

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 08/04/2026.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Paloma Maria Gareti

**Uso de fator estimulador de colônia de granulócitos em UTI
neonatal: estudo de série de casos e revisão de literatura**

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, no programa de Pós-Graduação em Medicina - Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Orientadora: Profa. Associada Maria Regina Bentlin

Coorientadora: Profa. Dra. Simone Carvalho Manso Pelícia

Botucatu, 2025

Paloma Maria Gareti

Uso de fator estimulador de colônia de granulócitos em UTI neonatal: estudo de série de casos e revisão de literatura

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, no programa de Pós-Graduação em Medicina - Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Orientadora: Profa. Associada Maria Regina Bentlin

Coorientadora: Profa. Dra. Simone Carvalho Manso Pelícia

Botucatu, 2025

G229u Gareti, Paloma Maria
 Uso de fator estimulador de colônia de granulócitos em UTI neonatal: estudo de série de casos e revisão de literatura / Paloma Maria Gareti. -- Botucatu, 2025
 47 p. : il., tabs. + projeto

 Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
 Orientadora: Maria Regina Bentlin
 Coorientadora: Simone Manso Pelicia Carvalho

 1. fator estimulador de colônia de granulócitos. 2. recém-nascido. 3. neutropenia. 4. sepse. I. Título.

Impacto Potencial desta Pesquisa

Esta pesquisa tem como objetivo analisar criticamente a utilização do fator estimulador de colônias de granulócitos recombinante (rG-CSF) em recém-nascidos, considerando as incertezas existentes quanto à sua eficácia no uso rotineiro para a melhora dos desfechos relacionados à sepse e à sobrevida neonatal.

Adicionalmente, o estudo contribui para a literatura científica — ainda limitada, especialmente no contexto nacional — sobre a aplicação clínica de rotina dessa terapêutica na população neonatal.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE PALOMA MARIA GARETI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 08 dias do mês de abril do ano de 2025, às 14h, no(a) Sala de reuniões 02 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de PALOMA MARIA GARETI, intitulada **Uso de fator estimulador de colônia de granulócitos em UTI neonatal: estudo de série de casos e revisão de literatura.**

A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. MARIA REGINA BENTLIN (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. LIGIA MARIA SUPPO DE SOUZA RUGOLO (Participação Presencial) do(a) Depto de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. RENATA SAYURI ANSAI PEREIRA DE CASTRO (Participação Presencial) do(a) Centro de Ciências Biológicas e da Saúde / Universidade Federal de São Carlos. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. MARIA REGINA BENTLIN

Agradecimentos

Agradeço à Deus pela oportunidade de estudar cada vez mais sobre a neonatologia, especialidade que escolhi para trilhar meu caminho profissional e, assim, poder me aprofundar cada vez mais nesta área encantadora, mas também repleta de desafios.

À Dra. Maria Regina, minha orientadora, que me apoiou, orientou e ensinou, sendo também um exemplo de neonatologista competente e humana. À Dra. Grasiela, que me incentivou a seguir com o mestrado, desafiando-me a não me acomodar. Aos mestres que contribuíram e continuam a contribuir para minha formação, sempre em prol da melhoria da assistência aos nossos recém-nascidos: Dr. João, Dra. Lígia, Dra. Ana Karina, Dra. Ludmila, entre tantos outros com os quais tenho o privilégio de conviver.

Agradeço também ao meu marido Daniel, pelo apoio nos momentos de desespero e por sempre me incentivar. À minha melhor amiga Fernanda, minha dupla, sempre disposta a segurar minha mão nos momentos mais difíceis, além de ser também exemplo de médica neonatologista. E à minha família, especialmente ao meu pai, minha madrasta e minha avó, pelo apoio incondicional, sendo sempre minha base todos por esses anos.

