

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ENTEROCOLITE NECROSANTE: AVALIAÇÃO ENTRE OS FATORES DE RISCO
E DE PROTEÇÃO COM A GRAVIDADE E O DESFECHO DA DOENÇA**

MARIA RAQUEL ALVARENGA MARCONDES

**UBERLÂNDIA
2019**

MARIA RAQUEL ALVARENGA MARCONDES

**ENTEROCOLITE NECROSANTE: AVALIAÇÃO ENTRE OS FATORES DE RISCO
E DE PROTEÇÃO COM A GRAVIDADE E O DESFECHO DA DOENÇA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah

Coorientador: Profa. Dra. Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo

**UBERLÂNDIA
2019**

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

M321

Marcondes, Maria Raquel Alvarenga, 1965-

2019

Enterocolite Necrosante [recurso eletrônico] : avaliação entre os fatores de risco e de proteção com a gravidade e o desfecho da doença / Maria Raquel Alvarenga Marcondes. - 2019.

Orientadora: Pr^a dr^a Vânia Olivetti Steffen Abdallah.

Coorientadora: Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2108>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Abdallah, Pr^a dr^a Vânia Olivetti Steffen , 1953-, (Orient.). II. Azevedo, Vivian Mara Gonçalves de Oliveira , 1981-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. IV. TítuloCDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

FOLHA DE APROVAÇÃO

Maria Raquel Alvarenga Marcondes

**ENTEROCOLITE NECROSANTE: AVALIAÇÃO ENTRE OS FATORES DE RISCO
E DE PROTEÇÃO COM A GRAVIDADE E O DESFECHO DA DOENÇA**

Presidente da banca (orientador): Profa. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular: Profa. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Titular: Profa. Dra. Magda Regina Silva Moura

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos

Titular: Profa. Dra. Maria Bernadete Jeha Araújo

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Suplente: Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

DEDICATÓRIA

Aos meus irmãos.

AGRADECIMENTOS

À Deus por sua fidelidade! Rendo graças a ti pelos frutos que venho colhendo ao longo da minha vida. “Deleita-te no senhor, e ele te concederá o que deseja o teu coração. Entrega teu caminho ao senhor; confia nele, e ele tudo fará” (Salmo 37, v. 4 e 5).

Aos meus pais, **Donato Alvarenga e Neusa Leal Alvarenga** pelo amor, orações, doçura nos ensinamentos e apoio incondicional, sobretudo no crescimento intelectual. Ambos *in memorian*, mas presente em meu coração todo o tempo, pois sinto bater forte o quanto preciosa fui para eles, além de terem sido os primeiros impulsionadores da minha formação.

Ao meu esposo, **Paulo Roberto Marcondes**, pelo apoio durante toda a nossa vida, mas em especial agora, ao ser capaz de entender e desdobrar-se para amenizar minhas ausências e preocupações.

Aos meus filhos, **Gabriel Alvarenga Marcondes, Felipe Alvarenga Marcondes e Caio Alvarenga Marcondes**, minhas jóias preciosas, sem os quais, pouco sentido teria este esforço. Obrigado pela paciência e pelo incentivo.

À Profa. Dra. **Vânia Olivetti Steffen Abdallah** pela orientação competente e confiança, disponibilizando seus conhecimentos técnicos e científicos para construção do presente estudo. Agradeço também por permitir que realizasse o processo seletivo do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde sob sua orientação, pois tinha o desejo de realizar esse projeto, mas sem sua disponibilidade seria impossível. Sempre me lembrei do seu “sim” como um milagre em minha vida.

Dra Vânia o meu muito obrigado ao impulso concedido em meu crescimento pessoal, pois foi possível aprender valores como confiança, respeito, valorização dos alunos e defesa dos oprimidos.

À Profa. Dra. **Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo**, pela co-orientação, desde os primeiros passos até a conclusão final do mesmo, com grande cuidado e competência. Agradeço sobremaneira a sua capacidade em me tranqüilizar e apoiar em momentos de grande angústia e insegurança.

Às amigas e colegas de trabalho, **Ana Paula Cézar Machado e Gislaine Ferrasesi Bonella**, pelo incentivo e disponibilidade em cooperar diretamente com esta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

A **Universidade Federal de Uberlândia e ao Departamento de Pós Graduação em Ciências da Saúde**, por disponibilizar a oportunidade para qualificação, sinto-me honrada e privilegiada.

