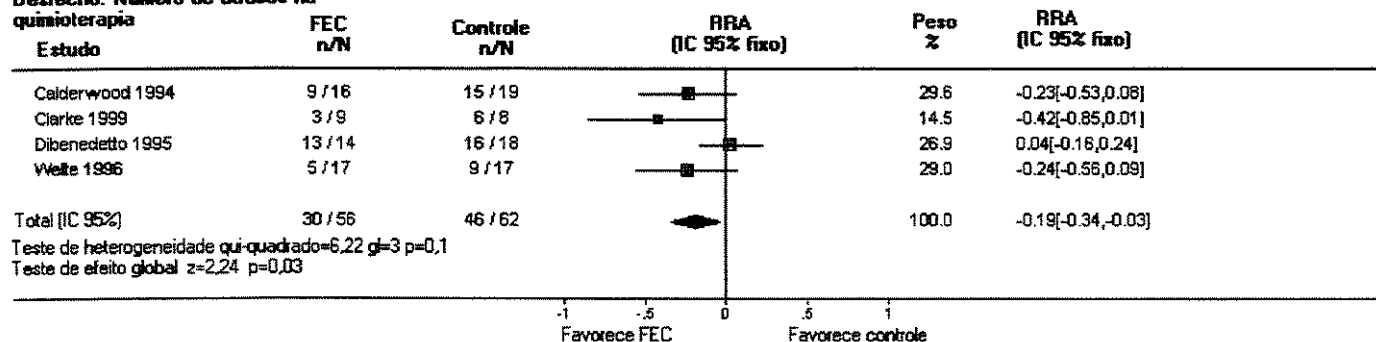


Gráfico 4b: Redução do risco absoluto para atraso na quimioterapia

5.3.5. Incidência de infecções

Conseguimos extrair este resultado de cinco estudos (CALDERWOOD, 1994; DIBENEDETTO, 1995; WELTE, 1996; PUI, 1997; MICHEL, 2000), com um total de trezentos e dez pacientes. Houve 29 episódios de infecção entre os 148 pacientes que usaram FEC e 51 episódios entre os 162 pacientes do grupo controle. A metanálise mostra um efeito benéfico do uso de FEC na incidência de infecções [OR= 0,46; IC 95%: 0,26 a 0,82; p=0,009]. Não foi detectada heterogeneidade na análise desses dados [$\chi^2=2,9$; gl: 4; p=0,57] (gráfico 5a).

A redução do risco absoluto (RRA) foi calculada (gráfico 5b), sendo RRA=-0,12 ou 12%. Sendo o número necessário para tratamento (NNT) para prevenir episódios de infecções o inverso do seu RRA, temos que o NNT=8.

Comparação 05: Episódios de infecção
Desfecho: Número de episódios de infecção

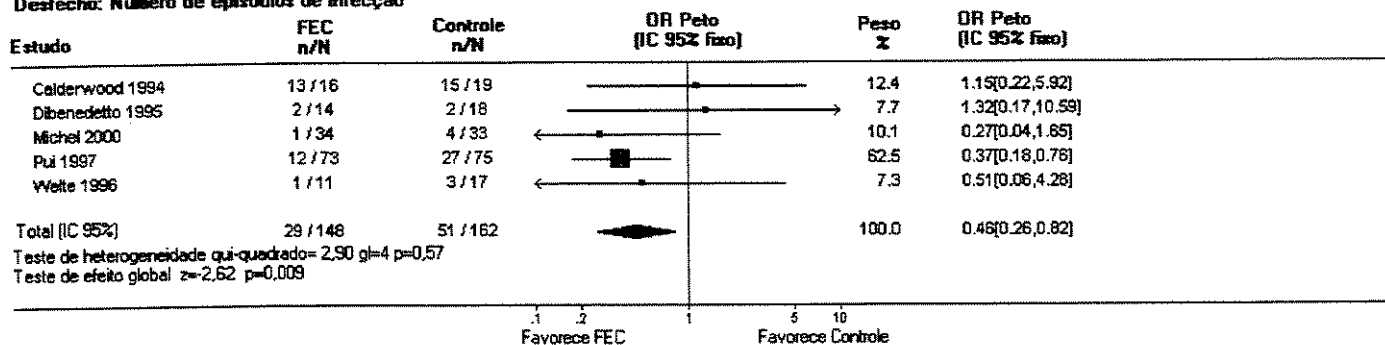


Gráfico 5a: Metanálise dos episódios de infecção

Comparação 05: Episódios de infecções
Desfecho: Número de episódios de infecções

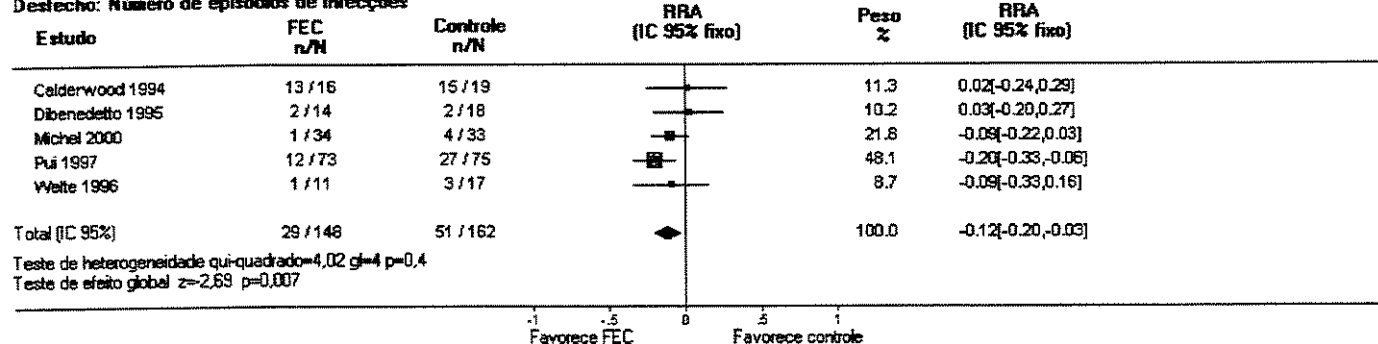


Gráfico 5b: Redução do risco absoluto (RRA) para episódios de infecção.

5.4. OUTROS RESULTADOS

5.4.1. Mortalidade global

Este dado foi obtido em dois estudos (CALDERWOOD, 1994; MICHEL, 2000), com número de eventos reduzido, por isso, não foi possível sua metanálise. Michel e colaboradores (MICHEL, 2000) descrevem que no grupo de tratamento com 34 sujeitos ocorreram 2 óbitos, enquanto que no grupo controle de 33 sujeitos, não foi registrado óbito durante o período de seguimento. Calderwood e colaboradores (CALDERWOOD, 1994) referem que não ocorreu nenhuma morte durante seu seguimento.