Resumo

Introdução: Recém-nascidos (RN) internados em UTI Neonatal (UTIN) podem apresentar neutropenia associada à sepse ou à condições não infecciosas. O uso do fator estimulador de colônia de granulócitos recombinante (rG-CSF) em RN neutropênicos é controverso pois há dúvidas se ele melhora a mortalidade. **Objetivos:** Investigar em RN neutropênicos o uso do rG-CSF e avaliar o desfecho morte. **Métodos:** Estudo longitudinal realizado na UTIN do HC FMB UNESP, entre janeiro de 2017 a dezembro de 2023, após aprovação do comitê de ética. Foram incluídos os RN pré-termos neutropênicos que receberam rG-CSF, independente do peso de nascimento (PN) e número (nº) de doses recebidas; excluídos aqueles sem controle hematológico durante o tratamento ou com malformações congênicas maiores. A amostra foi de conveniência totalizando 32 RN. Foram estudadas variáveis maternas, do parto, dos RN e aquelas relacionadas ao uso do rG-CSF (tempo de vida, nº doses, contagem de neutrófilos pré e pós medicação). Desfecho: óbito. Comparação entre grupos: terapêutico (sepse) vs profilático (causa não infecciosa). **Estatística:** descritiva e comparação entre grupos por teste t student, exato de Fisher, teste qui quadrado, binomial negativa e distribuição de Poisson com significância estatística de 5%. **Resultados:** Dos 2508 RN internados na UTI, 36 receberam rG-CSF (1,4%) e 32 RN foram incluídos. As médias de peso de nascimento e idade gestacional foram respectivamente 1088 gramas e 28,6 semanas; 23 RN (72%) receberam rG-CSF no grupo terapêutico (neutropenia associada à sepse) e 9 RN (28%) no profilático (associada à pré-eclâmpsia). A mortalidade foi de 35% no grupo terapêutico e 33% no profilático. No grupo profilático 45% apresentaram sepse tardia clínica. O uso do rG-CSF ocorreu entre 2º e 3º dias de vida, em RN com neutropenia grave (mediana $400/\text{mm}^3$) atingindo valores $> 1500/\text{mm}^3$ após a segunda dose. **Conclusão:** O uso do rG-CSF foi baixo e ocorreu em RN muito prematuros e de muito baixo peso. A principal indicação foi de neutropenia associada à sepse. Houve aumento da contagem de neutrófilos, mas a mortalidade foi alta em ambos os grupos. No grupo profilático a incidência de sepse tardia clínica também foi elevada. Portanto, o uso de rotina do rG-CSF não é recomendado.

Palavras chaves: recém-nascido; neutropenia; fator estimulador de colônia de granulócitos; sepse.

Abstract

Introduction: Neonatal infants admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) may present with neutropenia associated with either sepsis or non-infectious conditions. The use of recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF) in neutropenic neonates is controversial, as there are uncertainties regarding its impact on mortality.

Objectives: This study aimed to investigate the use of rG-CSF and analyze mortality

outcomes associated with its use. **Methods:** A longitudinal study conducted in the NICU of the HC FMB UNESP from January 2017 to December 2023, after approval by the ethics committee. Preterm neutropenic neonates who received rG-CSF were included, regardless of birth weight (BW) and the number of doses received; those without hematological monitoring during treatment or with major congenital malformations were excluded. The sample was convenience-based, totaling 32 neonates. Maternal, birth, neonatal variables, and those related to the use of rG-CSF (life duration, number of doses, neutrophil count before and after medication) were studied. Outcome: death. Group comparison: therapeutic (sepsis) vs prophylactic (non-infectious cause).

Statistics: descriptive and group comparison using Student's t-test, Fisher's exact test, chi-square test, negative binomial, and Poisson distribution with statistical significance set at 5%.

Results: Of the 2508 neonates admitted to the NICU, 36 received rG-CSF (1.4%) and 32 were included. The mean birth weight and gestational age were 1088 grams and 28.6 weeks, respectively. Twenty-three neonates (72%) received rG-CSF in the therapeutic group (neutropenia associated with sepsis) and 9 (28%) in the prophylactic group (associated with preeclampsia). The mortality rate was 35% in the therapeutic group and 33% in the prophylactic group. In the prophylactic group, 45% presented late-onset clinical sepsis. rG-CSF was administered between the 2nd and 3rd days of life in newborns with severe neutropenia (median 400/mm³), reaching values >1500/mm³ after the second dose.

Conclusion: The use of rG-CSF was limited and occurred in very preterm and very low birth weight neonates. The main indication was neutropenia associated with sepsis. There was an increase in neutrophil count, but mortality was high in both groups. In the prophylactic group, the incidence of late-onset clinical sepsis was also elevated. Therefore, routine use of rG-CSF is not recommended.

Keywords: newborn; neutropenia; granulocyte colony-stimulating factor; sepsis.