A todos os **professores e técnicos-administrativos do Programa**, responsáveis diretos pela excelente formação e excelente ambiente de pesquisa oferecidos pelo curso.

A todos os meus **colegas farmacêuticos do setor de Farmácia Clínica do HC-UFU**, que vivenciaram diariamente minhas angústias e anseios, me incentivando e apoiando todo o tempo.

A todos os **pacientes e profissionais de saúde do setor de Neonatologia**, envolvidos na dinâmica “Enterocolite necrosante”, pois foram imprescindíveis para a realização do presente estudo.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho.

RESUMO

Introdução: A Enterocolite Necrosante (ECN) é a doença do sistema gastrointestinal e sistêmica mais grave que acomete os recém-nascidos (RN), principalmente nas unidades neonatais, com altos índices de mortalidade entre os doentes. É também a doença neonatal com mais indicações cirúrgicas e graves desfechos, como a síndrome do intestino curto e distúrbios psicomotores em longo prazo. Durante as últimas décadas, muito tem-se investigado sobre a causa, diagnóstico, sintomas, prognóstico, tratamento, complicações e prevenção da doença. No entanto, ainda não há uma completa compreensão sobre a causa, patogênese, prevenção ou tratamento da ECN. Vários fatores de estresse enfrentados pelos RN durante a gestação ou no período pós-natal estão relacionados à causa da doença, porém a prematuridade tem sido citada como o principal fator causal. A identificação dos fatores de risco e de proteção pré-natais e neonatais relacionados aos estágios mais avançados da doença pode contribuir na prevenção de piores desfechos e complicações. **Objetivo:** Relacionar os fatores de risco e de proteção pré-natais, neonatais a gravidade e ao desfecho da ECN.

Material e Método: Foi realizado um estudo observacional retrospectivo, no qual foram incluídos 88 RN (pré-termo e termo), diagnosticados com ECN, admitidos em um hospital universitário do estado de Minas Gerais/Brasil, no período de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2016 (10 anos retrospectivos) e suas respectivas mães. Uma ficha de registro de dados foi desenvolvida para anotações dos principais fatores de risco pré-natais, neonatais e das complicações relacionadas à ECN. A doença foi classificada de acordo com os critérios de Bell et al., (1978), que considera três estágios de gravidade. Após a coleta, os dados foram digitados em planilhas do programa *software* Excel Windows 2010, por meio do programa R Core Team para Windows®. Inicialmente, foi feita análise descritiva das variáveis em estudo, com a finalidade de apresentar o perfil da população estudada. Em seguida, os estágios de gravidade da doença foram relacionados aos fatores de risco pré e pós-natais e ao desfecho (óbito). Ainda, estes foram analisados em relação à conduta terapêutica (manejo). Posteriormente, foram aplicados os testes de Qui-quadrado, comparações múltiplas, Kruskal-Wallis, com significância estatística $p<0,05$. Também foi aplicada o teste de regressão logística para previsão de óbitos, com significância estatísticas $p<0,10$. **Resultados:** Foram considerados elegíveis, 88 RN diagnosticados com ECN, sendo 11 excluídos. Dos 77 casos avaliados, 79,22% eram RN pré-termo e 20,78% a termo. Quanto à gravidade, 40,25% pertenciam ao estágio I, 24,67% ao estágio II e 35,06% ao estágio III da doença. O presente estudo também pôde constatar que as variáveis tempo de oxigenoterapia e ventilação

