

Usos do G-CSF no tratamento da COVID-19 e o papel de fatores de crescimento hematopoiético na fisiopatologia da doença: uma revisão sistemática

G-CSF's uses on COVID-19 treatment and the role of hematopoietic growth factors on the disease pathophysiology: a systematic review

Tatiana Carvalho Marques¹ , Eliana Claudia Perroud Morato Ferreira² 

RESUMO

Introdução: A hematopoese é controlada por determinados fatores, e o isolamento destes leva a uma nova classe de agentes terapêuticos como o fator estimulador de colônias de granulócitos, que age nos neutrófilos. **Objetivo:** Tendo em vista a importância deste medicamento e da pandemia da COVID-19 atualmente, essa revisão tem como objetivo discutir os possíveis benefícios e riscos do uso do fator estimulador de colônias de granulócitos no tratamento da COVID-19, assim como o papel de fatores de crescimento hematopoiético na fisiopatologia da doença. **Método:** Foi feita uma revisão sistemática usando como base de dados o PubMed, SciELO e Biblioteca Regional de Medicina, utilizando as palavras-chave: COVID-19 e *Granulocyte Colony-stimulating Factor*. **Resultados:** Na ferramenta Biblioteca Virtual em Saúde, foram selecionados dez artigos. Não foi recuperado nenhum estudo da ferramenta SciELO. Na pesquisa pela base de dados PubMed, um artigo se encaixou nos critérios de inclusão. **Conclusão:** Após análise da literatura, não foi possível comprovar a eficácia do uso de fator estimulador de colônias de granulócitos no tratamento da COVID-19, apesar de, ao que tudo indica, seu uso ser seguro e com poucos efeitos colaterais. **Palavras-chave:** Filgrastim, COVID-19, Fator estimulador de colônias de granulócitos, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: Hematopoiesis is controlled by specific growth factors, and its isolation leads to a new type of therapeutic agents such as the granulocyte colony-stimulating factor, that acts on neutrophils. **Aims:** In light of the importance of this drug and the COVID-19 pandemic, this review aims to discuss the possible benefits and risks of granulocyte colony-stimulating factor use on COVID-19 treatment, in addition to the role of hematopoietic growth factor on the disease pathophysiology. **Method:** A systematic review was conducted using the United States National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME) as databases, utilizing the keywords COVID-19 and granulocyte colony-stimulating factor. **Results:** From Biblioteca Virtual em Saúde ten papers were selected. No study was retrieved from SciELO. From the PubMed database, only one paper fit the inclusion criteria. **Conclusion:** After literature review and analysis, it was not possible to verify the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor on COVID-19 treatment, even though it seems to be safe and have few side effects. **Keywords:** Filgrastim, COVID-19, Granulocyte colony-stimulating factor, SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

A hematopoese é controlada por determinados fatores de crescimento, e o isolamento destes leva a uma nova classe de agentes terapêuticos⁽¹⁾. O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) é um deles, o qual age em neutrófilos, uma das maiores defesas do

corpo contra infecções⁽¹⁾. Aprovado para pacientes com câncer tratados por quimioterapia nos Estados Unidos em 1991, desde então seu uso foi ampliado para diversas aplicabilidades clínicas⁽¹⁾.

O G-CSF pertence à família das citocinas, com ação na medula óssea estimulando o aumento da liberação de

¹Centro Universitário Lusíada, Faculdade de Ciências Médicas de Santos, Curso de Graduação em Medicina – Santos (SP), Brasil.

²Centro Universitário Lusíada, Departamento de Hematologia e Hemoterapia – Santos (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Tatiana Carvalho Marques. Rua Oswaldo Cruz, 179 – Boqueirão, 11045-101 – Santos (SP), Brasil.

E-mail: tatimarques451@gmail.com

Trabalho recebido: 10/01/2023. Trabalho aprovado: 03/05/2023. Trabalho publicado: 12/06/2023.

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe).

neutrófilos maduros para o sangue periférico, levando à proliferação dessas células e reduzindo o tempo de maturação dos precursores granulocíticos, além de agir com outros fatores da hematopoese, como eritropoietina e *stem cell factor* (SCF)^(2,3). Ademais, melhora a função dos neutrófilos pela amplificação da capacidade fagocítica e quimiotática e é linhagem específico, exercendo grande papel na granulopoiese⁽²⁾.