SUMÁRIO

1. Introdução -----	10
a. Neutropenia no recém-nascido -----	10
b. Importância dos neutrófilos -----	11
c. Particularidades do RN -----	11
d. Neutropenia associada a hipertensão materna -----	12
e. Neutropenia associada a sepse -----	13
f. Neutropenia crônica -----	13
g. Uso do fator estimulador de colônia de granulócitos -----	14
2. Justificativa, pergunta e hipótese -----	16
3. Objetivos -----	16
4. Métodos -----	16
5. Resultados -----	20
6. Conclusões -----	27
7. Referências -----	27
8. Artigo para publicação: Uso de fator estimulador de colônia de granulócitos em prematuros neutropênicos: estudo de série de casos-----	31

Introdução:

Neutropenia no recém-nascido

Neutropenia e leucopenia são usualmente encontrados em recém-nascidos (RN) pré-terminos internados em UTIs neonatais (UTIN), com incidência próxima a 8% podendo variar de 6-58% a depender da definição utilizada ¹. Os valores de neutropenia não estão bem estabelecidos na literatura. Em 1979, Manroe et al. ² estudaram valores de neutrófilos em RN termos saudáveis nas primeiras 120 horas de vida. Os valores mínimos encontrados foram de 1750/mm³ com 72 horas estabilizando em torno de 5400/mm³ com 120 horas de vida. O estudo destacou também fatores que podem interferir nessa contagem como os quadros de sepse, hipertensão gestacional, hemorragia periventricular e asfíxia, porém os valores mínimos de neutrófilos não foram determinados nesses casos².

Em 1994, Mouzinho et al. ³ descreveram a dinâmica dos neutrófilos em prematuros de muito baixo peso ao nascer, do nascimento até 28 dias de vida, excluindo aqueles com complicações neonatais. Nas primeiras 60 horas de vida, a maioria dos RN pré-terminos apresentavam contagem de neutrófilos fora do intervalo de referência previamente estabelecido por Manroe et al. ²; 67% dos pacientes estavam abaixo dos valores de referência e 95% estavam abaixo do percentil 5. Logo após o nascimento, a contagem de neutrófilos estava em torno de 500 neutrófilos/mm³, aumentando para 2200 neutrófilos/mm³ entre 18 e 20 horas de vida. Contudo, houve uma redução nas horas seguintes com estabilização em aproximadamente 1100 neutrófilos/mm³. Os limites superiores não divergiram substancialmente de Manroe et al. ², entretanto a ascensão e queda dos neutrófilos ocorreu de forma mais gradual. Diante da variação observada, os autores propuseram uma nova faixa de normalidade com limites entre 1100 a 6000 neutrófilos/mm³. O estudo mostrou também que, após o 7º dia de vida, a neutropenia raramente foi identificada entre os RN, enquanto a neutrofilia ocorreu em 86% dos casos³.

Uma revisão realizada em 2008 por Schmutz et al. ⁴ investigou a contagem de neutrófilos em grupos de RN com diferentes idades gestacionais, excluindo-se aqueles com sepse bacteriana, neutropenia congênita, trissomias e os filhos de mães com hipertensão gestacional. Os autores observaram que, nas primeiras horas de vida, os valores de neutrófilos eram baixos. Entretanto, houve um aumento progressivo da contagem ao longo do primeiro dia de vida. Os valores descritos no percentil 5 foram de 2700 neutrófilos/mm³ para os maiores que 36 semanas, 1000 neutrófilos/mm³ para aqueles entre 28 e 36 semanas e 1300 neutrófilos/mm³ para os menores que 28 semanas⁴.

Atualmente, a neutropenia pode ser definida como sendo o número absoluto de neutrófilos menor que 2 desvios padrões da média para idade, ou valores abaixo do percentil 5⁵. Entretanto esta definição é difícil, pois os valores de referência variam em função da idade gestacional, da idade pós-natal, do sexo, do tipo de parto e altitude⁴. Para prática diária, a literatura propõe considerar como neutropenia os valores absolutos menores que 1000/mm³ e neutropenia grave valores que persistem menores que 500/mm³^{5,6}.

Importância dos Neutrófilos

Os neutrófilos são células leucocitárias fundamentais para a resposta imune inata e desempenham um papel crucial na defesa do organismo contra infecções. Eles são formados a partir da proliferação e diferenciação das células precursoras da medula óssea durante o processo de hematopoiese, que é regulado por várias citocinas, sendo o fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) um dos principais. Em geral, são os primeiros leucócitos a chegarem ao local da infecção, desempenhando um papel importante de fagocitose com captura e destruição dos patógenos, além de liberarem mediadores inflamatórios⁷.