5.4.2. Efeitos colaterais

Três artigos (CALDERWOOD, 1994; DIBENEDETTO, 1995; WELTE, 1996) descrevem efeitos colaterais leves na população estudada. Porém, pela falta de uniformidade entre os relatos, foi optado em não se realizar a metanálise desses resultados. Welte e colaboradores (WELTE, 1996) relataram ocorrência de exantema, dor lombar e reação no local da injeção, com onze eventos no grupo que usou FEC contra cinco no grupo controle. Apenas um desses episódios foi associado ao FEC. Dibenedetto e colaboradores (DIBENEDETTO, 1995) descrevem apenas dois casos de dor óssea leve no grupo de FEC, que não necessitou suspensão da medicação. Calderwood e colaboradores (CALDERWOOD, 1994) relatam que 15% dos pacientes estudados apresentaram algum sintoma entre os seguintes: vermelhidão ou edema no local da injeção, febre ou dor muscular.

5.4.3. Duração da antibioticoterapia endovenosa

Quatro estudos (CALDERWOOD, 1994; WELTE, 1996; PUI, 1997; MICHEL, 2000) descrevem este resultado. Dois (WELTE, 1996; PUI, 1997) relatam os dados em valores de mediana, não fornecendo elementos suficientes para realização da metanálise.



6. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática representa a totalidade da evidência sobre o uso de fatores estimulantes de colônias na prevenção da neutropenia febril induzida por quimioterapia em pacientes pediátricos com LLA.

Após exaustiva pesquisa bibliográfica em busca dos estudos randomizados existentes, encontramos pequeno número de ensaios clínicos randomizados em crianças e com qualidade metodológica insatisfatória na maioria das vezes. É notório que a partir de 2000 não foram identificados novas publicações avaliando o efeito dos FEC em crianças com LLA, apesar de não haver consenso quanto ao real efeito dos FEC na literatura.

Uma pesquisa realizada em 1998 entre os membros do *Pediatric Oncology Group* encontrou contradições entre as diretrizes e a prática clínica sobre o uso dos FEC na oncologia pediátrica (PARSONS, 2000). Na ausência de dados definitivos, os especialistas têm adotado condutas terapêuticas, baseados no que eles sentem como mais confortável. Uma vez que esta estabelecida esta postura, a sua modificação para absorver novos conhecimentos se torna um desafio.

Em 1997, a *US Food and Drug Administration Modernization Act* mostrou a necessidade de estudos específicos para população pediátrica sobre drogas que pudessem beneficiar a sua saúde. Com o desenvolvimento de novos agentes, os efeitos deveriam ser analisados através de ensaios clínicos randomizados bem planejados e com poder de avaliação adequada. Na falta destes, as recomendações baseadas em evidência têm incorporado modelos preditivos provenientes de estudos em adultos (SCHAISON, 1998; OZER, 2000). Com isso, a opinião pessoal de cada profissional tem influenciado para o uso rotineiro dos FEC. É importante enfatizar que a despeito do seu uso freqüente com a intenção de prevenir neutropenia febril, ainda não existe justificativa para isso. A realização de novos ensaios clínicos controlados na população pediátrica ainda se faz necessária.

Entre os aspectos ligados a vieses encontrados nos estudos incluídos, alguns merecem discussão cuidadosa:

A falta de consenso quanto à dose de FEC ideal é observada em cinco estudos que utilizaram o FEC-G. Três estudos usaram uma dose de 5µg/kg/dia (WELTE, 1996; CLARKE, 1999; MICHEL, 2000), enquanto outros dois (DIBENEDETTO, 1995; PUI, 1997) utilizaram o dobro da dose. Tentamos realizar a análise de subgrupo com as doses de

5 e 10µg/kg/dia, porém, pelo pequeno número de estudos incluídos, esta análise ficou impossibilitada. Na presente metanálise, os trabalhos que mostraram maior magnitude de resultados foram os que utilizaram a menor dose, de 5 µg/kg/dia. Há necessidade de novos estudos para determinar a dose ideal.

Outro aspecto observado entre os estudos incluídos foi à curta duração da maioria deles. Somente um estudo utilizou FEC-G por nove ciclos de quimioterapia (WELTE, 1996). Michel e colaboradores (MICHEL, 2000) estudaram os efeitos do FEC-G durante seis ciclos, enquanto Calderwood e colaboradores (CALDERWOOD, 1994) avaliaram dados de dois ciclos de tratamento. Três estudos (DIBENEDETTO, 1995; PUI, 1997; CLARKE, 1999) analisaram resultados após um ciclo de quimioterapia. A curta duração da maioria dos estudos reduz o poder desta revisão sistemática. Não foi possível identificar a razão para a curta duração dos estudos. Em estudos futuros, seria importante determinar os efeitos do FEC durante maior tempo, já que o tratamento da LLA pode provocar redução da reserva medular gradualmente e um possível efeito benéfico do FEC poderia ser anulado ou mesmo ampliado com a redução desta reserva. Além disso, não se consegue avaliar a segurança do uso de FEC a longo prazo, isto é, se o seu uso poderia influenciar ou não nas taxas de remissão e recaída da LLA. Esta suspeita baseia-se no achado dos receptores para FEC-G e FEC-GM, além de e outras citocinas conhecidas (por exemplo, IL-3) em linfoblastos leucêmicos (INUKAI, 1998).

O financiamento da indústria farmacêutica em três estudos (CALDERWOOD, 1994; WELTE, 1996; CLARKE, 1999) apareceu como um fator de possível viés que não pode ser subestimado. Muitos países e instituições dependem do financiamento proveniente da indústria farmacêutica para realizar pesquisas. Esta dependência econômica e o poder em financiar pesquisas podem levar a tendenciosidades nos resultados apresentados. É um fator que sempre que for possível, deve ser evitado.

Os aspectos discutidos acima tornam os resultados obtidos neste trabalho ainda questionáveis.

Esta metanálise mostra que houve uma tendência para benefício do uso dos FEC em se reduzir episódios de neutropenia febril, sem atingir o nível de significância. A análise foi feita com apenas dois estudos (WELTE, 1996; PUI, 1997) e se um terceiro

estudo pudesse ser incluído, um efeito claro para o uso dos FEC para este desfecho clínico poderia ser estabelecido. Porém, a maioria dos estudos incluídos na revisão (CALDERWOOD, 1994; DIBENEDETTO, 1995; CLARKE, 1999; MICHEL, 2000), não mediu este desfecho clínico, apesar de na teoria, o FEC ser usado exatamente com o propósito de evitar neutropenia febril.

