

Data de publicação: 19 de Dezembro de 2019

Fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF) para sepse neonatal com neutropenia

Antonio Silvinato¹, Wanderley Marques Bernardo², Idevaldo Floriano¹, Gabriel Nogueira Bastos Soledade¹

1. Núcleo de Medicina Baseada em Evidência da Unimed Baixa Mogiana

2. Coordenador do Núcleo de Medicina Baseada em Evidência da Unimed Fesp

INTRODUÇÃO

Sepse é uma complicação grave em recém-nascidos e importante causa de mortalidade, especialmente em prematuros^(1,2). Embora tenha havido redução da incidência nas últimas décadas⁽³⁾, estima-se que 1,4 milhão de neonatos ainda morram anualmente em decorrência de infecção invasiva⁽⁴⁾. Além da mortalidade, os quadros sépticos estão relacionados também com pior prognóstico neurológico e ocorrência de doença pulmonar crônica^(5,6), prejudicando a qualidade de vida e elevando os custos sociais dos sobreviventes.

Um dos fatores que contribuem para a suscetibilidade desses pacientes às infecções é a imaturidade de seu sistema imunológico⁽⁴⁾. Anormalidades estruturais e funcionais dos componentes imunitários foram descritas nessa faixa etária, e as alterações provavelmente mais relacionadas à ocorrência de sepse são as das células polimorfonucleares⁽⁷⁾. Entre elas, os neutrófilos apresentam também uma redução quantitativa em até 58% dos prematuros, dependendo da definição de neutropenia utilizada⁽⁸⁾. Os neutrófilos têm papel fundamental na defesa contra infecções bacterianas, sendo que pessoas com deficiência crônica dessas células apresentam infecções de repetição e mortalidade precoce. Nos neonatos, fatores de risco como hipertensão gestacional, restrição de crescimento intra-útero, síndrome da transfusão feto-fetal e anemia hemolítica por incompatibilidade de Rh estão relacionados à redução absoluta na contagem dessas células⁽⁹⁾.

Uma das possíveis gênese do fenômeno parece residir na presença de um inibidor de origem placentária, o qual atua diminuindo a produção endógena do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF)⁽¹⁰⁾. Além disso, observou-se que recém-nascidos com baixo número de neutrófilos na corrente sanguínea na verdade escondem uma reserva medular mobilizável, que responde rapidamente ao uso de fator estimulador recombinante (rG-CSF)⁽¹¹⁾.

Por esse motivo, o rG-CSF foi sugerido na prevenção e como adjuvante no tratamento de infecções no período neonatal⁽¹²⁾. Ensaios clínicos e revisões sistemáticas concluíram que o medicamento é seguro para essa população, mas não foram suficientes para recomendar seu uso rotineiro⁽¹³⁾.

OBJETIVO

O objetivo desta avaliação é identificar a eficácia e segurança do fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF) no tratamento da sepse neonatal com neutropenia menor que 5000 células/mm³, em comparação com terapia convencional.

MÉTODO

Seguimos as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para realizar esta revisão sistemática⁽¹⁴⁾.

A dúvida clínica é: Qual o impacto, nos desfechos mortalidade total (morte por qualquer causa) e eventos adversos, do G-CSF no tratamento de recém-nascidos com sepse neonatal e neutropenia [contagem de neutrófilos absolutos (ANC)<5000mm³] comparado à terapia convencional?

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

1. Recém-nascidos com sepse neonatal e neutropenia (CAN≤5000 cels/mm³);
2. Tratamento com G-CSF mais antibióticos comparado com terapia convencional;
3. Desfechos – morte (qualquer causa) e efeitos adversos;
4. Excluído o desfecho – falha na correção de neutropenia pré-existente durante o tratamento;
5. Ensaio clínico randomizado;
6. Sem limite de período ou idioma;
7. Texto completo disponível para acesso.

A busca por evidência será realizada nas bases de informações científicas virtuais utilizando as seguintes estratégias de busca:

– Medline/Pubmed – (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor OR rG-CSF OR G-CSF OR GCSF OR Recombinant Proteins*) AND (*Infant, Newborn OR Infant, Premature OR neonates OR preterm infants*) AND (*Sepsis OR Neutropenia*) AND Random*.