Após saírem da medula óssea, os neutrófilos circulam por aproximadamente 6 a 8 horas, com a função principal de coordenar e executar a resposta fisiológica à inflamação⁷. Agem precocemente contra patógenos e são as células do sistema imunológico mais predominantes no sangue humano. Constituem parte da imunidade inata e ajudam na resposta inicial da imunidade específica, com papel central no reconhecimento e resposta aos processos infecciosos⁸.

Particularidades do Recém Nascido

Tanto os RN a termo como os prematuros apresentam uma resposta imunológica menos eficiente, mas essa imaturidade é mais acentuada nos prematuros⁸. Estes, apresentam neutrófilos com cinética e função diminuídas, além de deficiência quantitativa, o que gera preocupação devido ao aumento do risco às infecções. O estudo de Raymond et al.⁸ analisou a quimiotaxia dos neutrófilos e a migração em resposta a substância quimioatrativa no período de 10 horas. O grupo de RN pré-termos demonstrou um perfil médio de migração inferior e uma velocidade de migração reduzida em comparação com os adultos jovens e os RN a termo. Além da análise da migração, o estudo também investigou a expressão genética dos neutrófilos em prematuros. Os

resultados mostraram uma desregulação transcricional, indicando que esses neutrófilos não conseguem manter uma resposta imune bem sucedida frente aos patógenos⁸.

A maioria dos episódios neutropênicos ocorrem na 1ª semana de vida e são transitórios, apenas 10 a 20% persistem mais que 5 a 7 dias. Os RN mais acometidos são os prematuros menores que 1500g ou menores que 32 semanas, especialmente aqueles com restrição do crescimento fetal⁵.

A neutropenia ocorre por vários fatores e pode ser classificada em três principais grupos^{9,10}:

- 1º - redução na produção de neutrófilos;
- 2º - aumento na destruição de neutrófilos;
- 3º - marginalização excessiva dos neutrófilos no endotélio microvascular.

O primeiro grupo engloba RN de mães hipertensas, transfusão feto fetal (na condição do doador), doença hemolítica do grupo Rh, neutropenia crônica em síndromes de insuficiência medular, erro inato do metabolismo, infecção viral, deficiência de cobre, restrição de crescimento intrauterino. O segundo grupo é representado pela sepse fúngica e bacteriana, enterocolite necrosante, neutropenia neonatal aloimune ou autoimune. E no terceiro, os exemplos são a neutropenia induzida por drogas, neutropenia idiopática da prematuridade e pseudoneutropenia¹⁰.

O principal risco da neutropenia no RN, mesmo que transitória, é a associação com quadros sépticos, precoces ou tardios^{5, 11}. Estudo realizado por Manzoni et al.¹² buscou avaliar a relação da neutropenia na primeira semana de vida de RN de muito baixo peso ao nascer e a colonização por *Cândida* sp, detectada em culturas de vigilância. Apesar da neutropenia ter sido transitória, o fato dos RN serem neutropênicos nos primeiros dias de vida fez com que esses pacientes evoluíssem com grau mais intenso de colonização por *Cândida* sp quando comparados àqueles com peso e idade gestacional semelhantes e sem neutropenia¹².

Neutropenia associada à hipertensão materna

Muitos estudos associam a neutropenia neonatal à hipertensão materna^{11,13,14}, com ocorrência já ao nascimento. Uma das possíveis causas é a presença de um inibidor na placenta, que reduz a produção endógena do G-CSF com declínio na produção de neutrófilos¹³. Pesquisa sobre o tema também evidenciou aumento de proteínas da via apoptótica nos soros de neonatos e de suas mães hipertensas, o que pode representar também uma maior destruição dos neutrófilos¹⁵. Porém, esse tipo de neutropenia não é

acompanhada de desvio à esquerda dos leucócitos ou de anormalidades dos neutrófilos. Geralmente ela é transitória e se resolve na primeira semana de vida ^{14,16}.

A incidência de sepse em RN de mães com pré-eclâmpsia é controversa. Enquanto alguns estudos demonstram essa associação, com maior incidência da infecção hospitalar ^{11,17}, outros não confirmam esses dados. O estudo multicêntrico conduzido por Procianoy et al. ¹⁸ contribuiu para essa discussão ao investigar a associação entre a pré-eclâmpsia e a sepse neonatal em prematuros de muito baixo peso. Foram incluídos 911 RN de mães com pré-eclâmpsia e um grupo controle, estratificados de acordo com a idade gestacional (≤ 27 semanas, 28-31 semanas e ≥ 32 semanas). A neutropenia (considerada neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$) foi maior no grupo dos RN de mães com pré-eclâmpsia e a incidência de sepse precoce e tardia não apresentou diferença entre os grupos. O estudo mostrou também que a neutropenia estava associada à morte independente da presença de pré-eclâmpsia ou sepse ¹⁸.