O uso clínico do G-CSF está principalmente associado a pacientes que apresentam um quadro de neutropenia. Atualmente, os fatores produzidos na indústria farmacêutica são o Filgrastim e Lenograstim, que se ligam a receptores da membrana de progenitores mieloides, aumentando a proliferação e diferenciação da linhagem neutrofilica, e ativam as funções fagocíticas e citotóxicas de neutrófilos maduros⁽⁴⁾. Esses biofármacos já foram utilizados para diminuição da incidência de infecções associadas com neutropenia induzida por quimioterapia no tratamento de tumores, por radioterapia e, também, pelo uso de drogas que suprimem a produção de células mieloides, responsáveis pela alta morbidade e mortalidade de possíveis infecções⁽⁴⁾. Além disso, outras funções para o G-CSF atualmente incluem reforço do sistema imunológico em pacientes com HIV, pneumonia, infecções decorrentes de diabetes, leucemia e neutropenia febril⁽⁴⁾.

O GM-CSF é outro tipo de fator de crescimento hematopoiético, que apesar de possuir receptores diferentes no corpo, também é utilizado como adjuvante para terapias oncológicas, incluindo imunoterapia, além de terapia para falha de enxerto pós-transplante e tratamento para doenças pulmonares como síndrome da angústia respiratória do adulto (SRDA) e pneumonia⁽⁵⁾.

Mais recentemente, durante a pandemia da *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), foram estudadas diversas hipóteses sobre o uso de G-CSF em pacientes infectados pelo Sars-CoV-2. Por um lado, alguns estudos descreveram uma possível relação entre a prevenção e o tratamento de neutropenia febril em pacientes oncológicos com uma piora no desfecho da COVID-19, abordando o uso do G-CSF como fator determinante para um aumento de neutrófilos e posterior deterioração respiratória⁽⁶⁾. Outros estudos atribuem um pior desfecho da doença por uma reação inflamatória exagerada envolvendo uma maior expressão de IL-6 e TNF levando a uma tempestade de citocinas inflamatórias que contribuiria para a disfunção multissistêmica⁽⁷⁾. Entretanto, outros artigos sugerem que o uso de G-CSF conseguiria contrapor a linfocitopenia, fator de prognóstico adverso na COVID-19, e poderia melhorar o desfecho da doença⁽⁶⁾.

Esses possíveis usos são de extrema importância uma vez que, desde o início da pandemia, mais de 18 milhões de casos

da COVID-19 foram confirmados no Brasil, e mais de 500 mil mortes foram registradas, de acordo com a Organização Mundial da Saúde⁽⁸⁾. A busca por novas terapias e a segurança das mesmas ainda se mostra necessária na medida em que a pandemia continua a afetar grande parte da população e o país busca a vacinação como meio para diminuir a circulação do vírus⁽⁹⁾.

OBJETIVO

Tendo em vista a importância deste medicamento e da pandemia da COVID-19 atualmente, essa revisão tem como objetivo discutir os possíveis benefícios e riscos do uso do G-CSF no tratamento da COVID-19, assim como o papel de fatores de crescimento hematopoiético na fisiopatologia da doença.

MÉTODO

Foi realizada uma busca ativa em bibliografias disponíveis relevantes ao tema, em junho de 2021, em três bases de dados (Figura 1). Os critérios de inclusão foram: livros, documentos, ensaios clínicos, relatos de casos e ensaios clínicos randomizados publicados em português e inglês na íntegra com foco no uso do G-CSF no tratamento da COVID-19 de livre acesso. Os critérios de exclusão foram as revisões narrativas, revisões sistemáticas, cartas ao editor e meta-análises. Foram utilizados os descritores DeCS/MeSH: COVID-19 e *Granulocyte Colony-stimulating Factor*.

Foi utilizado o *checklist* recomendado pela PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisões sistemáticas na presente revisão⁽¹⁰⁾.

RESULTADOS

Na ferramenta Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), foram obtidos 42 estudos. Após a leitura dos títulos, restaram 18 artigos, dos quais foram selecionados dez, a partir dos resumos. Não foi recuperado nenhum estudo da ferramenta SciELO. Na pesquisa pela base de dados PubMed, foram obtidos 96 artigos, dos quais foram selecionados 11 artigos a partir da leitura dos títulos, e desses, um se encaixou nos critérios de inclusão (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Após leitura e interpretação dos dados obtidos através da revisão da literatura, faz-se necessária a discussão de alguns tópicos de interesse.

