

Mestrado Profissional associado à residência médica

MEPAREM



FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS EM PREMATUROS NEUTROPÊNICOS: EVIDÊNCIAS E RECOMENDAÇÕES ATUAIS.

Mestranda: Paloma Maria Gareti

Matheus Feitosa de Azevedo

Profa. Dra. Simone Carvalho Manso Pelícia

Profa. Assoc. Maria Regina Bentlin



Programa de Pós-Graduação em Medicina

Mestrado Profissional Associado à Residência Médica

FMB - UNESP

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu
Programa de Pós-Graduação em Medicina**

Mestrado Profissional associado à Residência Médica-MEPAREM

Título:

Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos em Prematuros Neutropênicos: evidências e recomendações atuais.

Autores:

Mestranda: Paloma Maria Gareti

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Regina Bentlin

Coorientador: Prof.^a Dr.^a Simone Carvalho Manso Pelícia

Demais autores: Matheus Feitosa de Azevedo

Editoração e Diagramação:

Rafael Victor Francisco e Silva – **Staepe - FMB/Unesp**

Coordenação do MEPAREM:

Coordenadora: Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan

Vice-Coordenadora: Profa. Associada Maria Regina Bentlin

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU – UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ANA CLARA GATTO – CRB 8/10577**

Fator estimulador de colônias de granulócitos em prematuros neutropênicos [recurso eletrônico] : evidências e recomendações atuais / Paloma Maria Gareti ... [*et al.*]. – Botucatu : FMB/UNESP, 2025.

16 p. : il., tab.

Mestrado Profissional associado à Residência Médica – MEPAREM

ISBN: 978-65-5067-100-6

1. Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos. 2. Neutropenia. 3. Prematuros
4. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. I. Gareti, Paloma Maria.
II. Bentlin, Maria Regina. III. Pelícia, Simone Carvalho Manso. IV. Azevedo, Matheus
Feitosa de. V. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina,
Botucatu.

CDD 618.9215

Sumário

CHEGANDO AO PROBLEMA.....	4
O PROBLEMA	5
OBJETIVOS.....	5
A RESPOSTA.....	6
ANÁLISE DO USO DO RG-CSF NOS GRUPOS TERAPÊUTICO VS PROFILÁTICO.....	9
CONCLUSÃO.....	14
IMPLICAÇÕES PRÁTICAS	14
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15

CHEGANDO AO PROBLEMA

A neutropenia e a leucopenia são alterações hematológicas comuns em recém-nascidos (RN) prematuros internados em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), com incidência próxima a 8%, podendo variar de 6% a 58% conforme a definição utilizada ¹.

Em 1979, Manroe et al.² propuseram valores de referência para a contagem de neutrófilos em RN a termo nas primeiras 120 horas de vida, com limites mínimos de 1750/mm³ e estabilização em torno de 5400/mm³. Posteriormente, Mouzinho et al. ³ analisaram prematuros de muito baixo peso e observaram que a maioria deles apresentavam contagens de neutrófilos fora desses parâmetros. Com base nessa observação, os autores sugeriram uma nova faixa de normalidade para essa população, variando de 1100 a 6000 neutrófilos/mm³.

Em 2008, Schmutz et al ⁴ analisaram a contagem de neutrófilos em RN de diferentes idades gestacionais, e propuseram como valores de referência aqueles encontrados no percentil 5, sendo de 2700 neutrófilos/mm³ para RN > 36 semanas, de 1000/mm³ para RN entre 28–36 semanas e 1300/mm³ para < 28 semanas.

Atualmente, a neutropenia pode ser definida por valores absolutos na contagem de neutrófilos abaixo de dois desvios-padrão da média para idade gestacional ou inferior ao percentil 5 ⁵. Para a prática diária, a literatura considera neutropenia os valores absolutos de neutrófilos < 1000/mm³ e para neutropenia grave valores < 500/mm³ ^{5,6}.

Os neutrófilos são a principal linha de defesa da imunidade inata e exercem um papel essencial na resposta inflamatória frente aos agentes infecciosos. A produção é regulada por citocinas hematopoiéticas, especialmente o fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) ⁷. Em RN prematuros, além da redução quantitativa dos neutrófilos, observa-se um comprometimento funcional dessas células, aumentando a susceptibilidade às infecções ⁸.