O uso de FEC sugere o benefício significativo em reduzir a duração da neutropenia, porém foi detectada pequena heterogeneidade entre os estudos, devido à magnitude dos resultados apresentados por Michel e colaboradores (MICHEL, 2000). Na metanálise, apesar do efeito significativo em favorecer o grupo que usou FEC, não é possível estabelecer o real benefício porque a heterogeneidade detectada sugere que as populações dos estudos incluídos sejam diferentes.

A duração da hospitalização foi estatisticamente menor no grupo que utilizou o FEC, com redução média de um dia de internação. Este resultado necessita de análise econômica que varia entre países e instituições diferentes (ELTING, 2002). A frequência de hospitalização, seja para quimioterapia ou para tratamento das complicações, é muito elevada e prolongada durante o tratamento da LLA (BASH, 1994; AQUINO, 1997; WELTE, 1996), o que piora em muito a qualidade de vida das crianças e de seus familiares (AQUINO, 1997a; AQUINO, 1997b). A redução de apenas um dia na internação poderá não ter significado na redução de custo global do tratamento.

Esta revisão sistemática também constatou que o uso de FEC reduziu a ocorrência de atrasos na quimioterapia em 19%. Os esquemas que se baseiam em poliquimioterapia procuram aumentar a intensidade das doses (MICHEL, 2000) e cada atraso na administração resulta em diminuição total da terapia. Estas reduções parecem comprometer os resultados a longo prazo (PUI, 2001).

A metanálise mostra que o uso de FEC reduz significativamente a incidência de infecções em 12%. O paciente neutropênico é sujeito a infecções que colocam em risco sua vida (PIZZO, 1991; CHANOCK, 1996; ALEXANDER, 1999). A redução destes episódios infecciosos pode resultar em redução da mortalidade global da doença. Além disso, cada

infecção nesta população implica em hospitalização e custo com antibioticoterapia de amplo espectro.

A mortalidade não pôde ser analisada em metanálise, mas a descrição dos resultados não mostra diferença da mortalidade global durante o período de seguimento. Com um tempo mais longo talvez se consiga uma maior diferenciação da influência do uso dos FEC nas taxas de remissão, recaída e mortalidade.

Efeitos adversos decorrentes do uso de FEC ocorrem com maior frequência e gravidade nos adultos (BIESMA, 1990; MAHER, 1994; RIIKONEN, 1994; MAYORDOMO, 1995; VELLENGA, 1996; ARNBERG, 1998; RAVAUD, 1998; GARCIA-CARBONERO, 2001). Na população pediátrica isto não parece ser um dado importante na administração de FEC. Os relatos nos estudos randomizados foram descritos de maneira sucinta, não se evidenciando preocupação com a ocorrência de efeitos adversos para o uso de FEC em crianças. Porém, a maioria dos estudos usou FEC em um ou dois ciclos de tratamento. O uso dos FEC em maior número de ciclos talvez pudesse determinar se ele é realmente isento de efeitos colaterais graves.

Os estudos randomizados controlados com FEC-GM como terapia de suporte em neoplasias malignas da infância para a profilaxia primária da neutropenia febril geralmente têm resultado em reduzir a gravidade da neutropenia (CALDERWOOD, 1994; RIIKONEN, 1994; WEXLER, 1996) mas os benefícios clínicos não têm sido consistentemente positivos como os observados em alguns trabalhos com o uso de FEC-G (LIESCHKE, 1992; BURDACH, 1995; LIFTON, 1996; ARMITAGE, 1998). Nesta revisão sistemática, somente um estudo randomizado usou FEC-GM (CALDERWOOD, 1994) e a avaliação comparativa entre o uso do FEC-G e FEC-GM não pôde ser realizada.

Várias questões relacionadas com o uso de FEC ainda não foram respondidas na sua totalidade. Em decorrência disso, ainda existe a necessidade de se justificar o gasto financeiro ao se preconizar o uso rotineiro dos FEC nesses pacientes. Em países em desenvolvimento, onde muitas vezes o custo da medicação supera os gastos com a internação, este dado tem inquestionável impacto aos serviços de saúde e aos doentes

(ELTING, 2002; BENNETT, 2000). A análise de custo em diferentes países, com distintos padrões econômicos, seria da maior relevância.

Uma futura metanálise com dados brutos, chamada de metanálise de dados individuais, dos estudos selecionados e mesmo de alguns estudos excluídos, poderia ajudar a responder às perguntas remanescentes. A presente revisão sistemática mostrou, entretanto, a necessidade da realização de novos estudos randomizados, controlados de longa duração e com a dose teoricamente ideal de FEC-G. Outros estudos também são necessários para avaliar melhor os efeitos do FEC-GM, na prevenção da neutropenia febril em crianças em quimioterapia com LLA.

Estes resultados foram baseados em estudos aleatórios de curta duração e sem consenso quanto à dose de FEC. A definição da dose terapêutica dos FEC em crianças ainda é necessária. Estudos futuros com maior duração e com a dose adequada de FEC deverão ser realizados para se determinar seu real papel na prevenção da neutropenia febril na LLA pediátrica.

Esta revisão sistemática será atualizada num intervalo mínimo de um ano, ou antes, se algum estudo relevante chegar ao conhecimento dos revisores.



7. CONCLUSÃO

O uso de fatores estimuladores de colônia não reduz significativamente a incidência de neutropenia febril na LLA pediátrica. Porém, o seu emprego diminui o tempo de hospitalização, a incidência nos atrasos de quimioterapia e os episódios de infecção.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, S.W.; PIZZO, P.A.- Current considerations in the management of fever and neutropenia. **Curr Clin Top Infect Dis**, 19:160-180., 1999..

AQUINO, V.M.; BUCHANAN, G.R.; TKACZEWSKI, I.; et al.- Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. **Med Pediatr Oncol**, 28: 191-195.,1997.

AQUINO, V.M.; TKACZEWSKI, I.; BUCHANAN, G.R.- Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. **Clin Infect Dis**, 25: 74-78., 1997.

ANTMAN, K.S.; GRIFFIN, J.D.; ELIAS, A.; et al.- Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression. **N Engl J Med**, 319: 593-598., 1988.

ARMITAGE, J.O.- Emerging applications of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. **Blood**, 92: 4491-4508., 1998.

ARNBERG, H.; LETOCHA, H.; NOU, F.; et al.- GM-CSF in chemotherapy-induced febrile neutropenia--a double-blind randomized study. **Anticancer Res**, 18: 1255-1260., 1998.

BASSAN, R.- Management of infections in patients with leukemia. Em: ES Henderson, editor. **Leukemia**. 7 ed. Philadelphia, PA: Saunders; p.300., 2002.

BASH, R.O.; KATZ, J.A.; CASH, J.V.; et al.- Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. **Cancer**, 74: 189-196., 1994.

BEECHER, H.K.- The powerful placebo. **JAMA**, 159: 1602-1606.,1955.