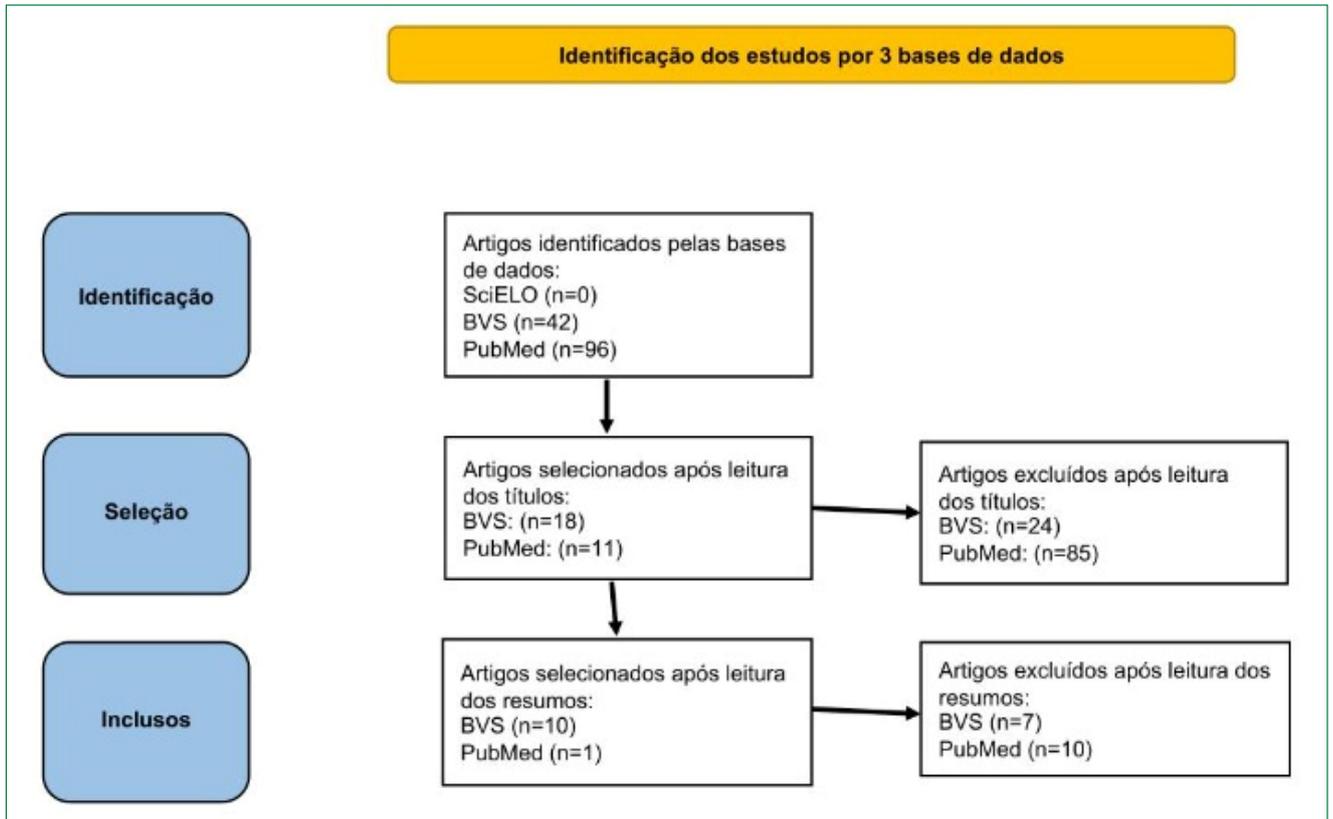


Figura 1 - Fluxograma da metodologia⁽⁹⁾.

Usos de fator estimulador de colônias de granulócitos durante e após a COVID-19

Em um ensaio clínico randomizado, o uso de G-CSF em pacientes que apresentaram linfopenia durante o curso da doença COVID-19 não alterou o tempo para melhora clínica⁽¹¹⁾. Entretanto, a proporção de doentes progredindo para complicações como síndrome da angústia respiratória do adulto, sepse ou choque séptico foi menor em indivíduos que utilizaram G-CSF⁽¹¹⁾. Além disso, uma proporção menor de pacientes que utilizaram G-CSF morreu durante o estudo em comparação à amostra que recebeu cuidados habituais⁽¹¹⁾. Isso levaria à percepção de que, apesar de não haver melhora clínica mais rápida, o número de pacientes que desenvolveram a forma mais grave da doença foi reduzido⁽¹¹⁾.