Neutropenia associada à Sepse

Sepse é uma importante causa de mortalidade no período neonatal, principalmente nos RN prematuros. Os neutrófilos têm função de organizar e coordenar a resposta à inflamação, porém a imaturidade do sistema imunológico pode contribuir para suscetibilidade desses pacientes à infecção ¹⁹.

O estudo realizado por Shah et al. ²⁰ avaliou a relação da neutropenia e leucopenia com a incidência de sepse. A coorte foi composta de 542 neonatos < 32 semanas, com coleta de hemograma nas primeiras 24 horas de vida e comparação entre grupos: RN com leucopenia (definido por contagem de leucócitos $< 5000/\text{mm}^3$) e/ou neutropenia (definido por contagem de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$) com aqueles sem alterações hematológicas. Os resultados mostraram associação entre leucopenia ou neutropenia com sepse (precoce ou tardia), sendo que esses RN apresentaram 4 a 6 vezes mais risco de sepse precoce em comparação com RN sem alterações hematológicas ⁵.

Neutropenia Crônica

A neutropenia crônica grave é uma condição que pode se manifestar desde o nascimento e abrange uma variedade de patologias que resultam em contagem de neutrófilos persistentemente baixas (geralmente abaixo de $500/\text{mm}^3$). Essa condição está associada a um risco aumentado de infecções localizadas e sistêmicas recorrentes, necessitando de uma avaliação imunológica para um diagnóstico definitivo ⁶.

Algumas das principais condições que podem causar neutropenia crônica grave incluem ^{6,9}:

- Síndrome de Kostmann: forma autossômica recessiva de neutropenia congênita, caracterizada pela redução acentuada dos neutrófilos, resultando em infecções graves precoces.
- Neutropenia congênita grave (tipo autossômico dominante): semelhante à síndrome de Kostmann, mas com padrão de herança diferente.
- Síndrome de Shwachman-Diamond: condição caracterizada por neutropenia, insuficiência pancreática e displasia esquelética, envolvendo múltiplos sistemas orgânicos.
- Síndrome de Barth: desordem ligada ao cromossomo X que pode causar neutropenia, cardiomiopatia e problemas de crescimento.
- Hipoplasia cartilaginosa: embora principalmente associada a problemas ósseos, essa condição também pode resultar em comprometimento na produção de células sanguíneas.
- Neutropenia cíclica: caracterizada por episódios recorrentes de neutropenia, geralmente acompanhados de infecções durante os períodos de baixa contagem de neutrófilos.
- Doença de armazenamento de glicogênio tipo 1: desordem metabólica que pode impactar a função hematológica, resultando em neutropenia.
- Neutropenias imunomediadas neonatais graves: condições em que a produção de neutrófilos é prejudicada por fatores imunológicos, como anticorpos maternos que atacam as células do RN.

Uso do Fator Estimulador de Colônia de Granulócitos Recombinante (rG-CSF)

O fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) promove o desenvolvimento e maturação dos granulócitos, por meio da proliferação mieloide e o fator estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) atua nos precursores de colônias de granulócitos e macrófagos, com efeito imediato da marginalização dos neutrófilos ²⁰. No período de um dia, os neutrófilos maduros são liberados para a circulação, com aumento substancial da contagem no sangue periférico, além do aumento na produção medular ²¹.

A literatura questiona se a utilização do fator estimulador de colônia de granulócitos recombinante (rG-CSF), medicação produzida laboratorialmente, poderia aumentar a contagem de neutrófilos do RN e melhorar a resposta imunológica com consequente redução da infecção e óbito ²⁰⁻²².

O rG-CSF é uma terapia utilizada no manejo da neutropenia, especialmente em situações de risco aumentado de infecções, como em pacientes com neutropenia crônica grave⁶. Produzido por meio de DNA recombinante com a *Escherichia coli*, consiste em uma proteína não glicosilada com 175 aminoácidos, pertencendo à classe II dos fatores de crescimento hematopoiético. É um estimulante linhagem-específico, sua ação é focada no aumento da contagem de neutrófilos. O rG-CSF é o mais utilizado, com dosagem proposta de 10mcg/kg/dia, por via subcutânea ou intravenosa, por 3 dias consecutivos⁶. Não há descrição de efeitos adversos graves, podendo ocorrer efeitos leves como reação cutânea, edema e trombocitopenia²².