mecânica, presença de sepse precoce e uso de medicamentos protetores da mucosa gástrica foram relacionadas a doença e a gravidade de suas manifestações. Condição semelhante, também foi evidenciada em relação à própria gravidade clínica do RN, de acordo com o escore SNAPPE-II. Apesar dos resultados não mostrarem relação da utilização de drogas ilícitas e lícitas pelas gestantes com a gravidade da ECN, o maior número de mães usuárias de drogas ilícitas foi referido no grupo dos RN classificados no estágio III da doença. Foi possível observar também que o risco para óbito foi relacionado ao tempo de ventilação mecânica, sepse precoce, hipoglicemia e aos estágios mais graves da ECN. Além disso, os resultados sugerem que o leite humano foi um fator protetor para o desenvolvimento dos estágios mais graves da doença. Em relação à conduta terapêutica (manejo) nos diferentes estágios da ECN, observou-se maior quantidade de casos cirúrgicos no estágio III, consequentemente a presença de síndrome do intestino curto. **Conclusão:** Os fatores de risco relacionados a sua gravidade foram o tempo de oxigenoterapia e ventilação mecânica, presença de sepse precoce e ao uso de medicamentos protetores da mucosa gástrica, situação análogo foi evidenciada à própria gravidade clínica do RN, de acordo com o escore SNAPPE-II. Conclui-se ainda, que a ventilação mecânica($p=0,049$) e presença de sepse precoce($p=0,014$), também podem influenciar o desfecho (óbito), assim como a hipoglicemia($p=0,047$) e as formas mais graves da ECN (estágio III versus I – *odds ratio* de 5,4 e valor- $p=0,010$). Além disso, foi observado o possível papel protetor do leite humano para o desenvolvimento dos estágios mais graves da ECN.

Palavras chaves: Doença Gastrointestinal, Fatores de Risco, Recém-Nascido, Prematuridade.

ABSTRACT

Background: The Necrotizing Enterocolitis (NEC) is the most serious systemic gastrointestinal and systemic disease affecting newborns (NB), especially in neonatal units, with high mortality rates among patients. It is also neonatal disease with more surgical indications and severe outcomes, such as short bowel syndrome and long-term psychomotor disorders. During the last decades, much has been investigated on the cause, diagnosis, symptoms, prognosis, treatment, complications and prevention of the disease. However, there is still no complete understanding about the cause, pathogenesis, prevention or treatment of NEC. Several factors of stress faced by the newborn during gestation or in the postnatal period are related to the cause of the disease, but prematurity has been cited as the main causal factor. The identification of risk factors and prenatal and neonatal protection related to the more advanced stages of the disease can contribute to the prevention of worse outcomes and complications. **Purpose:** Relate prenatal and neonatal risk and protection factors to neonatal severity and outcome of NEC. **Material and Methods:** A retrospective observational study was conducted in which 88 NB (preterm and term), diagnosed with NEC, admitted to a university hospital in the state of Minas Gerais/Brazil, were enrolled in the period of January 1, 2007 to December 31, 2016 (10 retrospective years) and their respective mothers. A datasheet was developed for annotations of the main prenatal risk factors, neonatal and complications related to NEC. The disease was classified according to the criteria of Bell et al. (1978), which considers three stages of severity. **Results:** 88 NBs diagnosed with NEC were considered eligible, of which 11 were excluded. Of the 77 cases evaluated, 79.22% were preterm infants and 20.78% were term infants. Regarding severity, 40.25% belonged to stage I, 24.67% to stage II and, 35.06% to stage III of the disease. The present study also found that the severity of NEC manifestations were related, in particular, to the time of oxygen therapy and mechanical ventilation, the presence of early sepsis and the use of gastric mucosal protective drugs, which are also related to the RN clinical severity of the disease itself, according to the SNAPPE-II score. Although the results did not show a relation between the use of illicit and licit drugs by pregnant women and the severity of NEC, the highest number of mothers using illicit drugs was reported in the group of NBs classified in stage III of the disease. It was also possible to observe that the risk for death was related to the time of mechanical ventilation, early sepsis, hypoglycemia and the most severe stages of NEC. In addition, the results suggest that human milk was a protective factor for the development of more severe stages of the disease. Regarding the therapeutic conduct (management) in the

different stages of NEC, a greater number of surgical cases were observed in stage III, consequently the presence of short bowel syndrome. **Conclusion:** The risk factors related to its severity were the time of oxygen therapy and mechanical ventilation, the presence of early sepsis and the use of gastric mucosal protective drugs, an analogous situation was evidenced to the clinical severity of the newborn, according to the SNAPPE-II score . It is also concluded that mechanical ventilation($p=0,049$) and the presence of early sepsis($p=0,014$) may also influence the outcome (death), as well as hypoglycemia($p=0,047$) and more severe forms of NEC (stage III versus I - odds ratio of 5.4 and p-value = 0.010). In addition, the possible protective role of human milk for the development of the most severe stages of NEC was observed.