Ademais, outro achado interessante é de um caso em que neutropenia febril em virtude de infecção pela COVID-19 desenvolvida no 32º dia de doença foi tratada com sucesso por duas doses de filgrastim⁽¹²⁾. Esse tipo de complicação é raramente descrito em pacientes infectados pelo Sars-CoV-2, apesar de comum em diversas infecções virais⁽¹²⁾.

Além disso, foi reportado um caso de agranulocitose após recuperação da COVID-19, no qual foi instituído tratamento

com filgrastim com boa resposta e recuperação posterior⁽¹³⁾. Isso sugeriria um fenômeno temporal e provavelmente decorrente da infecção viral. Entretanto, mais estudos são necessários para melhor investigação desta possível complicação.

Em contrapartida, outras evidências levam a ponderar os possíveis riscos e benefícios do medicamento. Um estudo feito com pacientes oncológicos mostrou associação entre a administração de G-CSF e o aumento da necessidade de altos níveis de oxigênio suplementar e morte⁽¹⁴⁾. Esse efeito foi visto principalmente em pacientes que tiveram maior aumento de contagem absoluta de neutrófilos após administração do medicamento⁽¹⁴⁾. Apesar do trabalho envolver limitações, como conter no mesmo estudo diferentes tipos de câncer, vale ressaltar a possibilidade de riscos com o uso de G-CSF levantada por esse artigo.

Perfil de citocinas em pacientes hospitalizados pela COVID-19

Nos Estados Unidos, níveis mais altos de G-CSF, bem como IL-8, IL-6, IL-10, TNF- α , IL-1RA e M-CSF foram significativamente associados com mortalidade⁽¹⁵⁾. Outro dado relevante foi o achado de níveis elevados de marcadores de ativação de neutrófilos (resistina, lipocalina-2, fator de crescimento de hepatócitos, MMP8, IL-8 e G-CSF) no primeiro dia de internação

Tabela 1 – Resultados.

Autor/Ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados
Cheng, et al. ⁽¹¹⁾	Ensaio clínico randomizado	200 pacientes com pneumonia sem comorbidades, 100 tratados com o tratamento padrão para COVID-19 e 100 com o tratamento padrão e 3 doses de rhG-CSF.	Estatisticamente, o tempo para melhora clínica não foi diferente entre os grupos. A proporção de pacientes que desenvolveram condições críticas foi mais baixa no grupo que utilizou rhG-CSF. No dia 5, a média da contagem de linfócitos foi significativamente maior no grupo que usou rhG-CSF. Insuficiência respiratória, síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse e choque séptico foram mais comuns no grupo que utilizou apenas o tratamento comum.
Devi, et al. ⁽¹²⁾	Relato de caso	Homem de 76 anos com hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus	Ao 32º dia de infecção pela COVID-19, o paciente desenvolveu febre (38,6°C) e piora de leucopenia e neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos de 0,33x10 ⁹ /L). Foi utilizado antibioticoterapia com piperacilina e tazobactam por 5 dias e filgrastim de 300 µg por 2 dias. Houve melhora dos níveis de neutrófilos com G-CSF e a febre cessou após 2 dias.
Lutfi, et al. ⁽¹³⁾	Relato de caso	Homem de 39 anos com história de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, gota, obesidade mórbida e doença renal crônica estágio 3	No 23º dia de internação, o paciente desenvolveu piora de neutropenia e trombocitose, com contagem absoluta de neutrófilos chegando a 0 e plaquetas chegando a 478000/mcL. Foi iniciado TBO-filgrastim de 480mcg por 5 dias, com rápida reconstituição de neutrófilos, chegando a uma contagem absoluta de neutrófilos de 5300mcL no 28º dia.
Zhang, et al. ⁽¹⁴⁾	Coorte	304 pacientes hospitalizados com COVID-19, 16 deles fizeram uso de G-CSF	Administração de G-CSF levou a um número mais alto de internações hospitalares (intervalo de confiança de 95%, valor p: 0,017). Em pacientes hospitalizados, o uso de G-CSF foi associado a aumento da necessidade de oxigênio suplementar em altos níveis e morte (IC 95%, valor p: 0,024). Isso foi observado em pacientes com alta resposta a G-CSF em relação ao aumento na contagem absoluta de neutrófilos após o uso do medicamento (IC 95%, valor p: 0,004).
Meizlish, et al. ⁽¹⁵⁾	Coorte	49 pacientes hospitalizados com COVID-19; 40 internados em UTI e 9 em enfermaria	Pacientes da UTI tiveram níveis mais altos dos marcadores de ativação de neutrófilos do que pacientes da enfermaria no primeiro dia de internação. Os níveis também estavam mais elevados no primeiro dia nos pacientes da enfermaria que depois foram transferidos para UTI em níveis comparáveis aos da UTI, e bem mais altos dos pacientes da enfermaria.
Chi, et al. ⁽¹⁶⁾	Estudo transversal	70 pacientes infectados pela COVID-19 e 4 casos convalescentes	Os níveis séricos de IL-7, IL-10 e IP-10 foram significativamente mais altos em pacientes infectados assintomáticos do que no grupo controle. Os níveis séricos de IL-1β, IL-1ra, IL-2, IL-2Rα, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, G-CSF, M-CSF, IFN-α2, IFN-γ, TNF-α, TRAIL, basic FGF, HGF, PDGF-BB, VEGF, GRO-α, IP-10, MCP-1 e MIG foram mais altos em pacientes sintomáticos. Em comparação aos casos leves, os casos graves tinham concentração sérica mais alta de IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, M-CSF, IP-10, MCP-1, MCP-3, MIG e MIP-1α.