Revisão SISTEMÁTICA

- CENTRAL/Cochrane Library - (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor OR rG-CSF OR G-CSF OR GCSF OR Recombinant Proteins*) AND (*Infant, Newborn OR Infant, Premature OR neonates OR pre-term infants*) AND (*Sepsis OR Neutropenia*).

- Lilacs via BVS - mesma busca CENTRAL/Cochrane Library.

Houve também busca em fontes de dados não publicados, em andamento, na literatura cinzenta e manual, realizada pela verificação da lista de “Referências” de estudos incluídos nesta revisão ou em revisões prévias. Todas as buscas foram realizadas até o mês de outubro de 2019.

O processo de recuperação dos trabalhos, assim como avaliação dos títulos e resumos obtidos serão conduzidos por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistemáticas (A.S. e W.M.B.) de forma independente e cegada, de acordo com os critérios de elegibilidade indicados acima. Quando houver discordância sobre a seleção dos estudos entre os investigadores, um terceiro revisor será consultado (I.F.).

A extração dos dados será realizada de forma independente por três revisores, os resultados comparados e as discordâncias resolvidas por discussão.

Dos estudos serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, número absoluto dos eventos morte e eventos adversos, tempo de seguimento.

A qualidade metodológica dos ensaios elegíveis será avaliada de forma independente por revisores individuais não cegos utilizando o artigo em texto completo. Os ensaios clínicos randomizados terão seu risco de vieses analisados segundo os seguintes critérios: randomização, alocação vendada, duplo cegamento, perdas, características prognósticas, presença do desfecho que importa, tempo para o desfecho, método de medida do desfecho, cálculo amostral, interrupção precoce, presença de outros vieses.

Os resultados dos estudos incluídos serão meta-analisados por meio do software RevMan 5.3⁽¹⁵⁾. A heterogeneidade dos efeitos do tratamento entre os ensaios foi avaliada graficamente e testada utilizando o teste do qui-quadrado padrão. Uma estimativa ponderada do risco relativo (RR) entre os ensaios foi calculada usando um modelo de efeitos fixos. A diferença de risco (RD) e número necessário para tratar (NNT) também foram calculados, sendo a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência, que responderá à dúvida clínica desta avaliação. Os ICs 95% foram calculados

Revisão SISTEMÁTICA



para todos os desfechos.

A qualidade da evidência será graduada em alta, moderada, baixa ou muito baixa pelo instrumento GRADE⁽¹⁶⁾, levando-se em consideração o risco de vieses, a presença de inconsistência, imprecisão ou evidência indireta na meta-análise dos desfechos morte e eventos adversos, e da presença de viés de publicação.

RESULTADOS

Na busca da evidência foram recuperados 85 trabalhos, sendo selecionados pelo título e resumo 12 estudos que avaliam o uso de G-CSF mais antibióticos, no tratamento de recém-nascidos com sepse e neutropenia comparado com terapia convencional. Os 12 estudos foram acessados, por atenderem aos critérios de elegibilidade, para análise do texto completo. Dos 12 estudos foram selecionados para suportar esta avaliação 8⁽¹⁷⁻²⁴⁾, sendo que os motivos de exclusão e a relação dos excluídos estão disponíveis nas referências e figura 1 em Anexos.

A população incluída é de 355 recém-nascidos com sepse, submetidos à terapia com G-CSF mais antibióticos (N =183), comparada (N =172) com terapia convencional (N = 179) e seguidos para medir os desfechos morte por todas as causas relacionadas (no tempo) ao episódio séptico durante a internação hospitalar e morte aos 14 ou 28 dias, mais eventos adversos (Tabela 1).

Para alcançar alguma comparabilidade entre os estudos, os dados para o desfecho morte foram recuperados de maneira a permitir uma análise da mortalidade no 14º ou 28º dias a partir do início da terapia com G-CSF.