A maioria dos episódios de neutropenia ocorre na primeira semana de vida e são transitórios. Os RN mais acometidos são aqueles com muito baixo peso ao nascer (< 1500 gramas) ou com idade gestacional < 32 semanas ⁵. As causas da neutropenia são diversas e podem ser classificadas em três principais grupos: redução da produção (e.g., filhos de mães hipertensas, infecções virais), aumento da destruição (e.g., sepse, enterocolite necrosante) e marginalização excessiva no endólito microvascular ^{9,10}.

Dentre as possíveis causas, destaca-se a hipertensão materna. Nesses casos, acredita-se que a presença de um inibidor placentário comprometa a produção endógena do G-CSF, levando à

neutropenia¹¹. Por sua vez, a neutropenia crônica pode estar associada a diversas síndromes congênitas ou distúrbios imunomediados, exigindo uma avaliação especializada para diagnóstico definitivo ^{6,9}.

O principal risco da neutropenia no RN, mesmo quando transitória, é sua associação com quadros sépticos, tanto precoces quanto tardios. A redução na contagem e na função dos neutrófilos pode aumentar a suscetibilidade às infecções ^{5,12,13}.

O uso do fator estimulador de colônia de granulócitos recombinante (rG-CSF) tem indicação bem definida em casos de neutropenia crônica ⁶. Contudo, o uso do rG-CSF em RN com neutropenia por outras causas não está bem estabelecido na literatura. Estudos buscam responder se o uso do rG-CSF teria impacto na mortalidade e na sepse, porém os resultados ainda são conflitantes ^{14,15}.

O PROBLEMA

Considerando que a neutropenia, de origem infecciosa ou não, é comum em RN internados em UTIN, e que o uso do rG-CSF em recém-nascidos neutropênicos é controverso, este estudo foi proposto para responder as seguintes perguntas?

Quais as indicações do uso do rG-CSF em prematuros neutropênicos internados na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu Unesp (UTIN HC FMB) e qual o impacto em curto prazo do uso da medicação?

A hipótese é que o rG-CSF foi utilizado principalmente em prematuros com neutropenia por sepse, com aumento na contagem de neutrófilos, porém sem impacto na mortalidade.

OBJETIVOS

- Investigar o uso do rG-CSF em RN pré-termos neutropênicos internados na UTI Neonatal e avaliar a mortalidade desses pacientes durante a internação.
- Elaborar um protocolo de uso do rG-CSF em prematuros neutropênicos.

A RESPOSTA

Para responder à pergunta foi realizado um estudo longitudinal, retrospectivo, na UTI Neonatal do HC FMB Unesp, entre janeiro de 2017 a dezembro de 2023. Foram incluídos todos os RN pré-termos com contagem de neutrófilos menor que $1500/\text{mm}^3$ e que receberam rG-CSF, independente do peso de nascimento (PN) e número (nº) de doses. Foram excluídos os prematuros com malformações congênicas maiores e aqueles sem nenhuma contagem de neutrófilos durante a administração do medicamento. A amostra foi de conveniência, totalizando 32 RN. Foram estudadas variáveis maternas, do parto, dos RN e relacionadas ao uso do rG-CSF. Os RN foram comparados em dois grupos: terapêutico (neutropenia associada à sepse) vs profilático (neutropenia de causa não infecciosa). O desfecho foi o óbito durante o uso do rG-CSF ou durante a internação hospitalar. O desfecho secundário foi a ocorrência de sepse nos RN do grupo profilático. Os grupos foram comparados entre si, com testes paramétricos não paramétricos com valor de p em 5%.

Entre o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2023 foram internados 2508 RN na UTI Neonatal. Dentre estes, 36 receberam rG-CSF (1,4%), sendo que 3 foram excluídos por malformações congênicas maiores e um por idade gestacional ≥ 37 semanas, totalizando 32 RN (1,3%). A maioria deles recebeu rG-CSF por neutropenia de causa infecciosa (72%), associada à sepse. No grupo profilático a indicação do uso foi a neutropenia não infecciosa dos RN de mães com pré-eclâmpsia. A mortalidade em ambos os grupos foi alta, superior a 30%. O fluxograma do estudo encontra-se na figura 1.