Key words: Gastrointestinal Disease, Risk Factors, Infants, Prematurity.

LISTA DE ABREVIATURAS:

- CPAP - *Continuous Positive Airway Pressure*
ECN - EnterocoliteNecrosante
ID - Idade Diagnóstico
IG - Idade Gestacional
NP - Nutrição Parenteral
PN - Peso ao Nascer
RN - Recém-Nascidos
RNT - Recém-Nascidos a Termos
RNPT - Recém-Nascidos Pré-Termo
SNAPPE-II - *Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension-II*
TVM - Tempo de Ventilação Mecânica
UTIN - Unidades de Terapia Intensiva Neonatal
VM - Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 2. REFERENCIAL TEÓRICO..... | 12 |
| 2.1 DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA | 12 |
| 2.2 HISTÓRICO | 14 |
| 2.3 EPIDEMIOLOGIA..... | 15 |
| 2.4 CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA QUANTO À GRAVIDADE | 16 |
| 2.5 FATORES DE RISCO | 18 |
| 2.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS..... | 21 |
| 2.7 TRATAMENTO..... | 22 |
| 2.8 LEITE HUMANO NA PREVENÇÃO DE ECN | 23 |
| 2.9 A ECN NA REALIDADE LOCAL | 25 |
| 3. OBJETIVO | 26 |
| 4. ARTIGO | 27 |
| 5. REFERÊNCIA | 27 |

1. INTRODUÇÃO

A enterocolite necrosante (ECN) é uma das causas mais comuns da morbimortalidade em lactentes, que afeta principalmente os de menor peso ao nascer e aqueles nascidos prematuramente (KNELL et al., 2019). Sua apresentação clínica pode variar de formas leves à graves, culminando em choque e morte; por isso é considerada a urgência gastrintestinal mais frequente nas unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), apesar do progresso nos cuidados ocorrido nas últimas décadas, nestas unidades (CPLAN; FANAROFF, 2017).

A maior incidência nos recém-nascidos pré-termo (RNPT) tem sido atribuída aos avanços tecnológicos de suporte neonatal, pois estes contribuem com o aprimoramento do atendimento pós-natal e com a maior possibilidade de sobrevivência desta população que necessita de longos períodos de internação, o que propicia tempo suficiente para o acometimento da ECN (GORDON et al., 2017).

Vários são os fatores considerados de risco para o desenvolvimento da ECN e sua etiologia ainda é motivo de discussão (FOX; GODAVITARNE, 2012).

O manejo dos pacientes com ECN apresenta amplo leque de ações que vão desde o tratamento clínico conservador até as intervenções cirúrgicas, com necessidade de cuidados intensivos que podem ser insuficientes, o que resulta em altos índices de mortalidade. (PARIGI et al., 1994; KNELL et al., 2019).

Durante as últimas décadas muito se tem investigado sobre a causa, diagnóstico, sintomas, prognóstico, tratamento, complicações e prevenção dessa devastadora doença. No entanto, ainda não há uma completa compreensão sobre a causa (AMOURY, 1993), bem como sobre a patogênese, prevenção ou tratamento da doença (EATON et al., 2016).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA

A ECN é uma doença que acomete o sistema gastrintestinal e o organismo de maneira sistêmica, por isso é reconhecida como a mais grave doença de RN, principalmente, os RNPT internados em UTIN (STOUT et al, 2008, WARNER; TARR, 2016). É a combinação complexa de eventos patológicos diversos, com acometimento em todo o trato gastrintestinal, incluindo inflamação intestinal e reação sistêmica (NIÑO; SODHI; HACKAM, 2016).

A fisiopatologia é caracterizada por um processo inflamatório que converge para

isquemia intestinal, pneumatose e subsequente necrose na superfície da mucosa do intestino, de maneira rápida e generalizada. Pode acometer grande parte do órgão, com necrose e subsequentes perfurações, principalmente no íleo terminal e em menor proporção no cólon ascendente e parte proximal do cólon transverso (EATON et al., 2016).