TABELA 1. SEPSIS EM RECÉM-NASCIDOS COM NEUTROPENIA ≤ 5000 CELS/MM³

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS				
Estudo	População	Intervenção	Controle	Desfecho / Tempo
Bedford-Russell 2001 Multicêntrico	28 RN com sinais clínicos de septicemia e neutrófilos $< 5 \times 10^9/L$. IG $> 25s$, PC 500 - 1500g, Id $\leq 28d$.	13 RN, G-CSF 10 mcg/kg/d, IV, máximo de 14 d.	15 RN, placebo	Morte na hospitalização. Morte em 14 dias. Morte em 28 dias.
Drossou-Agakidou 1998 Centro único	35 RN com sinais clínicos de septicemia, e neutrófilos $< 5 \times 10^9/L$. IG 24 - 37s, PC 720 - 2940g, Id $< 28d$.	19 RN, G-CSF 10 mcg/kg/d, SC, 3 d.	16 RN, placebo	Morte em 14 dias.
Schibler 1998 Multicêntrico	20 RN com sepse precoce e neutropenia $< 1.7 \times 10^9/L$. IG 24 - 40s, PC 530 - 3667g, Id $< 3d$.	10 RN, G-CSF 10 mcg/kg/d, IV, 3 d.	10 RN, placebo	Morte na hospitalização. Morte em 14 dias. Morte em 28 dias.
Gathwala 2011 Centro único	40 RN com sinais clínicos de septicemia, e neutrófilos $< 5 \times 10^9/L$. IG $< 37 s$, PC $< 2000g$.	20 RN, G-CSF 10 mcg/kg/d, IV, 5 d.	20 RN, terapia convencional	Morte na hospitalização.
Chaudhuri 2012 Centro único	78 RN com sepse de início precoce, neutropenia < 1500 cels/mm ³ . IG $< 34 s$; PC 1100 a 2500 g; Id 3 dias.	39 RN, G-CSF 10 mcg/kg/d, 3d.	39 RN, placebo	Morte na hospitalização.

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS				
Estudo	População	Intervenção	Controle	Desfecho/ Tempo
Borjanyazdi 2013 Centro único	46 RN com sinais clínicos de sepse; neutropenia (CAN \leq 5000 / μ L). IG 30 - 37 s, PC 530 - 3667g, Id <10d.	23 RN, G-CSF 10 mcg/ kg/d, SC, 5d.	23 RN, placebo.	Morte em 14 dias.
Aktas 2015 Centro único	56 RN com sepse, neutropênicos (< 1.0×10^9 /L). IG 32 s, PC 1001 ± 240 .	33 RN, G-CSF 10 mcg/ kg/d, IV, (1 - 4 dias; mediana, 2 dias) até CAN $\geq 1.0 \times 10^9$ /L.	23 RN, terapia convencional.	Morte na hospitalização.
Gupta 2016 Centro único	52 neonatos com sinais clínicos de sepse, neutropenia <1800 cels/mm ³ . IG 32 s, PC 1500.38 ± 306.35 , Id < 25 DIAS.	26 RN, G-CSF 10mg/kg/d, 3 d, SC.	26 RN, terapia convencional.	Morte na hospitalização.

RN = recém-nascidos, CAN = contagem absoluta de neutrófilos, IG = idade gestacional, s = semanas, PC = peso corporal, Id = idade, d = dias, IV = intravenoso, SC = subcutâneo.

Dentre os estudos selecionados, a idade gestacional média dos pacientes variou de 24 a 40 semanas (apenas 1 estudo incluiu RN < 40 semanas⁽²⁴⁾; 7 estudos⁽¹⁷⁻²³⁾ incluíram RN < 37 semanas). O peso corporal variou de 500 a 3667g e a idade foi \leq 28 dias. A mediana da duração do tratamento com G-CSF foi de 4 dias (variação: 3 -14 dias) com uma dose de 10 mcg/kg/dia, intravenosa ou subcutânea. Quatro estudos^(20,23,24,17) incluíram RN com ponto de corte para neutropenia <1800 cels/mm³ e

outros quatro^(18,19,21,22) com neutropenia ≤ 5000 cels/mm³.

Em relação ao risco de vieses não houve descrição da randomização em 2 estudos^(17,21) e da alocação vendada em 3^(17,21,24). Não foi descrito o cegamento da equipe em 1 estudo⁽¹⁷⁾ e não houve duplo cegamento em outro⁽²¹⁾. Um estudo apresentou perda $\geq 20\%$ e não foi feita análise por intenção de tratamento⁽¹⁷⁾. O risco global de vieses dos estudos incluídos é considerado não grave (Tabela 2).