BENNETT, C.L.; STINSON, T.J.; LANE, D.; et al.- Cost analysis of filgrastim for the prevention of neutropenia in pediatric T-cell leukemia and advanced lymphoblastic lymphoma: a case for prospective economic analysis in cooperative group trials. **Med Pediatr Oncol**, 34: 92-96., 2000.

BIESMA, B., DE VRIES, E.G.; WILLEMSE, P.H.; et al.- Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related leukopenia and fever. **Eur J Cancer**, **26**: 932-936., 1990.

BUCHNER, T.- The role of hematopoietic growth factors in the treatment of cancer and leukemias. **Acta Haematol Pol**, **25**(2 Suppl 1): 71-83., 1994.

BURDACH, S.- The granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF): basic science and clinical application. **Klin Padiatr**, **203**: 302-310., 1991.

BURDACH, S.E.; MUSCHENICH, M.; JOSEPHS, W.; et al.- Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor for prevention of neutropenia and infections in children and adolescents with solid tumors. Results of a prospective randomized study. **Cancer**, **76**: 510-516., 1995.

BURGESS, A.W.; BEGLEY, C.G.; JOHNSON, G.R.; et al. - Purification and properties of bacterially synthesized human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. **Blood**, **69**: 43-51., 1987.

CALDERWOOD, S.; ROMEYER, F.; BLANCHETTE, V.; et al.- Concurrent RhGM-CSF does not offset myelosuppression from intensive chemotherapy: randomized placebo-controlled study in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Am J Hematol**, **47**: 27-32., 1994.

CANNISTRA, S.A.; GROSHEK, P.; GRIFFIN, J.D.- Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the cytotoxic effects of cytosine arabinoside in acute myeloblastic leukemia and in the myeloid blast crisis phase of chronic myeloid leukemia. **Leucemia**, **3**: 328-334., 1989.

CANNISTRA S.A.; DICARLO, J.; GROSHEK, P.; et al.- Simultaneous administration of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and cytosine arabinoside for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia. **Leukemia**, **5**: 230-238., 1991.

CASTRO, A.A.; CLARK, O.A.; ATALLAH, A.N.- Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature database (LILACS database): update. **Sao Paulo Med J**, 117: 138-139., 1999.

CASTRO, A.A.; SACONATO, H.; GUIDUGLI, F; et al.- **Curso de Revisão sistemática e Metanálise (Online)**. São Paulo: LED-DIS/UNIFESP; 2002. Disponível em URL: <http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise>.

CHALMERS, I., ENKIN, M.; KEIRSE, M.J.- Effective care during pregnancy and childbirth. **Oxford: Oxford University Press**, 113. 1989.

CHALMERS, I.; DICKERSIN, K.; CHALMERS, T.C.- Getting to grips with Archie Cochrane's agenda. **BMJ**, 305: 786-788., 1992.

CHALMERS, I.- The Cochrane collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. **Ann N Y Acad Sci**, 703: 156-163; discussion 163-165., 1993.

CHALMERS, I., ENKIN, M.; KEIRSE, M.J.- Preparing and updating systematic reviews of randomized controlled trials of health care. **Milbank Q**, 71: 411-437., 1993.

CHANOCK, S.J.; PIZZO, P.A.- Fever in the neutropenic host. **Infect Dis Clin North Am**, 10: 777-796., 1996.

CHEN, S.H.; LIANG, D.C.; LIU, H.C.- High-dose cytarabine-containing chemotherapy with or without granulocyte colony-stimulating factor for children with acute leukemia. **Am J Hematol**, 58: 20-23., 1998.

CLARKE, M.; CHALMERS, I.- Meta-analyses, multivariate analyses, and coping with the play of chance. **Lancet**, 351: 1062-1063., 1998.

CLARKE, V.; DUNSTAN, F.D.; WEBB, D.K.- Granulocyte colony-stimulating factor ameliorates toxicity of intensification chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. **Med Pediatr Oncol**, 32: 331-335., 1999.

COCHRAN, W.G.- The combination of estimates from different experiments. **Biometrics**, 10: 101-29., 1954.

COCHRANE, A.L.; ELWOOD, P.C.- Laboratory data and diagnosis. **Lancet**, 1: 420., 1969.

COCHRANE, A.L.; HOLLAND, W.W.- Validation of screening procedures. **Br Med Bull**, 27: 3-8., 1971.

COCHRANE, A.L.- Archie Cochrane in his own words. Selections arranged from his 1972 introduction to "Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on the Health Services" 1972. **Control Clin Trials**, 10: 428-433., 1989.

COOK, D.J.; MULROW, C.D.; HAYNES, R.B.- Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med**, 26: 376-380., 1997.

CROWLEY, P.A.- Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. **Am J Obstet Gynecol**, 173: 322-335., 1995.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N.- Meta-analysis in clinical trial. **Controlled Clinical Trials**, 7: 177-188., 1986.

DIBENEDETTO, S.P.; RAGUSA, R.; IPPOLITO, A.M.; et al. Assessment of the value of treatment with granulocyte colony-stimulating factor in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. **Eur J Haematol**, 55: 93-96., 1995.

DICKERSIN, K.; SCHERER, R.; LEFEBVRE, C.- Identifying relevant studies for systematic reviews. **BMJ**, 309: 1286-1291., 1994.

DONNELLY, J.P.; MASCHMEYER, G.; DAENEN, S.- Selective oral antimicrobial prophylaxis for the prevention of infection in acute leukaemia-ciprofloxacin versus co-trimoxazole plus colistin. The EORTC-Gnotobiotic Project Group. **Eur J Cancer**, 28A: 873-878., 1992.

DONELLY, J.P.- Selective decontamination of the digestive tract and its role in antimicrobial prophylaxis. **J Antimicrob Chemother**, **31**: 813-829., 1993.

EBCTCG.- Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. **N Engl J Med**, **319**: 1681-1692., 1988.

EGGER, M.S.G.; SCHNEIDER, M.; MINDER, C.- Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **BMJ**, **315**: 629-634., 1997.

EGGER, M.; SMITH, G.D.; PHILLIPS, A.N.- Meta-analysis: principles and procedures. **BMJ**, **315**: 1533-1537., 1997.

EGGER, M.; SMITH, G.D.; ALTMAN, D.- **Systematic Reviews in Health Care**. 2 ed. London: BMJ Books; 2001.

ELTING, L.S.; CANTOR, S.B.- Outcomes and costs of febrile neutropenia: adventures in the science and art of treatment choices. **Support Care Cancer**, **10**: 189-196., 2002.

GARCIA-CARBONERO, R.; MAYORDOMO, J.I.; TORNAMIRA, M.V.; et al.- Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. **J Natl Cancer Inst**, **93**: 31-38., 2001.