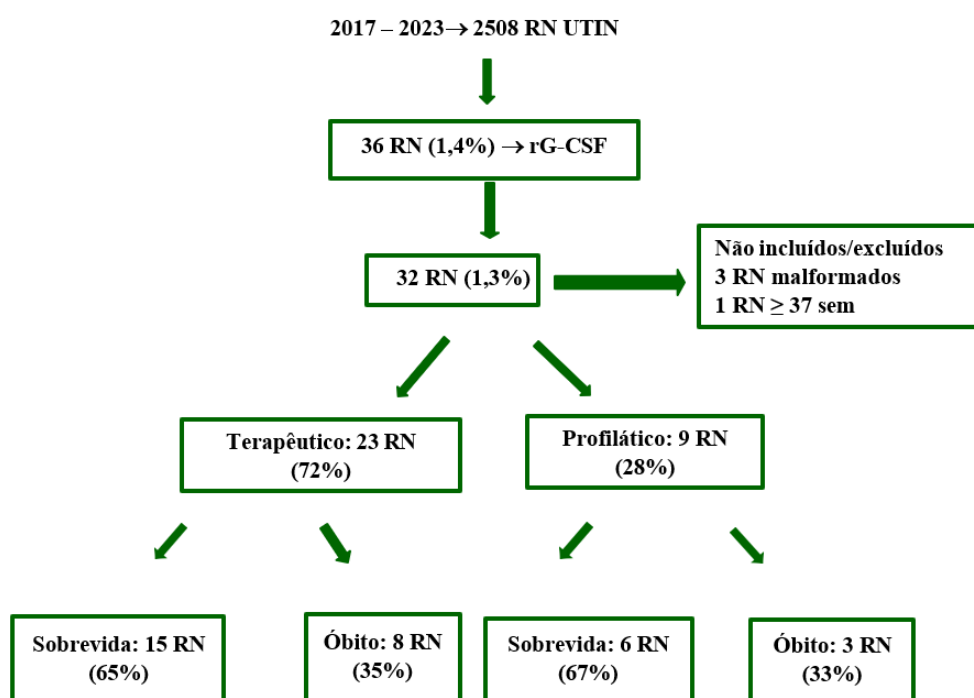


Figura 1. Fluxograma dos recém-nascidos que receberam o rG-CSF no período de 2017 a 2023.

A tabela 1 mostra os dados maternos e gestacionais nos grupos terapêuticos vs profilático. A única diferença observada foi a presença de pré-eclâmpsia, que ocorreu em todos os 9 RN do grupo profilático, e foi a causa da neutropenia neste grupo.

Tabela 1. Dados maternos e gestacionais nos grupos de RN que receberam rG-CSF: terapêutico vs profilático.

Variáveis	Total N=32	Terapêutico N=23	Profilático N=9	p-valor*
Primigesta (%)	13 (41)	7 (30)	6 (67)	0,060
Pré-eclâmpsia (%)	20 (62)	11 (48)	9 (100)	0,006
Bolsa rota > 18 horas (%)	1 (3)	1 (4)	0 (0)	0,525
Trabalho parto prematuro (%)	8 (25)	7 (30)	1 (11)	0,256
Corioamnionite (%)	3 (9)	3 (13)	0 (0)	0,255
Corticoide antenatal (%)	24 (75)	16 (70)	8 (89)	0,256
Sulfato de magnésio (%)	23 (72)	15 (65)	8 (89)	0,394

*Qui-quadrado

A tabela 2 mostra os dados dos RN que receberam rG-CSF. A maioria deles eram muito prematuros e de muito baixo peso ao nascer. A comparação entre os grupos mostrou que mais da metade dos RN no grupo profilático recebeu antibiótico nos primeiros 3 dias de vida, mesmo sem diagnóstico de infecção, e apesar do uso do rG-CSF, quase 50% dos RN apresentaram sepse tardia clínica. No grupo terapêutico, todos os RN desenvolveram sepse, sendo que tanto a sepse precoce (clínica e confirmada) quanto a sepse tardia confirmada ocorreram exclusivamente neste grupo.

Tabela 2. Dados do parto e dos recém-nascidos pré-termos que receberam rG-CSF nos grupos: terapêutico vs profilático.