TABELA 2 – DESCRIÇÃO DOS VIESES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS									
Estudo e ano	Rand.	Alocação Vendada	Cegamento dos part. e equipe	Cegamento do Avaliador	Perdas	Características prog.	Desfechos adequados	AITT	Calculo amostral
Aktas 2015									
Bedford - Russell 2001									
Borjanyazdi 2013									
Chaudhuri 2012									
Drossou - Agakidou 1998									
Gathwala 2011									
Gupta 2016									
Schibler 1998									

AITT = análise por intenção de tratamento (Intention to Treat Analysis); CASLAS: verde = ausência de viés, vermelha = presença de viés, amarela = risco de viés incerto.

META-ANÁLISE PARA O DESFECHO MORTE

Os desfechos meta-analisados foram morte na hospitalização e morte aos 14 ou 28 dias do início da terapia do G-CSF.

MORTE NA HOSPITALIZAÇÃO

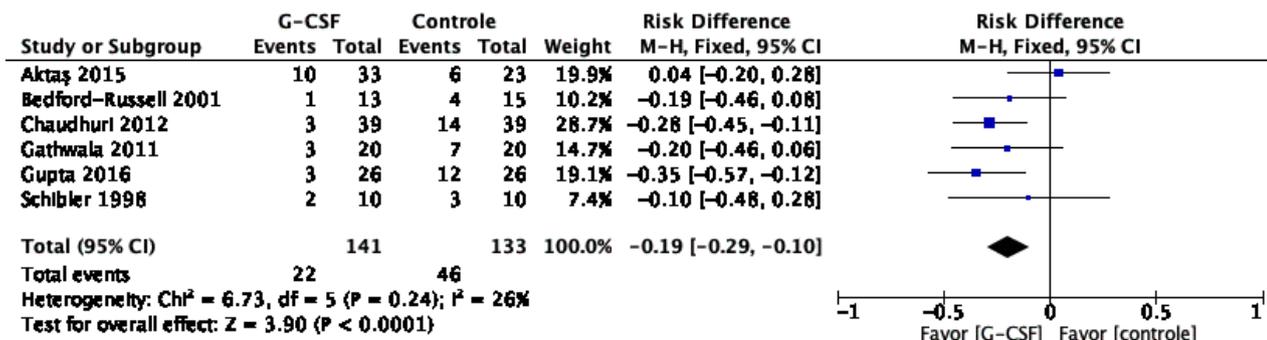


Fig. 2 - Forest plot da comparação: G-CSF versus terapia convencional, desfecho: mortalidade por todas as causas durante a hospitalização.

Na análise de mortalidade hospitalar houve redução no risco de 19% (IC95% 10 a 29; I²=26%) com o uso de G-CSF em comparação ao tratamento convencional com ou sem placebo, sendo necessário tratar cerca de 5 RN para evitar uma morte (NNT). A qualidade da evidência é alta para sustentar este desfecho (Tabela 3 - ANEXOS).

MORTE AOS 14 OU 28 DIAS DO INÍCIO DA TERAPIA DO G-CSF

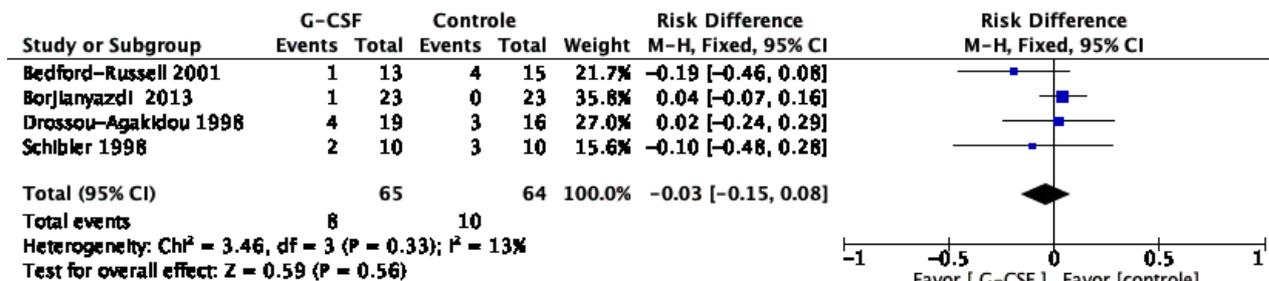


Fig. 3 - Forest plot of comparison: rhG-CSF versus terapia convencional, outcome: mortalidade por todas as causas aos 14 dias.