GASSON, J.C.; WEISBART, R.H.; KAUFMAN, S.E.; et al.- Purified human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: direct action on neutrophils. **Science**, **226**: 1339-1342., 1984.

GAYNON, P.S.; SIEGEL, S.E.- Childhood acute lymphoblastic leukemia. Em: ES Henderson, editor. **Leukemia**. 7 ed. Philadelphia, PA: Saunders; p.601., 2002.

GERHARTZ, H.H.; ENGELHARD, M.; MEUSERS, P.; et al.- Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. **Blood**, **82**: 2329-2339., 1993.

- GLASS, G.- Primary, secondary and meta-analysis of research. **Educ Res**, **5**: 3-8., 1976.
- GMUR, J.; BURGER, J.; SCHANZ, U.; et al.- Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. **Lancet**, **338**: 1223-1226., 1991.
- GRIFFIN, J.D.; YOUNG, D.; HERRMANN, F.; et al.- Effects of recombinant human GM-CSF on proliferation of clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia. **Blood**, **67**: 1448-1453., 1986.
- GUYATT, G.; JAESCHKE, R.; HEDDLE, N.; et al.- Basic statistics for clinicians: 2. Interpreting study results: confidence intervals. **CMAJ**, **152**: 169-173., 1995.
- GUYATT, G.; HAYNES, B.; JAESCHKE, R.; et al.- The basics: Using the medical literature. Em: **Users' Guides to the Medical Literature**. 1 ed, p.2. Chicago: JAMA & Archives Journal of the American Medical Association, 2002.
- HENDERSON, E.S.; MCARTHUR, J.(a)- Diagnosis, classification and assessment of response to treatment. Em: ES Henderson, editor. **Leukemia**. 7 ed. Philadelphia, PA: Saunders; p.227., 2002.
- HILL, C.P.; OSSLUND, T.D.; EISENBERG, D.- The structure of granulocyte-colony-stimulating factor and its relationship to other growth factors. **Proc Natl Acad Sci U S A**, **90**: 5167-5171., 1993.
- HOELZER, D.- Hematopoietic growth factors--not whether, but when and where. **N Engl J Med**, **336**: 1822-1824., 1997.
- HUGHES, W.T.- 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. **Clin Infect Dis**, **25**: 551., 1997.
- INUKAI, T.; SUGITA, K.; IIJIMA, K.; et al. Leukemic cells with 11q23 translocations express granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptor and their proliferation is stimulated with G-CSF. **Leukemia**, **12**: 382-389., 1998.

JADAD, A.R.- **Meta-analysis of randomized clinical trials in pain relief**. Dissertation. Oxford: University of Oxford; 1994.

KANTARJIAN, H.M.; ESTEY, E.; O'BRIEN, S.; et al. Granulocyte colony-stimulating factor supportive treatment following intensive chemotherapy in acute lymphocytic leukemia in first remission. **Cancer**, **72**: 2950-2955., 1993.

KAUSHANSKY, K.- Use of thrombopoietic growth factors in acute leukemia. **Leukemia**, **14**: 505-508., 2000.

KRITZ, A.; SEPKOWITZ, K.; WEISS, M.; et al. Pneumocystis carinii pneumonia developing within one month of intensive chemotherapy for treatment of acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med**, **325**: 661-662., 1991.

LAVER, J.; KATZ, J.; SHUSTER, J., et al.- Effects of rhG-CSF in an intensive treatment for T-cell leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma of childhood; a Pediatric Oncology Group Study (Meeting abstract). **ASCO meeting 1996**.

LAVER, J.; AMYLON, M.; DESAI, S.; et al.- Randomized trial of r-metHu granulocyte colony-stimulating factor in an intensive treatment for T-cell leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group pilot study. **J Clin Oncol**, **16**: 522-526., 1998.

LE BEAU, M.M.; LEMONS, R.S.; CARRINO, J.J.; et al. Chromosomal localization of the human G-CSF gene to 17q11 proximal to the breakpoint of the t(15;17) in acute promyelocytic leukemia. **Leukemia**, **1**: 795-799., 1987.

LEE, J.W.; PIZZO, P.A.- Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. **Hematol Oncol Clin North Am**, **7**: 937-960., 1993.

LIESCHKE, G.J.; BURGESS, A.W.- Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (1). **N Engl J Med**, **327**: 28-35., 1992.

LIFTON, R.; BENNETT, J.M.- Clinical use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in neutropenia associated with malignancy. **Hematol Oncol Clin North Am**, **10**: 825-839., 1996.

LITTLE, M.A.; MORLAND, B.; CHISHOLM, J.; et al. A randomised study of prophylactic G-CSF following MRC UKALL XI intensification regimen in childhood ALL and T-NHL. **Med Pediatr Oncol**, **38**: 98-103., 2002.

LOK, S.; FOSTER, D.C.- The structure, biology and potential therapeutic applications of recombinant thrombopoietin. **Stem Cells**, **12**: 586-598., 1994.

LORD, B.I.; BRONCHUD, M.H.; OWENS, S.; et al.- The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor in vivo. **Proc Natl Acad Sci U S A**, **86**: 9499-9503., 1989.

LORD, B.I.; GURNEY, H.; CHANG, J.; et al. Haemopoietic cell kinetics in humans treated with rGM-CSF. **Int J Cancer**, **50**:26-31., 1992.

MAHER, D.W.; LIESCHKE, G.J.; GREEN, M.; et al. -Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med**, **121**: 492-501., 1994.

MARCHETTI, O.; CALANDRA, T.- Infections in neutropenic cancer patients. **Lancet**, **359**:723-725., 2002.

MARI, J.J.- **Intervenções familiares e recaídas na esquizofrenia: meta-análise dos resultados de pesquisas**. Tese de Livre Docência. São Paulo: Escola Paulista de medicina; 1994.

MARGOLIN, J.F.; STEUBER, C.P.- Acute lymphoblastic leukemia. Em: DG Pizzo, editor. **Principles and Practice of Pediatric Oncology**. 4th ed. ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

MAYORDOMO, J.I.; RIVERA, F.; DIAZ-PUENTE, M.T.; et al. Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. **J Natl Cancer Inst**, **87**: 803-808., 1995.

MCQUAY, H.J.M.R.- Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. **Ann Inter Med**, **126**: 712-720., 1997.

METCALF, D.- The colony stimulating factors. Discovery, development, and clinical applications. **Cancer**, **65**: 2185-2195., 1990.

MEMPEL, K.; REITER, A.; YAKISAN, E.; et al. A randomized phase III study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) in childhood high risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Ann Hematol**, **66**: A99., 1993.

MICHEL, G.; LANDMAN-PARKER, J.; AUCLERC, M.F.; et al.- Use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to increase chemotherapy dose-intensity: a randomized trial in very high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol**, **18**: 1517-1524., 2000.