O uso de rG-CSF em neutropenia crônica grave é bem fundamentado, eficaz na normalização das contagens de neutrófilos e na redução do risco de infecções⁶. Contudo, as evidências sobre o uso de rG-CSF em RN por neutropenia de outras causas não estão bem estabelecidas na literatura.

Na *Cochrane Systematic Review*, Carr & Modi estudaram os fatores estimuladores de colônias hematopoiéticas (G-CSF e GM-CSF) na redução da mortalidade neonatal. Foram analisados 10 estudos controlados randomizados para comparação do uso das medicações descritas em pacientes com infecção suspeita/confirmada ou como profilaxia para prevenção de infecções. Sete estudos de tratamento foram selecionados com 257 neonatos, com suspeita ou comprovação microbiológica de sepse, porém a idade gestacional desses pacientes variou de 25 a 42 semanas e a definição de neutropenia de 1000/mm³ a 5000/mm³. Foram avaliados os RN que receberam fator estimulador de colônia hematopoiética associado ao tratamento antimicrobiano com aqueles que receberam apenas antibióticos. Não houve redução da mortalidade, mas a análise de subgrupo sugeriu que, para neonatos com neutropenia significativa (valores < 1700/mm³), houve redução da mortalidade até o 14º dia de tratamento. Esse resultado, entretanto, foi influenciado por um único estudo, que incluiu 60% dos pacientes analisados²².

A revisão sistemática e metanálise realizada por Silvinato et al.²¹ incluiu 8 ensaios clínicos randomizados com 355 RN com sepse, avaliou o uso de rG-CSF em combinação com antibióticos. A redução de 19% na mortalidade no grupo que recebeu rG-CSF foi um resultado importante. Porém, a diversidade nas características dos pacientes, com idades gestacionais entre 24 a 40 semanas, pesos de 500 a 3667 gramas, a duração média do tratamento e as diferentes definições de neutropenia (menos de 1800/mm³ em quatro estudos e ≤ 5000/mm³ em outros quatro) dificultaram a comparação entre eles e os

Conclusões

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.

Observou-se um aumento na contagem de neutrófilos, especialmente após a segunda dose, nos grupos estudados. No entanto, a mortalidade foi elevada, superior a 30% em ambos os grupos, assim como a incidência de sepse tardia nos RN do grupo profilático.

Dessa forma, apesar do pequeno tamanho amostral, não recomendamos o uso de rotina do rG-CSF em RN pré-termos com neutropenia.

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. 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.
12. 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 Infect Dis.* 2007; 57(1):77-83. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.10.018.
13. 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.
14. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy.* 2011; 2011:214365. doi: 10.1155/2011/214365.
15. Marins LR, Anizelli LB, Romanowski MD, Sarquis AL. How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(7):1205-1212. doi: 10.1080/14767058.2017.1401996.
16. Christensen RD, Calhoun DA. Congenital neutropenia. *Clin Perinatol.* 2004; 31(1):29-38. doi: 10.1016/j.clp.2004.03.011.
17. Doron MW, Makhlof RA, Katz VL, Lawson EE, Stiles AD. Increased incidence of sepsis at birth in neutropenic infants of mothers with preeclampsia. *J Pediatr.* 1994; 125(3):452-8. doi: 10.1016/s0022-3476(05)83294-9.

18. Procianoy RS, Silveira RC, Mussi-Pinhata MM, Souza Rugolo LM, Leone CR, de Andrade Lopes JM et al; Brazilian Network on Neonatal Research. Sepsis and neutropenia in very low birth weight infants delivered of mothers with preeclampsia. *J Pediatr*. 2010; 157(3):434-8, 438.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.066.
19. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect*. 2014; Suppl 1:S24-32. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.011.
20. 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.
21. Silvinato A, Bernardo WM, Floriano I, Soledade GNB. Neonatal sepsis with neutropenia: granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020; 66(1):3-10. doi: 10.1590/1806-9282.66.1.3.
22. Carr R, Modi N, Doré C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(3):CD003066. doi: 10.1002/14651858.CD003066.
23. Abbade JF, Peraçoli JC, Villas Boas JMS, Oliveria LG, Borges VTM. Condutas obstétricas para prevenção e diagnóstico de doenças neonatais. In Lyra JC, Rugolo LMS, Bentlin MR. *Manual de condutas em neonatologia*. 1ªEd Rio de Janeiro: Atheneu; 2024. p. 3-8.
24. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119:417-23.
25. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500gm. *J Pediatr*. 1978;94:529-34.