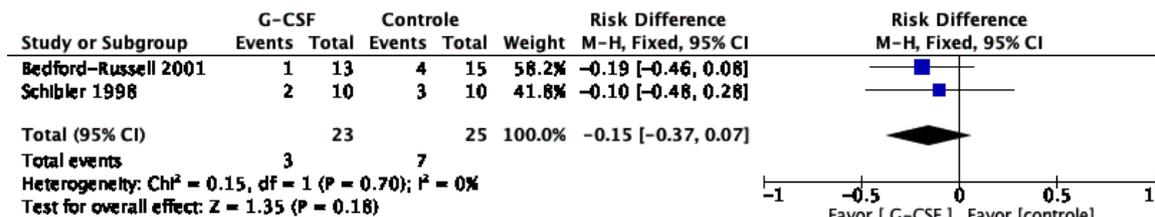


Fig. 4 - Forest plot of comparison: rhG-CSF versus terapia convencional, outcome: mortalidade por todas as causas aos 28 dias.

Nas análises de mortalidade de 14 ou 28 dias não houve diferença com o uso de G-CSF em comparação ao tratamento convencional com ou sem placebo. A qualidade da evidência é moderada para sustentar este desfecho (Tabela 3 - ANEXOS).

HETEROGENEIDADE:

Não houve evidência de heterogeneidade significativa entre os estudos.

Efeitos adversos do G-CSF administrado na sepse dos recém-nascidos.

Nos estudos avaliados nesta revisão não foram registrados efeitos adversos graves com o uso do G-CSF. Ocorreram efeitos adversos leves, como reações cutâneas, irritabilidade, alterações eletro-

líticas, alterações cardíacas, edema periférico e trombocitopenia, porém sem diferença significativa entre G-CSF e placebo. Quatro dos 8 estudos não relataram efeitos adversos⁽¹⁹⁻²²⁾.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em RN com sepse e neutropenia ≤ 5.000 células/mm³ o uso de G-CSF reduz o risco de morte hospitalar em 19% (NNT = 5). O G-CSF mostrou ser uma droga segura.

DISCUSSÃO

Em prévia meta-análise, conduzida por Bernstein (2001), foram avaliados 5 estudos com um total de 155 pacientes, e a mortalidade foi menor entre os receptores do G-CSF do que entre os receptores de placebo. Entretanto, quando os estudos não randomizados foram excluídos, os efeitos benéficos da terapia com G-CSF mostraram serem menos consistentes. Assim, o uso rotineiro do G-CSF não pôde ser recomendado para todos os recém-nascidos com septicemia⁽²⁵⁾.

Na *Cochrane Systematic Review*, Carr e Modi (2003) publicaram uma meta-análise de sete estudos para determinar a segurança e eficácia do rhG-CSF para reduzir a mortalidade no tratamento de infecções sistêmicas suspeitas ou comprovadas. Eles concluíram que não havia evidências que apoiassem a adição de G-CSF ou fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) à antibioticoterapia em prematuros com suspeita de infecção sistêmica para reduzir a mortalidade. A análise de subgrupo de 97 lactentes de três estudos de tratamento que, além da infecção sistêmica, apresentaram neutropenia clinicamente significativa ($< 1,7 \times 10^9/L$) na entrada do estudo, mostra uma redução significativa na mortalidade até o 14º dia [RR, 0,34 (IC 95%, 0,12, 0,92); RD, 0,18 (IC 95%, 0,33, 0,03); número necessário para tratar, 6 (IC 95%, 3, 33)]⁽²⁶⁾.

Nesta revisão sistemática com meta-análise incluímos 8 ensaios clínicos randomizados sobre terapias com G-CSF em recém-nascidos com sepse e neutropenia ≤ 5000 cels/mm³, comparando com tratamento convencional e que relataram mortalidade por todas as causas. Esta revisão mostrou evidência, com dados de seis estudos incluídos na meta-análise, de que a adição de G-CSF à antibioticoterapia em recém-nascidos com sepse e neutropenia < 5000 cels/mm³ reduz a mortalidade

na hospitalização por todas as causas [RD -0,19 (IC 95% -0,29, 0,10); número necessário para tratar, 5 (IC 95%, 3, 11)]. Não foi observada vantagem significativa na sobrevida aos 14 e 28 dias do início da terapia [RD -0,03 (IC 95% -0,15, 0,08) e RD -0,15 (IC 95% -0,37, 0,07), respectivamente]. Entretanto, todos os 8 estudos de tratamento foram pequenos, sendo que o maior recrutamento foi de apenas 78 recém-nascidos.