MILLER, L.L.; NAGLER, C.H.- Colony-Stimulating Factors: Clinical Applications. In: Rosenberg SA, editor. **Principles and Practice of the Biologic Therapy of Cancer**. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 141-82.

MIYATAKE, S.; OTSUKA, T.; YOKOTA, T.; et al.- Structure of the chromosomal gene for granulocyte-macrophage colony stimulating factor: comparison of the mouse and human genes. **Embo J**, **4**: 2561-2568., 1985.

MOORE, M.A.; WARREN, D.J.- Synergy of interleukin 1 and granulocyte colony-stimulating factor: in vivo stimulation of stem-cell recovery and hematopoietic regeneration following 5-fluorouracil treatment of mice. **Proc Natl Acad Sci U S A**, **84**: 7134-7138., 1987.

MOORE, M.A.- Interactions between hematopoietic growth factors: the clinical role of combination biotherapy. **Hamatol Bluttransfus**, **32**: 11-21., 1989.

MOTOJI, T.; WATANABE, M.; UZUMAKI, H.; et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptors on acute myeloblastic leukaemia cells and their relationship with the proliferative response to G-CSF in clonogenic assay. **Br J Haematol**, 77: 54-59., 1991.

MULROW, C.D.; COOK, D.J.; DAVIDOFF, F.- Systematic reviews: critical links in the great chain of evidence. **Ann Intern Med**, 126: 389-391., 1997.

MURASE, T.; HOTTA, T.; SAITO, H.; et al.- Effect of recombinant human tumor necrosis factor on the colony growth of human leukemia progenitor cells and normal hematopoietic progenitor cells. **Blood**, 69: 467-472., 1987.

NACHMAN, J.B.; SATHER, H.N.; SENSEL, M.G.; et al.- Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. **N Engl J Med**, 338: 1663-1671., 1998.

OHNO, R.; TOMONAGA, M.; KOBAYASHI, T.; et al.- Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. **N Engl J Med**, 323: 871-877., 1990.

OHNO, R.- Supportive therapy in cancer treatment with colony stimulating factors and evaluation of their effect. **Gan To Kagaku Ryoho**, 19: 308-314., 1992.

OHNO, R.; TOMONAGA, M.; OSHIMA, T.; et al. A randomized controlled study of granulocyte colony stimulating factor after intensive induction and consolidation therapy in patients with acute lymphoblastic leukemia. Japan Adult Leukemia Study Group. **Int J Hematol**, 58: 73-81., 1993.

OMBANDZA-MOUSSA, E.; SCHLEGEL, L.; VEKHOFF, A.; et al.- Therapeutic impact of streptococcal and enterococcal bacteremia in hematology patients. **Pathol Biol (Paris)**, 50: 169-177., 2002.

OZER, H.; ARMITAGE, J.O.; BENNETT, C.L.; et al.- 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. **J Clin Oncol**, 18: 3558-3585., 2000.

PARMAR, M.K.; STEWART, L.- Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. **Stat Med**, **17**: 2815-2834., 1998.

PARSONS, S.K.- Oncology practice patterns in the use of hematopoietic growth factors. **Curr Opin Pediatr**, **12**: 10-17., 2000.

PEARSOSN, K.- Report on certain enteric fever inoculation statistics. **BMJ**, **3**: 1243-1246., 1904.

PETRILLI, A.S.; BIANCHI, A.; KUSANO, E.; et al.- Fever and granulocytopenia in children with cancer: a study of 299 episodes with two treatment protocols in Brazil. **Med Pediatr Oncol**, **21**: 356-361., 1993.

PIZZO, P.A.; RUBIN, M.; FREIFELD, A.; et al.- The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. **J Pediatr**, **119**: 679-694., 1991.

PIZZO, P.A.- Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. **N Engl J Med**, **328**: 1323-1332., 1993.

PIZZO, P.A.- Fever in immunocompromised patients. **N Engl J Med**, **341**: 893-900., 1999.

PLATZER, E.; WELTE, K.; GABRIVOLE, J.L.; et al.- Biological activities of a human pluripotent hemopoietic colony stimulating factor on normal and leukemic cells. **J Exp Med**, **162**: 1788-1801., 1985.

POLLOCK, B.H.; DEBAUN, M.R.; CAMITTA, B.M.; et al.- Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. **J Clin Oncol**, **18**: 813-823., 2000.

PUI, C.H.; BOYETT, J.M.; HUGHES, W.T.; et al.- Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med**, **336**: 1781-1787., 1997.

PUI, C.H.; EVANS, W.E.; GILBERT, J.R.- Meeting report: International Childhood ALL Workshop: Memphis, TN, 3-4 December 1997. **Leukemia**, **12**: 1313-1318., 1998.

PUI, C.H.; CAMPANA, D.; EVANS, W.E.- Childhood acute lymphoblastic leukaemia--current status and future perspectives. **Lancet Oncol**, **2**: 597-607., 2001.

RAVAUD, A.; CHEVREAU, C.; CANY, L.; et al.- Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial. **J Clin Oncol**, **16**: 2930-2936., 1998.

RIIKONEN, P.; SAARINEN, U.M.; MAKIPERNAA, A.; et al.- Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children. **Pediatr Infect Dis J**, **13**: 197-202., 1994.

RIIKONEN, P.; RAHIALA, J.; SALONYAARA, M.; et al.- Prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) after conventional chemotherapy in children with cancer. **Stem Cells**, **13**: 289-294., 1995.

RUBINO, C.; LAPLANCHE, A.; PATTE, C.; et al.- Cost-minimization analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with non-Hodgkin's lymphoma. **J Natl Cancer Inst**, **90**: 750-755., 1998.

SAARINEN-PIHKALA, U.M.; LANNING, M.; PERKKIO, M.; et al.- Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor support in therapy of high-risk acute lymphoblastic leukemia in children. **Med Pediatr Oncol**, **34**: 319-327., 2000.

SACKS, H.S.; BERRIER, J.; REITMAN, D.; et al. Meta-analyses of randomized controlled trials. **N Engl J Med**, **316**: 450-455., 1987.

SCHAISSON, G.; EDEN, O.B.; HENZE, G.; et al.- Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a European panel. **Eur J Pediatr**, **157**: 955-966., 1998.

SCHIFFER, C.A.; WADE, J.C.- Supportive care: issues in the use of blood products and treatment of infection. **Semin Oncol**, 14: 454-467., 1987.

SCHRAPPE, M.; REITER, A.; LUDWIG, W.D.; et al.- Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. **Blood**, 95: 3310-3322., 2000.