Variáveis	Total N=32	Terapêutico N=23	Profilático N=9	p-valor
Parto cesárea (%)	27 (84)	18 (78)	9 (100)	0,127 ^{&}
Sexo masculino (%)	19 (59)	13 (56)	6 (67)	0,901 ^{&}
IG (sem) x ± dp	28,6 ± 1,9	28,5 ± 2,0	29,1 ± 1,8	0,460 [#]
Peso (g) x ± dp	1008 ± 375	1013 ± 396	996 ± 336	0,898 ^{**}
PIG (%)	11 (34)	9 (39)	2 (22)	0,623 ^{&}
Apgar 1º min x ± dp	4,8 ± 2,6	5 ± 2,5	4,5 ± 3,0	0,553 ^{***}
Apgar 5º min x ± dp	7,7 ± 1,5	7,7 ± 1,3	7,7 ± 2,2	0,996 ^{***}
Reanimação sala parto (%)	24 (75)	18 (78)	6 (67)	0,695 [*]
SDR (%)	29 (90)	21 (91)	8 (89)	0,833 [*]
Surfactante na SDR (%)	23/29 (79)	16/21 (76)	7/8 (87)	0,642 [*]
PCA (N=27) (%)	9 (33)	5/19 (26)	4/8 (50)	0,317 [*]
HPIV III/IV (N= 28) (%)	5 (18)	4/20 (20)	1/8 (12)	0,9378 ^{&}
ATB primeiros 3 dv (%)	10 (31)	5 (22)	5 (55)	0,063 [*]
Sepse precoce clínica (%)	6 (19)	6 (26)	0 (0)	0,150 ^{&}
Sepse precoce HMC + (%)	4 (12)	4 (17)	0 (0)	0,303 ^{&}
Sepse tardia clínica (%)	9 (28)	5 (22)	4 (44)	0,226 ^{&}
Sepse tardia HMC + (%)	10 (31)	10 (43)	0 (0)	0,030 ^{&}
Morte (%)	11 (34)	8 (35)	3 (33)	0,938 ^{&}
Dias internação (md; min-max)	57 (2-327)	38 (2-196)	51 (4-327)	0,447 ^{**}

IG: idade gestacional; sem: semanas; x: média; dp: desvio padrão; g: gramas; PIG: pequeno para idade gestacional; SDR: síndrome do desconforto respiratório; RN: recém-nascido; PCA: persistência do canal arterial; HPIV: hemorragia peri intraventricular; ATB: antibiótico; DV: dias de vida; HMC: hemocultura; Md: mediana; min: mínimo; max: máximo.

#teste t; *qui-quadrado; **distribuição gamma; ***Poisson; & Teste exato de fisher

Dos 32 RN prematuros incluídos no estudo, 11 (34%) evoluíram para o óbito. A figura 2 mostra a distribuição dos óbitos nos grupos terapêutico e profilático.

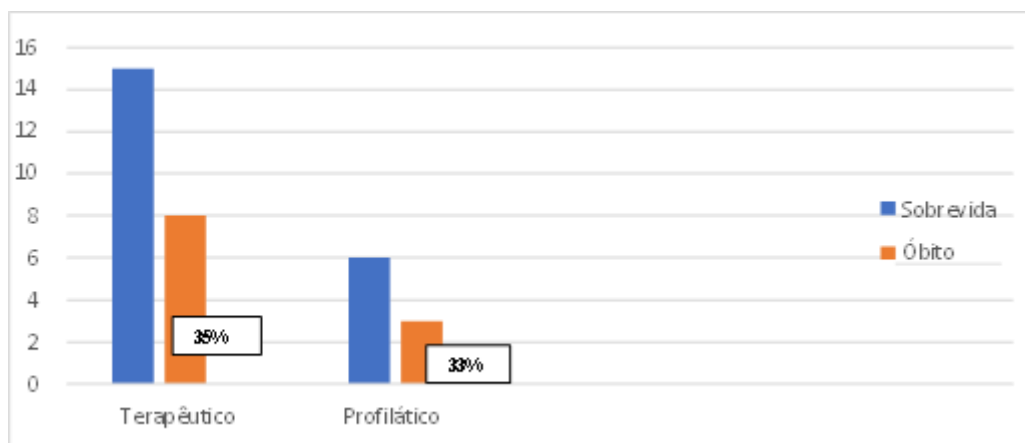


Figura 2. Ocorrência de óbitos nos grupos terapêutico vs profilático.

Dentre os 8 RN que evoluíram para óbito no grupo terapêutico, 7 receberam rG- CSF na primeira semana de vida, sendo que em 4 deles o óbito ocorreu durante o tratamento e em 3 RN, após 30 dias. O oitavo óbito ocorreu em um RN que recebeu rG- CSF aos 23 dias de vida, com o óbito registrado uma semana após o uso da medicação. Já no grupo profilático, todos os 3 óbitos ocorreram em RN que receberam o rG-CSF nas primeiras 24 horas de vida. Em dois casos o óbito se deu na primeira semana de vida (hemorragia pulmonar e perfuração intestinal), e o terceiro foi com mais de 30 dias de internação por sepse tardia.