Nosso estudo tem algumas limitações. Os estudos incluídos em nossa meta-análise foram realizados em um amplo intervalo de tempo, durante o qual a definição de sepse neonatal e os métodos de diagnóstico e tratamento mudaram. Foram utilizadas quatro definições diferentes de neutropenia entre os estudos e as definições de sepses variaram entre a clínica e uma comprovação com cultura positiva. Pacientes de vários pesos ao nascimento e idades gestacionais foram relatadas nos 8 estudos, sendo possível que este seja um fator de confusão significativo.

REFERÊNCIAS

1. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003;27:293-301.
2. Patel RM et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *NEJM* 2015;372:331-40.
3. Adams M, Bassler D. Practice variations and rates of late onset sepsis and necrotizing enterocolitis in very pre-term born infants, a review. *Transl Pediatr* 2019;8:212-26.
4. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect* 2014;68(Suppl 1):S24-32.
5. Stoll BJ et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65.
6. Adams-Chapman I. Long-term impact of infection on the preterm neonate. *Semin Perinatol* 2012;36:462-70.
7. Hill HR. Biochemical, structural, and functional abnormalities of polymorphonuclear leukocytes in the neonate. *Pediatr Res* 1987;22(4):375-82.
8. Maheshwari A. Neutropenia in the newborn. *Curr Opin Hematol* 2014;21:43-49.
9. Christensen RD. The role of recombinant leukocyte colony-stimulating factors in the neonatal intensive care unit. In: Ohls RK, Maheshwari A. *Hematology, immunology and infectious disease: neonatology questions and controversies*. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
10. 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;165:467-73.
11. Juul SE, Christensen RD. Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on blood neutrophil con-

centrations among patients with “idiopathic neonatal neutropenia”: a randomized, placebo-controlled trial. *J Perinatol* 2003;23:493-7.

12. Parravicini E et al. Myeloid hematopoietic growth factors and their role in prevention and/or treatment of neonatal sepsis. *Transfus Med Rev* 2002;16:11-24.

13. Carr R, Modi N, Doré CJ. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections (Review). *Cochrane Database Sys Rev* 2003;(3):CD003066.

14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.

15. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

16. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepr.org.

17. Aktas D, Demirel B, Gürsoy T, Ovalı F. A randomized case-controlled study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor for the treatment of sepsis in preterm neutropenic infants. *Pediatr Neonatol* 2015;56:171-5. PMID: 25458637.

18. Bedford Russell AR, Emmerson AJ, Wilkinson N, Chant T, Sweet DG, Halliday HL, et al. A trial of recombinant human granulocyte colony stimulating factor for the treatment of very low birthweight infants with presumed sepsis and neutropenia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F172-6. PMID: 11320043.

19. Borjanyazdi L, Froomandi M, Noori Shadkam M, Hashemi A, Fallah R. The effect of granulocyte colony stimulating factor administration on preterm infant with neutropenia and clinical sepsis: a randomized clinical trial. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2013;3:64-8. PMID: 24575272.

20. Chaudhuri J, Mitra S, Mukhopadhyay D, Chakraborty S, Chatterjee S. Granulocyte Colony-stimulating Factor for Preterms with Sepsis and Neutropenia: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Neonatol* 2012;1(4):202-6. PMID: 24027727.

21. Drossou-Agakidou V, Kanakoudi-Tsakalidou F, Sarafidis K, Taparkou A, Tzimouli V, Tsandali H, et al. Administration of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor to septic neonates induces neutrophilia and enhances the neutrophil respiratory burst and beta2 integrin expression. Results of a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 1998;157:583-8. PMID: 9686822.

22. Gathwala G, Walia M, Bala H, Singh S. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in preterm neonates with sepsis and relative neutropenia: a randomized, single-blind, non-placebo-controlled trial. *J Trop Pediatr* 2012;58:12-8. PMID: 21296862.