SHIMIZU, S.; HIRANO, M.; SHIRAKAWA, S.; et al.- Therapeutic effect of ceftizoxime on severe infectious complications in blood disorders. Tohkai Research Group on Infections in Hematopoietic Disorders. **Jpn J Antibiot**, 37: 2494-2505., 1984.

SMITH, M.; ARTHUR, D.; CAMITTA, B.; et al.- Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol**, 14: 18-24., 1996.

SOARES, K.V.S.- **Discinesia tardia induzida por neurolépticos: metanálise dos ensaios clínicos controlados**. Tese de Doutorado. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina; 1997.

SOUZA, L.M.; BOONE, T.C.; GABRILOVE, J.; et al.- Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. **Science**, 232: 61-65., 1986.

STERNE, J.A.; EGGER, M.; SMITH, G.D.- Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. **BMJ**, 323: 101-105., 2001.

STERNE, J.A.; GAVAGHAN, D.; EGGER, M.- Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. **J Clin Epidemiol**, 53: 1119-1129., 2000.

TALCOTT, J.A.; FINBERG, R.; MAYER, R.J.; et al.- The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. **Arch Intern Med**, 148: 2561-2568., 1988.

TANAKA, H.; KANEKO, T.- Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparisons between human granulocyte colony-stimulating factor purified from human bladder carcinoma cell line 5637 culture medium and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor produced in *Escherichia coli*. **J Pharmacol Exp Ther**, **262**: 439-444., 1992.

TWEARDY, D.J.; CANNIZZARO, L.A.; PALUMBO, A.P.; et al.- Molecular cloning and characterization of a cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) from a glioblastoma multiforme cell line and localization of the G-CSF gene to chromosome band 17q21. **Oncogene Res**, **1**: 209-220., 1987.

VELLENGA, E.; UYL-DE GROOT, C.A.; DE WIT, R.; et al.- Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. **J Clin Oncol**, **14**: 619-627., 1996.

VOSE, J.M.; ARMITAGE, J.O.- Clinical applications of hematopoietic growth factors. **J Clin Oncol**, **13**: 1023-1035., 1995.

YATES, F.; WG C.- The analysis of groups os experiments. **J Agricultural Sci**, **28**: 556-580., 1938.

YUSUF, S.; PETO, R.; LEWIS, J.; et al.- Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. **Programs Cardiovascular Disease**, **27**: 335-371., 1985.

WELTE, K.; PLATZER, E.; LU, L.; et al.- Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. **Proc Natl Acad Sci U S A**, **82**: 1526-1530., 1985.

WELTE, K.; REITER, A.; MEMPEL, K.; et al.- A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. **Blood**, **87**: 3142-3150., 1996.

WEXLER, L.H.; WEAVER-MCCLURE, L.; STEINBERG, S.M.; et al. Randomized trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pediatric patients receiving intensive myelosuppressive chemotherapy. **J Clin Oncol**, 14: 901-910., 1996.

WONG, G.G.; WITEK, J.S.; TEMPLE, P.A.; et al. Human GM-CSF: molecular cloning of the complementary DNA and purification of the natural and recombinant proteins. **Science**, 228: 810-815., 1985.



9. ANEXOS

Estratégia de busca usado no LILACS®

#1Pt ensaio controlado aleatório
#2Pt ensaio clinico controlado
#3Mh ensaios controlados aleatórios
#4Mh distribuicao aleatória
#5Mh metodo duplo-cego
#6Mh metodo simples-cego
#7#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
#9#7 AND NOT #8
#10Pt ensaio clinico
#11Ex E05.318.760.535\$
#12Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)
#13Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$
#14Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$
#15#13 AND #14
#16Mh placebos
#17Tw placebo\$
#18Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$
#19Mh projetos de pesquisa
#20#10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
#21Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
#22#20 AND NOT #21
#23 #22 AND NOT #9
#24Ct estudo comparativo
#25Ex E05.337\$
#26Mh seguimentos
#27Mh estudos prospectivos
#28Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$
#29#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
#30Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
#31#29 AND NOT #30
#32#31 AND NOT (#9 OR #23)
#33#9 OR #23 OR #32
#34 Tw febril\$ or Tw fever\$ or Tw febre\$ or Fiebr\$ or Tw calenture\$
#35Mh febre
#36#34 or #35
#37Tw csf or (Tw fator and Tw colonia) or (Tw factor and Tw colonias)
#38Mh fator estimulador de colonia de granulocito or Mh fator estimulador de colonia de granulocito-
#39macrofago
#40#37 or #38
#41#36 and #39

Estratégia de busca no EMBASE®.

- 1 explode "clinical-trial"/all subheadings
- 2 "double-blind-procedure"/all subheadings
- 3 "single-blind-procedure"/ all subheadings
- 3 "crossover-procedure"/ all subheadings
- 4 "evaluation"/ all subheadings
- 5 "follow-up"/ all subheadings
- 6 "prospective-study"/ all subheadings
- 7 "clinical-article"/ all subheadings
- 8 "major-clinical-study"/ all subheadings
- 9 "prospective-study"/ all subheadings
- 10 "placebo"/ all subheadings
- 11 "randomization"/ all subheadings
- 12 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
- 13 explode "comparative-study"/ all subheadings
- 14 "meta-analysis"/ all subheadings
- 15 #14 or #15
- 16 ((intervention or clinical*) near (trial* or study or studies)) in ti,ab
- 17 (random* or placebo* or rct*) in ti,ab
- 18 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) with (blind* or mask*)) in ti,ab
- 19 explode "controlled-study"/ all subheadings
- 20 ((control or controls or controlled) with (trial* or study or studies)) in ti,ob
- 21 ((multi or multic*) with (trial* or study os studies)) in ti,ab
- 22 ((crossover or cross over or evaluation or prospective*) with (trial* or study or studies)) in ti,ab
- 23 ((follow or follow-up or followup) with (trial* or study or studies)) in ti,ab
- 24 #13 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24

Estratégia de busca no MEDLINE® e CANCERLIT®

#1 RANDOMIZED-CLINICAL-TRIAL in PT
 #2 CONTROLLES-CLINICAL-TRIAL in PT
 #3 RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIALS
 #4 RANDOM-ALLOCATION
 #5 DOUBLE-BLIND-METHOD
 #6 SINGLE-BLIND-METHOD
 #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
 #8 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
 #9 #7 NOT #8
 #10 CLINICAL-TRIAL in PT
 #11 explode CLINICAL-TRIALS
 #12 (clin* near trial*) in TI
 #13 (clin* near trial*) in AB
 #14 (singl* or doubl* or trebl* or tripl*) near (blind* or mask*)
 #15 (#14 in TI) or (#14 in AB)
 #16 PLACEBOS
 #17 placebo* in TI
 #18 placebo* in AB
 #19 random* in TI
 #20 random* in AB
 #21 RESEACH-DESIGN
 #22 #10 or #11 or #12 or #13 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
 #23 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
 #24 #22 not #23
 #25 #24 not #9
 #26 TG=COMPARATIVE-STUDY
 #27 explode EVALUATION-STUDIES
 #28 FOLLOW-UP-STUDIES
 #29 PROSPECTIVE-STUDIES
 #30 control* or prospective* or volunteer*
 #31 (#30 in TI) or (#30 in AB)
 #32 #26 or #27 or #28 or #29 or #31
 #33 TG=ANIMAL not (TG=ANIMAL and TG=HUMAN)
 #34 #32 not #33
 #35 #34 not (#9 or #25)
 #36 #9 or #25 or #35
 #37 explode COLONY-STIMULATING-FACTORS /all subheadings
 #38 CSF
 #39 #37 or #38
 #40 FEBRIL*
 #41 explode FEVER/ all subheadings
 #42 FEVER*
 #43 #40 or #41 or #42
 #44 #39 and #43
 #45 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
 #46 #44 not #45
 #47 #46 and #36