ANÁLISE DO USO DO RG-CSF NOS GRUPOS TERAPÊUTICO VS PROFILÁTICO

A administração da primeira dose do rG-CSF foi precoce em ambos os grupos, em torno do primeiro dia de vida no grupo profilático e entre segundo e terceiro dia no grupo terapêutico. A média de doses recebidas foi de duas (tabela 3 e figura 3). Não foram encontrados nos prontuários registros de efeitos adversos associados ao uso da medicação.

Tabela 3. Administração do rG-CSF nos grupos terapêutico vs profilático: tempo de vida e número de doses.

Administração do rG-CSF	Total N=32	Terapêutico N=23	Profilático N=9	p valor
Horas vida 1ª dose (md; min-max)	64 (5-552)	68(6-552)	24 (5-120)	0,150**
Nº doses (x ± dp)	2 ± 0,72	2 ± 0,72	2 ± 0,50	0,411#

Md; mediana; Min:mínimo; Max:máximo; Nº:número; x:média; dp:desvio padrão; **gamma; # binomial negativa.

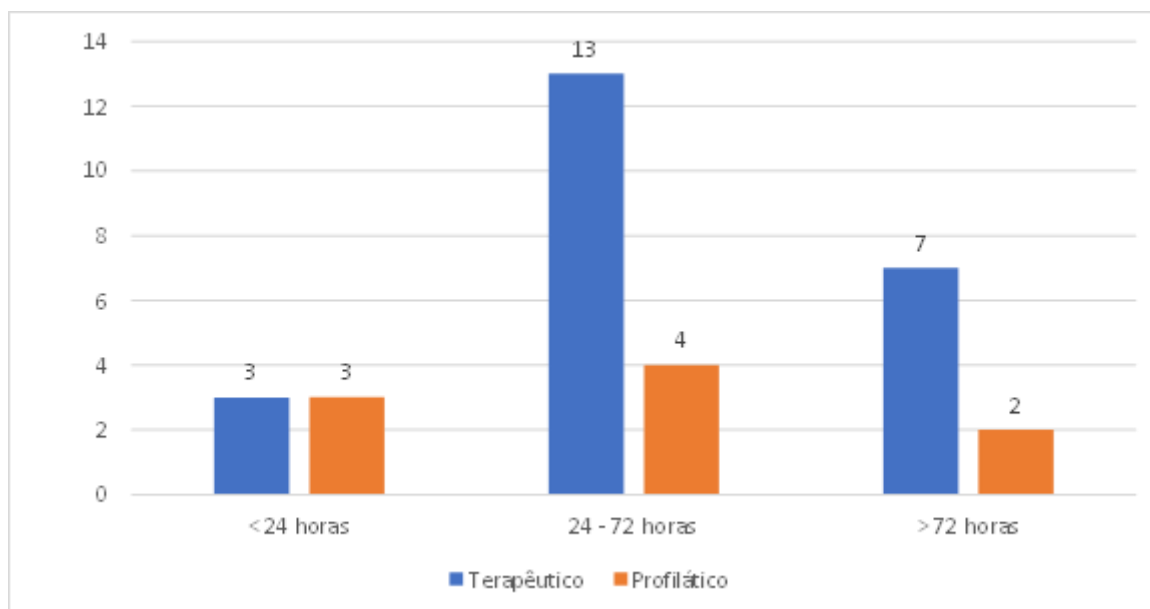


Figura 3. Tempo de vida em horas da administração do rG-CSF nos grupos terapêutico vs profilático.

A tabela 4 mostra as variáveis hematológicas pré realização do rG-CSF, com destaque para a contagem de leucócitos que foi menor no grupo terapêutico.

As contagens de neutrófilos pré medicação e pós primeira e segunda doses de rG-CSF encontram-se na tabela 5 e figura 4. Não houve um padrão de coleta de hemograma após a administração da medicação, por isso o N total variou após cada dose.