23. Gupta P, Sethi RS, Chaurasia OS, Sethi A. Role of Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-Csf) in Neonatal Sepsis with Neutropenia. *People's Journal of Scientific Research* July 2016; Volume 9, Issue 2.

24. Schibler KR, Osborne KA, Leung LY, Le TV, Baker SI, Thompson DD. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor administration to newborn infants with neutropenia and clinical signs of

early onset sepsis. Pediatrics 1998;102:6-13. PMID: 9651406.

25. Bernstein HM, Pollock BH, Calhoun DA, Christensen RD. Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor to neonates with septicemia: a meta-analysis. J Pediatr. 2001;138(6):917-20.

26. Carr R, Modi N, Doré C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. Cochrane Database Syst Rev 2003;3:CD003066.

REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS DESTA REVISÃO E MOTIVOS

Khan TH, Shahidullah M, Mannan MA, Nahar N. Effect of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) for the treatment of neonates in presumed sepsis with neutropenia. Mymensingh Med J 2012;21:469-74. PMID: 22828545.

Não recuperado texto completo. Resumo não relata randomização.

El-Ganzoury MM, El-Farrash RA, Saad AA, Mohamed AG, El-Sherbini IG. In vivo effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutrophilic expression of CD11b in septic neonates: a randomized controlled trial. Pediatr Hematol Oncol 2012;29:272-84. PMID: 22475305.

Avalia desfecho intermediário (produção de neutrófilos e expressão CD11b).

Nayeri F, Soheili H, Kaveh M, Oloomi Yazdi Z, Shariat M, Dalili H. Comparison of two regimens of RhG-CSF in neutropenic neonatal septicemia: a randomized clinical trial. Acta Med Iran 2011;49:575-8. PMID: 22052139.

Avalia doses diferentes da droga.

Kücüködük S, Sezer T, Yildiran A, Albayrak D. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of early administration of recombinant human granulocyte colony stimulating factor to non-neutropenic preterm newborns between 33 and 36 weeks with presumed sepsis. Scand J Infect Dis 2002;34:893-7. PMID: 12587621.

Não neutropênicos.

Kocherlakota P, La Gamma EF. Human granulocyte colony-stimulating factor may improve outcome attributable to neonatal sepsis complicated by neutropenia. Pediatrics 1997;100:E6. PMID: 9200380.

Não randomizado.

Rodwell RL, Gray PH, Taylor KM, Minchinton R. Granulocyte colony stimulating factor treatment for alloimmune neonatal neutropenia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1996;75:F57-8. PMID: 8795359.

Não são pacientes com sepse (neutropenia neonatal aloimmune).

Barak Y, Leibovitz E, Mogilner B, Juster-Reicher A, Amitay M, Ballin A, et al. The in vivo effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in neutropenic neonates with sepsis. Eur J Pediatr 1997;156:643-6.

Não randomizado.

Ahmad A, Laborada G, Bussel J, Nesin M. Comparison of recombinant granulocyte colony-stimulating factor, recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and placebo for treatment of septic preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1061-5. PMID: 12442030.

Neutropenia não foi critério obrigatório na entrada.

Gillan ER, Christensen RD, Suen Y, Ellis R, van de Ven C, Cairo MS. A randomized, placebo-controlled trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration in newborn infants with presumed sepsis: significant induction of peripheral and bone marrow neutrophilia. *Blood* 1994 1;84:1427-33. PMID: 7520770.

Neutropenia não foi critério obrigatório na entrada.

Miura E, Procianny RS, Bittar C, Miura CS, Miura MS, Mello C, Christensen RD. A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor administration to preterm infants with the clinical diagnosis of early-onset sepsis. *Pediatrics* 2001;107:30-5. PMID: 11134430.

Neutropenia não foi critério obrigatório na entrada.

Saeidi R, Akhavan H, Tavakkolafshari J, Shapouri-Moghaddam A. Clinical and Biochemical Effects of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor on the Prognosis of Preterm Infants with Early Onset Neonatal Sepsis. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2019 ; 7:e67807. doi: 10.5812/pedinfect.67807.

Pode ter incluído não neutropênicos.