**Fator estimulador de colônia para LLA infantil:
prevenção primária.**

Formulário de extração de dados

Autor principal:

Ano:

Título do estudo (referência completa):

Método de Randomização¹: ☐ Adequado ☐ Inadequado ☐ Não claro

Ocultamento da randomização¹: ☐ Adequado ☐ Inadequado ☐ Não claro

Mascaramento dos avaliadores: ☐ Sim ☐ Não

Mascaramento dos pacientes: ☐ Sim ☐ Não

Mascaramento dos médicos: ☐ Sim ☐ Não

Descrição das perdas¹: ☐ Sim ☐ Não

Pré-determinação do erro alfa: ☐ Sim ☐ Não

Pré-determinação do erro beta: ☐ Sim ☐ Não

Análise por intenção de tratamento : ☐ Sim ☐ Não

Uso de placebo: ☐ Sim ☐ Não

¹ veja Apêndice 1 para definições

Detalhes do pacientes

Contagem absoluta de neutrófilos usados para definir neutropenia (por mm³)

☐ < 100

☐ < 500

☐ < 1000

☐ outro _____ (especificar)

Detalhes da intervenção:

FEC: __ G ☐ GM ☐ – Nome (genérico): _____

Controle: Placebo ☐ Observação ☐

Se Placebo: ☐ Adequado ☐ Inadequado ☐ Desconhecido

Administração:

☐ EV ☐ SC ☐ IM

Modo de administração: ☐ contínuo ☐ não contínuo

Dose do FEC: _____

Uso do FEC: ☐ no primeiro ciclo ☐ após primeiro episódio de neutropenia

QT vs FEC: ☐ co-administrada com quimioterapia ☐ intervalo de quimioterapia

Duração do estudo

☐ 1 ciclo ☐ 2 ciclos ☐ >2 ciclos

Critério de resposta disponível: ☐ Sim ☐ Não

Critério de suspensão do uso de FEC: _____

Antibiótico usado: _____

Resultados (se apropriado, use outro para análise de subgrupo,):

Número de pacientes aleatorizados:

FEC _____ Controle _____

Número de perdas:

FEC _____ Controle _____

Desfechos clínicos²:

a) Número de pacientes que necessitaram hospitalização .

N _{FEC} inscritos	N _{FEC} analisados	Média _{FEC}	N _{Controle} inscritos	N _{Controle} analisados	Média _{Controle}

Desvio padrão:

b) Média de dias de hospitalização:

N _{FEC} inscritos	N _{FEC} analisados	Média _{FEC}	N _{Controle} inscritos	N _{Controle} analisados	Média _{Controle}

Desvio padrão:

c) Número de episódios de neutropenia febril :

N _{FEC} inscritos	N _{FEC} analisados	N _{FEC} eventos	N _{Controle} inscritos	N _{Controle} analisados	N _{Controle} eventos

Desvio padrão:

² See appendix 2 for a definition of data extraction tables

d) Média de dias de neutropenia ($CAN < 500/mm^3$):

N_{FEC} inscritos	N_{FEC} analisados	$Média_{FEC}$	$N_{Controle}$ inscritos	$N_{Controle}$ analisados	$Média_{Controle}$
Desvio padrão:					

e) Número de episódios de infecções :

N_{FEC} inscritos	N_{FEC} analisados	N_{FEC} eventos	$N_{Controle}$ inscritos	$N_{Controle}$ analisados	$N_{Controle}$ eventos
Desvio padrão:					

f) Número de atrasos na quimioterapia:

N_{FEC} inscritos	N_{FEC} analisados	N_{FEC} eventos	$N_{Controle}$ inscritos	$N_{Controle}$ analisados	$N_{Controle}$ eventos
Desvio padrão:					

g) Tempo médio de uso de antibiótico endovenoso:

N_{FEC} inscritos	N_{FEC} analisados	$Média_{FEC}$	$N_{Controle}$ inscritos	$N_{Controle}$ analisados	$Média_{Controle}$
Desvio padrão:					

Efeitos colaterais

i) Número de síndromes “Flu like”:

N _{FEC} inscritos	N _{FEC} analisados	N _{FEC} eventos	N _{Controle} inscritos	N _{Controle} analisados	N _{Controle} eventos

j) Número de dores ósseas graves:

N _{FEC} inscritos	N _{FEC} analisados	N _{FEC} eventos	N _{Controle} inscritos	N _{Controle} analisados	N _{Controle} eventos

l) Número de reações alérgicas:

N _{FEC} inscritos	N _{FEC} analisados	N _{FEC} eventos	N _{Controle} inscritos	N _{Controle} analisados	N _{Controle} eventos

Resultado do tratamento

m) Mortalidade:

N _{FEC} inscritos	N _{FEC} analisados	N _{FEC} eventos	N _{Controle} inscritos	N _{Controle} analisados	N _{Controle} eventos

Variância:
O-E:

Comentários:

Apêndice 1

Critério para randomização adequada e ocultamento da randomização

Método de geração da sequência de alocação é considerada adequada se geração computadorizada ou tabela de números randomizados foram usados.

Ocultamento da randomização é considerada adequada se a randomização central, envelopes selados ou um código dado pelo laboratório ou farmácia ou companhia foi descrito no estudo.

Apêndice 2

Definições das tabelas de extração de dados

N _{FEC} inscritos	N _{FEC} analisados	N _{FEC} eventos	N _{Controle} inscritos	N _{Controle} analisados	N _{Controle} eventos
Número de pacientes randomizados	Não excluídos ou perdidos	p.ex. número de pacientes com um evento			

N_{FEC}: Grupo que usou FEC

N_{Controle}: Grupo controle

Variância*: Variância entre grupos (Se o tiver o desvio padrão, calcule-o).

O-E*: taxa dos eventos observados menos os esperados em cada grupo.