Tabela 4. Variáveis hematológicas pré realização do rG-CSF

Variáveis	Total N = 32	Terapêutico N= 23	Profilático N = 9	p-valor#
Leucócitos	1920 (900-500)	1900 (900-4500)	3400 (1700-5000)	0,006
Plaquetas (x 10 ³)	88 (12 -226)	86 (12 -224)	117 (34 – 226)	0,258
Neutrófilos+monócitos	655 (60-1530)	690 (60-1530)	610 (310-1380)	0,779

#binomial negativa; N= número de pacientes que tiveram hemograma analisados pré medicação

Tabela 5. Contagem de neutrófilos pré e pós primeira e segundas doses do rG-CSF nos grupos terapêutico vs profilático.

Neutrófilos /mm ³ Md (min-max)	Total	Terapêutico	Profilático	p-valor#
Pré rG-CSF	396 (30-1100) N=32	390 (30-1110) N=23	400 (260-840) N=9	0,903
Pós 1ª dose	1510 (100-31970) N=12	1995 (100-31970) N=9	1220 (480-1480) N=3	0,082
Pós 2ª dose	4200 (290-14780) N=20	5080 (290-9860) N=14	3170 (1120-14780) N=6	0,365

N= número de pacientes que tiveram hemograma analisados antes e após cada dose; Md; mediana; Min:mínimo; Max:máximo; #binomial negativa

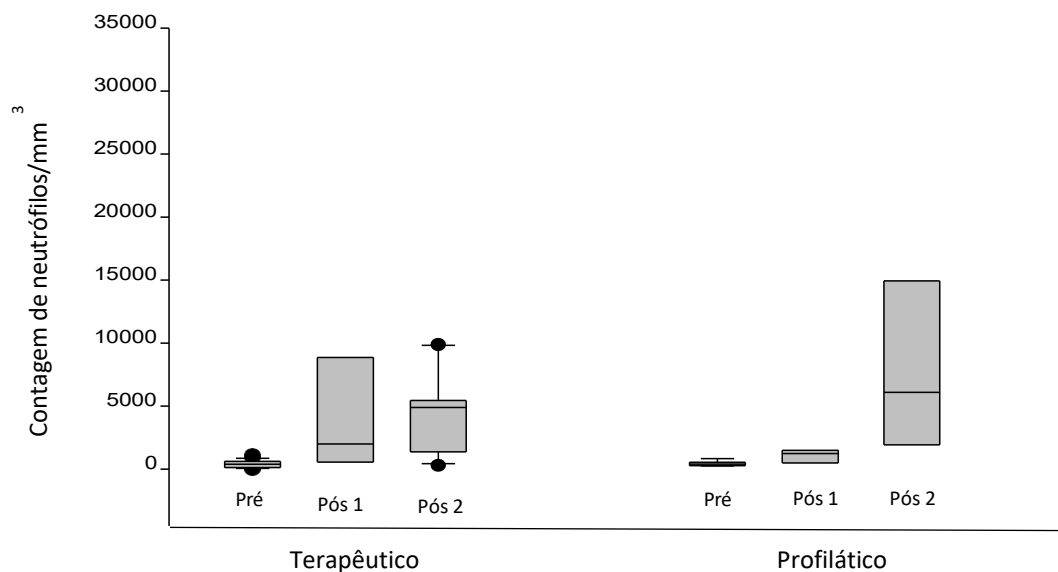


Figura 4. Box plot da contagem de neutrófilos/mm³ pré uso do rG-CSF (Pré), pós primeira (Pós 1) e pós segunda (Pós 2) doses nos grupos terapêutico vs profilático

Neste estudo o uso do rG-CSF ocorreu mais frequentemente em RN muito prematuros e de muito baixo peso ao nascer e a principal indicação foi a neutropenia associada à sepse (grupo terapêutico) e em menor percentual a neutropenia dos filhos de mães com pré-eclâmpsia (grupo profilático). A neutropenia é relativamente frequente em RN e acomete mais de 50% dos prematuros de muito baixo peso ao nascer (<1500g) na primeira semana de vida e mais de 38% naqueles < 1000g ^{1,16}. A neutropenia associada à sepse resulta do aumento da destruição de neutrófilos, enquanto a neutropenia relacionada à hipertensão materna decorre da redução da produção dessas células, e ambas estão entre as principais causas de neutropenia em prematuros ^{4,15}.