ANEXOS

DIAGRAMA DE FLUXO (Figura 1)

A seleção dos trabalhos recuperados nas bases virtuais de informação científica está detalhada no fluxograma abaixo:

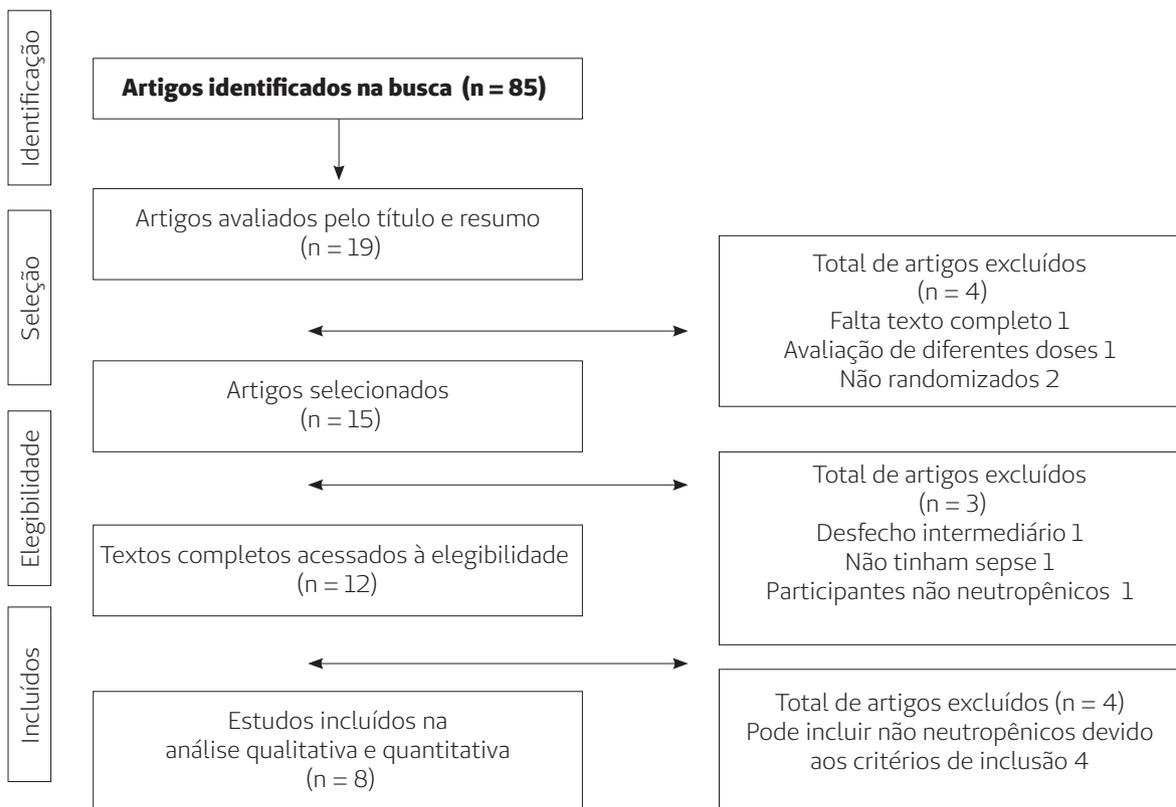


TABELA 3 - G-CSF COMPARADO AO TRATAMENTO CONVENCIONAL NA SEPSE NEONATAL COM NEUTROPENIA (CAN <5000 CELS/MM³)

Avaliação de certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Follow-up	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza global da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Controle	Com G-CSF		Risco com Controle	Diferença de risco com G-CSF
Morte (hospitalização)											
274 (6 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	46/133 (34.6%)	22/141 (15.6%)	RR 0.43 (0.27 para 0.69)	346 por 1.000	197 menos por 1.000 (de 252 menos para 107 menos)
Morte (14 dias)											
129 (4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊙ MODERADA	10/64 (15.6%)	8/65 (12.3%)	RR 0.79 (0.34 para 1.81)	156 por 1.000	33 menos por 1.000 (de 103 menos para 127 mais)
Morte (28 dias)											
48 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊙ MODERADA	7/25 (28.0%)	3/23 (13.0%)	RR 0.46 (0.13 para 1.57)	280 por 1.000	151 menos por 1.000 (de 244 menos para 160 mais)

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio, Explanations = a. Diferença não significativa.