Continua...

Tabela 1 - Continuação.

Autor/Ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados
Burgos-Blasco, et al. ⁽¹⁷⁾	Transversal	Amostras de lágrimas de 41 pacientes saudáveis e de 62 infectados pela COVID-19	Foi encontrado um aumento nos níveis de IL-9, IL-15, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , PDGF e VEGF, e uma redução nos de eotaxin nas lágrimas de pacientes com COVID-19. IL-1RA e GM-CSF tiveram níveis mais baixos em pacientes mais graves e naqueles que precisaram de tratamento com alvo no sistema imune ($p < 0,05$).
De Luca, et al. ⁽¹⁸⁾	Coorte prospectivo	13 pacientes sem uso de ventilação mecânica que receberam mavrilimumab e 26 pacientes no grupo controle que receberam o tratamento usual	Nenhum paciente no grupo que utilizou mavrilimumab morreu, enquanto 7 (27%) pacientes no grupo controle morreram ($p=0,086$). No 28º dia, todos os pacientes no grupo do mavrilimumab e 17 (65%) pacientes no grupo controle mostraram melhora clínica ($p=0,03$).
Cremer et al. ⁽¹⁹⁾	Ensaio clínico randomizado	40 pacientes hospitalizados com COVID-19 em 7 hospitais dos Estados Unidos.	O uso de Mavrilimumab não levou a aumento estatisticamente significativo na proporção de pacientes livres do uso de oxigênio suplementar no 14º dia de internação entre aqueles com pneumonia por COVID-19 severa, hipoxemia e hiperinflamação sistêmica, apesar desse fato ser numericamente mais provável em pacientes tratados com mavrilimumab. No 28º dia de internação, pacientes que receberam mavrilimumab também foram numericamente mais prováveis de estarem vivos e sem insuficiência respiratória.
Temesgen, et al. ⁽²⁰⁾	Coorte	12 pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 e com fatores de risco para desfechos desfavoráveis tratados com lenzilumab e 27 pacientes nas mesmas condições não tratados com lenzilumab	Pacientes tratados com lenzilumab obtiveram menos dias para melhora clínica e alta hospitalar e maior redução de temperatura comparado ao grupo controle ($p < 0,05$). Aumento no número absoluto de linfócitos foi maior no grupo tratado com lenzilumab ($p < 0,05$). Pacientes tratados pelo anticorpo monoclonal também tiveram queda significativa de PCR comparado ao basal.
Zhao, et al. ⁽²¹⁾	Coorte	9 pacientes com COVID-19 severa e 5 pacientes com pneumonia bacteriana	Células TCD4 e TCD8 sofreram expansão clonal e ativação no fluido do lavado broncoalveolar em ambos os grupos. Foi observado aumento na concentração de GM-CSF no sangue periférico de pacientes com COVID-19.