A mortalidade em ambos os grupos foi alta, superior a 30%, e sabe-se que a presença de neutropenia em prematuros de muito baixo peso, pode aumentar o risco de sepse e morte, especialmente se ela for grave (< 500 neutrófilos/mm³) e prolongada (mais que 5 dias) ¹⁰. Apesar de não haver um grupo controle, é possível afirmar que essas cifras são muito altas quando comparamos com coorte histórica do serviço. Em 2024, Gerios et al ¹⁷ publicaram um estudo incluindo 752 RN de muito baixo peso, com idade gestacional entre 23 a 33 semanas, internados na UTIN do HC FMB Unesp entre 2008 a 2017, onde a mortalidade geral da coorte foi de 16%, na sepse tardia confirmada foi de 23,9%, e no grupo sem sepse foi de 8,9%, ou seja, cifras menores às encontradas nessa população que utilizou o rG-CSF.

Outro dado a ser analisado é que, dos 11 óbitos ocorridos entre os 32 neonatos que receberam rG-CSF, mais da metade (54%) ocorreram durante o tratamento ou em menos de uma semana após a administração da medicação. No grupo terapêutico, foi possível associar a morte por sepse a 5 dos 8 óbitos, enquanto no grupo profilático todos os 3 óbitos ocorreram em RN que receberam o rG-CSF nas primeiras 24 horas de vida. Em dois casos o óbito se deu na primeira semana de vida (hemorragia pulmonar e perfuração intestinal), e o terceiro foi com mais de 30 dias de internação por sepse tardia, o que reforça que o uso da medicação não teve impacto na mortalidade.

O rG-CSF é um tratamento utilizado para casos de neutropenia em RN, uma vez que estimula a liberação de neutrófilos da medula óssea, induz a proliferação mieloide e aumenta o número de neutrófilos circulantes ¹⁴. No período neonatal a indicação consensual é na neutropenia crônica grave que inclui algumas síndromes de insuficiência medular, neutropenia congênita e as imunomediadas ⁶. Nas neutropenias mais comumente observadas em prematuros, como nos casos de hipertensão materna, restrição de crescimento intrauterino e sepse, a literatura é controversa sobre o uso do rG-CSF. Em condições não infecciosas, a maioria das neutropenias são transitórias, com baixa probabilidade de complicações sépticas e acabam se resolvendo até o final da primeira semana de vida. Já nas neutropenias de causa infecciosa, a normalização dos neutrófilos ocorre com o controle da infecção ⁶.

Dois estudos multicêntricos recentes demonstraram o aumento da contagem dos neutrófilos após o uso do rG-CSF, porém sem impacto na sobrevida. Em um deles, um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, com 200 prematuros menores ou iguais a 32 semanas de idade gestacional que apresentavam contagem de neutrófilos < 1500/mm³, randomizados para receber o rG-CSF ou placebo por 3 dias. O desfecho foi a sobrevida sem sepse confirmada após 4 semanas de tratamento, que foi de 72% no grupo medicação e 67% no grupo placebo, sem diferença entre os grupos ¹⁸. O outro estudo foi de coorte multicêntrica com mais de 30.000 crianças com contagem de neutrófilos ≤ 1500 /mm³, durante os primeiros 120 dias de vida. O uso de rG-CSF ocorreu em 7% dos casos e, quando comparados com os que não foram tratados, os que receberam o tratamento apresentaram recuperação mais rápida da neutropenia. No entanto, a sepse e a morte foram maiores nesse grupo até o 14º dia após tratamento ¹⁹.

Assim, considerando que a medicação tem baixo impacto na mortalidade, as estratégias que ainda sustentam a utilização do rG-CSF em RN neutropênicos seriam a

neutropenia grave com contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ por ao menos 2 dias ou entre 500-999/ mm^3 por 5 dias ou mais^{10,20}, não devendo ser utilizado de forma rotineira.

CONCLUSÃO

O uso do rG-CSF em prematuros neutropênicos internados na UTIN do HC FMB Unesp foi baixo e ocorreu principalmente nos RN muito prematuros e de muito baixo peso ao nascer. A principal indicação do uso foi a neutropenia associada à sepse (grupo terapêutico), e em menor percentual a neutropenia dos filhos de mães com pré-eclâmpsia (grupo profilático).

Observou-se um aumento na contagem de neutrófilos, no entanto, esse aumento não impactou na mortalidade, que permaneceu elevada, superior a 30% em ambos os grupos. A incidência de sepse tardia no grupo profilático também foi alta, próximo a 50%.

IMPLICAÇÕES PRÁTICAS

Assim, considerando que a medicação não impacta na mortalidade, a recomendação atual é:

- Não usar o rG-CSF de rotina
- Uso criterioso em:
 - * Neutropenias crônicas;
 - * RN neutropênicos com contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ por 2 dias consecutivos ou entre $500-999/\text{mm}^3$ por 5 dias consecutivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maheshwari A. Neutropenia in the newborn. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(1):43-9. doi: 10.1097/MOH.0000000000000010.
2. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*. 1979; 95(1):89-98. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80096-7.
3. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sánchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics*. 1994; 94(1):76-82.
4. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol*. 2008; 28(4):275-81. doi: 10.1038/sj.jp.7211916.
5. Shah J, Balasubramaniam T, Yang J, Shah PS. Leukopenia and Neutropenia at birth and sepsis in preterm neonates of <32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2022; 39(9):965- 972. doi: 10.1055/s-0040-1721133.
6. Christensen RD. Medicinal uses of hematopoietic growth factors in neonatal medicine. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;261:257-283. doi: 10.1007/164_2019_261.
7. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30:459-89. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942.
8. Raymond SL, Mathias BJ, Murphy TJ, Rincon JC, López MC, Ungaro R et al. Neutrophil chemotaxis and transcriptomics in term and preterm neonates. *Transl Res*. 2017; 190:4-15. doi: 10.1016/j.trsl.2017.08.003.
9. Al-Mulla ZS, Christensen RD. Neutropenia in the neonate. *Clin Perinatol*. 1995; 22(3):711-39.
10. Del Vecchio A, Christensen RD. Neonatal neutropenia: what diagnostic evaluation is needed and when is treatment recommended? *Early Hum Dev*. 2012; Suppl 2:S19-24. doi: 10.1016/S0378-3782(12)70007-5.
11. Koenig JM, Christensen RD. The mechanism responsible for diminished neutrophil production in neonates delivered of women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(2):467-73. doi: 10.1016/0002-9378(91)90118-b.

12. Gray PH, Rodwell RL. Neonatal neutropenia associated with maternal hypertension poses a risk for nosocomial infection. *Eur J Pediatr*. 1999; 158(1):71-3. doi: 10.1007/s004310051013.
13. Manzoni P, Farina D, Monetti C, Priolo C, Leonessa M, Giovannozzi C, Gomirato G. Early-onset neutropenia is a risk factor for *Candida* colonization in very low-birth-weight neonates. *Diagn Microbiol* 10.1016/j.diagmicrobio.2006.10.018. *Infect Dis*. 2007; 57(1):77-83. doi:
14. Calhoun DA, Christensen RD, Edstrom CS, Juul SE, Ohls RK, Schibler KR, Sola MC, Sullivan SE. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology. *Clin Perinatol*. 2000; 27(3):733-53. doi: 10.1016/s0095-5108(05)70048-8.
15. Christensen RD, Calhoun DA, Rimsza LM. A practical approach to evaluating and treating neutropenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000; 27(3):577–601.
16. Shah J, Balasubramaniam T, Yang J, Shah PS. Leukopenia and Neutropenia at birth and sepsis in preterm neonates of <32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2022; 39(9):965-972. doi: 10.1055/s-0040-1721133.
17. Gerios L, Rodrigues VHB, Corrente JE, Lyra JC, Rugolo LMSS, Bentlin MR. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Premature Infants: A 10-Year Review of a Brazilian Tertiary University Hospital-the Challenge Remains.*Am J Perinatol* 2024;41(S 01):e1725-e1731. doi: 10.1055/s-0043-1768702.
18. Kuhn P, Messer J, Paupe A, Espagne S, Kacet N, Mouchnino G, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of prophylactic recombinant granulocyte colony stimulating factor in preterm neonates with neutropenia. *J Pediatr* 2009;155:324–30.
19. Lee JÁ, Sauer B, Tuminski W, Cheong J, Fitz-Henley J, Mayers M et al on behalf of the Best Pharmaceuticals for children act – Pediatric Trials Network Steering Committee. Effectiveness of G-CSF in hospitalized infants with neutropenia. *Am J Perinatol* 2017; 34(5):458-64.
20. Chirico G. Neutropenia in Preterm Infants. *Curr Pediatr Ver* 2023;19(4):352-356. doi: 10.2174/1573396319666221216121530.



CAPES

Coordenação de
Aperfeiçoamento de
Pessoal de Nível Superior

ISBN: 978-65-5067-100-6

CDL



9 786550 671006

unesp 
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



Programa de Pós-Graduação em Medicina
Mestrado Profissional Associado à Residência Médica
FMB - UNESP