rhG-CSF: fator estimulante de colônia de granulócitos recombinante humano; G-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos; TBO-filgrastim: nome de um medicamento; UTI: Unidade de terapia intensiva; IL: Interleucina; IP: inducible protein; M-CSF: fator de estimulação de colônia de macrófagos; IFN: interferon; TNF: tumor necrosis factor; FGF: basic fibroblast growth factor; HGF: hepatocyte growth factor; PDGF-BB: platelet-derived growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; GRO: growth related oncogene; MCP: monocyte chemoattractant protein; MIG: monokine induced by interferon- γ ; TCD: no artigo se refere às células TCD4 e TCD8.

em pacientes que depois seriam transferidos para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), o que levaria a crer que essas alterações precedem a doença crítica e poderiam prever mortalidade na COVID-19⁽¹⁵⁾.

Da mesma forma, na China, notaram-se níveis mais altos de IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, M-CSF, IP-10, MCP-1, MCP-3, MIG e MIP-1 α no soro de indivíduos mais graves em comparação aos casos mais brandos⁽¹⁶⁾. O perfil de citocinas no sangue voltou ao normal após a recuperação⁽¹⁶⁾. Essa descoberta colabora com a ideia de que a infecção pelo SarS-CoV-2 é uma forte indutora de produção

de citocinas pró-inflamatórias, favorecendo o desenvolvimento da tempestade de citocinas que levaria a uma disfunção multissistêmica.

Similarmente, outro centro de estudo observou um aumento nos níveis de IL-9, IL-15, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , PDGF e VEGF nas lágrimas de pacientes infectados⁽¹⁷⁾. Apesar de o trabalho conter limitações, como a ausência de pacientes com a forma mais leve da doença, esses resultados contribuem para um melhor entendimento da fisiopatologia da doença e corroboram com achados prévios do perfil plasmático de citocinas em pacientes com COVID-19^(16,17).

Uso de inibidores de fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos na COVID-19

Segundo Cremer et al., a hiperinflamação e consequente produção excessiva de citocinas foi identificada como fator de mau prognóstico em pacientes com pneumonia decorrente da infecção por Sars-CoV-2⁽¹⁸⁾. O fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) pode contribuir para esse estado, uma vez que se apresenta elevado no lavado broncoalveolar de pacientes com COVID-19 que desenvolvem SDRA, está aumentado no soro de pacientes que morreram de COVID-19 e é um regulador em respostas pró-inflamatórias no pulmão⁽¹⁹⁾.

Levando em conta essa hipótese, estudos foram conduzidos com anticorpos monoclonais de GM-CSF, como mavrilimumabe e lenzilumabe, em pacientes infectados pelo vírus Sars-CoV-2.

Em todos os trabalhos, os anticorpos monoclonais foram bem tolerados, sem efeitos colaterais relatados⁽¹⁸⁻²¹⁾. Alguns centros de pesquisa notaram menor tempo para melhora clínica em pacientes tratados com os anticorpos monoclonais em comparação ao grupo controle ($p < 0,05$)^(18,20). Em outro estudo, também foi constatada melhora significativa em marcadores inflamatórios (PCR e IL-6) e de severidade da doença, a partir

da contagem total de linfócitos, em pacientes que utilizaram lenzilumabe⁽²⁰⁾. Entretanto, em um estudo em sete hospitais dos Estados Unidos, no qual foi utilizado mavrilimumabe em pacientes com COVID-19 severa, não houve diferença significativa na proporção de pacientes vivos e sem oxigenioterapia em comparação ao grupo controle⁽¹⁹⁾.

Apesar das respectivas limitações dos artigos já referenciados, esses achados fortalecem a hipótese de que a hiperinflamação contribui para os distúrbios encontrados na COVID-19, e reforçam a possibilidade de uma terapêutica focada na atenuação da chamada tempestade de citocinas.

CONCLUSÃO

Após análise da literatura, não foi possível comprovar a eficácia do uso de G-CSF no tratamento da COVID-19, apesar de, ao que tudo indica, seu uso ser seguro e com poucos efeitos colaterais. Em contraponto, foi visto um possível benefício do uso de bloqueadores de receptores de GM-CSF, tendo em vista o desenvolvimento da hiperinflamação na fisiopatologia da COVID-19. Todavia, são necessários maiores estudos para comprovação de novas terapias no tratamento da doença.

Financiamento: O trabalho teve o apoio da bolsa UNILUS para iniciação científica, do Centro Universitário Lusíada.

Conflito de interesses: os autores declaram não haver conflito de interesse.

Contribuições dos autores: TCM: Curadoria de Dados, Escrita - Primeira Redação. ECPMF: Escrita - Primeira Redação, Escrita - Revisão e Edição.

REFERÊNCIAS

1. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood*. 1996;88(6):1907-29. PMID: 8822908.
2. Lima LHP, Naoum PC, Naoum FA. Utilização clínica do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia; 2017. [citado 2021 Jun 20]. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/Alteracoes_reacionais_de_leucocitos/12-Utilizacao-clinica-do-fator-estimulador-de-colonias-granulocit.pdf
3. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1131-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1210890>
4. Carmo FLR. Clonagem, expressão e caracterização do fator estimulador de colônia de granulócito humano recombinante (rhG-CSF) em *Escherichia coli*. Tese (Doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014. [citado 2021 Jul 3]. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-17042015-112052/publico/Dissertacao_Simplificada_original.pdf
5. Lazarus HM, Gale RP. G-CSF and GM-CSF are different. which one is better for COVID-19? *Acta Haematol*. 2021;144(4):355-9. <https://doi.org/10.1159/000510352>
6. Tralongo AC, Danova M. Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) and Covid-19: a double-edged sword? *Infez Med*. 2020;28(3):459-60. PMID: 32920586

7. Malek AE. Time to revisit the use of G-CSF after allogeneic haematopoietic cell transplantation in COVID-19 era? *Br J Cancer*. 2021;124(7):1183. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01195-8>
8. World Health Organization. Brazil: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. Geneva: WHO; 2021. [citado 2021 Jul 5]. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>
9. Bivar GCC, de Aguiar MESCA, Santos RVC, Cardoso PRG. Covid-19, the anti-vaccine movement and immunization challenges in Brazil: a review. *Sci Med*. 2021;31(1):e39425. <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2021.1.39425>
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
11. Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, Zhang NF, Lei CL, Hu Y, et al. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and lymphopenia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):71-8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5503>
12. Devi YM, Sehrawat A, Panda PK, Nath UK. Febrile neutropenia due to COVID-19 in an immunocompetent patient. *BMJ Case Rep*. 2021;14(4):e242683. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242683>
13. Lutfi F, Benyounes A, Farrukh N, Bork J, Duong V. Agranulocytosis following COVID-19 recovery. *Cureus*. 2020;12(7):e9463. <https://doi.org/10.7759/cureus.9463>
14. Zhao Y, Kilian C, Turner JE, Bosurgi L, Roedel K, Bartsch P, et al. Clonal expansion and activation of tissue-resident memory-like Th17 cells expressing GM-CSF in the lungs of severe COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2021;6(56):eabf6692. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf6692>
15. Meizlish ML, Pine AB, Bishai JD, Goshua G, Nadelmann ER, Simonov M, et al. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(5):1164-77. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003568>
16. Chi Y, Ge Y, Wu B, Zhang W, Wu T, Wen T, et al. Serum cytokine and chemokine profile in relation to the severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Infect Dis*. 2020;222(5):746-54. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa363>
17. Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Santiago JL, Fernandez-Vigo JI, Espino-Paisán L, Sarriá B, et al. Hypercytokinemia in COVID-19: tear cytokine profile in hospitalized COVID-19 patients. *Exp Eye Res*. 2020;200:108253. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108253>
18. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, Della-Torre E, Angelillo P, Tomelleri A, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Aug;2(8):e465-73. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30170-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30170-3)
19. Cremer PC, Abbate A, Hudock K, McWilliams C, Mehta J, Chang SY, et al. Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation (MASH-COVID): an investigator initiated, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e410-8. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00070-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00070-9)
20. Temesgen Z, Assi M, Shweta FNU, Vergidis P, Rizza SA, Bauer PR, et al. GM-CSF neutralization with lenzilumab in severe COVID-19 pneumonia: a case-cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2382-94. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.038>
21. Zhang AW, Morjaria S, Kaltsas A, Hohl TM, Parameswaran R, Patel D, et al. The effect of neutropenia and filgrastim (G-CSF) on cancer patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Clin Infect Dis*. 2022;74(4):567-74. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab534>