A isquemia intestinal é considerada o principal fator para o estabelecimento e agravamento da doença. A exposição do trato gastrointestinal a um fluxo sanguíneo alterado resulta na diminuição da oxigenação adequada para realização de suas funções, como produção e liberação de secreções, absorção de nutrientes e atividades motora propulsoras, o que contribui para o desenvolvimento da ECN (MARKEL et al., 2006; GORDON et al., 2012; EATON; REES; HALL, 2017).

Além disso, após o nascimento, ocorre a quebra da esterilidade intestinal presente na vida intrauterina. O parto e os momentos seguintes são suficientes para que as bactérias patógenas se desenvolvam no trato gastrointestinal, o que leva a ruptura da flora normal bacteriana protetora que o habita (WARNER; TARR, 2016).

A proliferação e ação das bactérias patógenas ocorrem em detrimento da flora normal intestinal e promove a indução de um processo inflamatório na mucosa intestinal, o que propicia um meio favorável a translocação desses patógenos através do epitélio intestinal para a corrente sanguínea e outros órgãos (ELGIN; KERN; MCELROY, 2016; WARNER; TARR, 2016).

Embora a fisiopatologia da ECN não esteja totalmente compreendida, é conhecido que o acometimento se dá logo após o início da dieta e/ou presença de microbiota patógena em atividade no sistema gastrointestinal do RN (ELGIN; KERN; MCELROY, 2016).

A ECN ocorre, especialmente, em RNPT, devido a imaturidade intestinal, que é suficiente para facilitar a influência dos demais fatores (LLANOS et al., 2002; NEU; WALKER, 2011).

Os sintomas clínicos apresentados incluem distensão abdominal, intolerância alimentar, resíduos gástricos, vômitos biliares, diarreia, hematoquezia, apneia, letargia, instabilidade térmica e palidez ou manchas (GROSFELD et al., 1991; NIÑO; SODHI, HACKAM, 2016). Entretanto, a doença apresenta ampla variação de manifestações que vão de formas leves, passando por uma recuperação sem sequelas, até formas graves, caracterizada por necrose intestinal, perfuração, peritonite, sepse e morte (GORDON et al., 2017). Por este motivo, o estadiamento da ECN, descrito por Bell et al. (1978) e baseado nos sinais clínicos e radiológicos, tem se mostrado útil no diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença. No entanto, na prática clínica, não é possível se definir o estadiamento final da gravidade da

doença antes do segundo dia de acometimento (EATON; REES; HALL, 2017).

2.2 HISTÓRICO

As primeiras descrições da ECN aconteceram no século XIX, primeiramente por Siebold (1825), o qual relatou um caso de perfuração do estômago, e, na sequência, Simpson (1838), Zilher (1883) e Paltauf (1888) que redigiram relatos com características clínicas correspondentes a doença. No entanto, a primeira descrição reconhecida oficialmente foi o relato de um caso publicado por Genersich (1891), que descreveu a presença de área de inflamação e perfuração do íleo. Entretanto, apenas no século seguinte foi atribuído o termo “enterocolite necrosante” por Schmid e Quaiser (1952 *apud* FOX; GODAVITARNE, 2002), e, na segunda metade deste século, apareceram os primeiros relatos oficiais da doença (RABL, 1957; EROESS; LOERINCZI; NEMETH, 1959).

Na década de 1960, a ECN passou a ser uma entidade clínica distinta e mais estudos ampliaram os conhecimentos sobre o assunto, inclusive com dados epidemiológicos, como a maior incidência em recém-nascidos a termo (RNT) e nos próximos do termo (BERDON et al., 1964; MIZRAHI et al., 1965; STEVENSON et al., 1969). Entretanto, a descrição das alterações histopatológicas da doença para a população de RNT e próximos do termo, bem como para os RNPT, não se diferenciavam, apesar da idade de acometimento já ser uma variável observada entre os pesquisadores (POLIN et al., 1976).

Nos anos seguintes, Bell et al. (1978) propuseram um sistema de estadiamento para a doença, classificando-a em três estágios (I, II e III) com base na gravidade da apresentação clínica, aspectos gastrointestinais e sistêmicos.

Pouco tempo depois, na década de 1980, introduziram-se novas tecnologias de suporte neonatal, como a *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP), Nutrição Parenteral (NP), surfactante e administração de corticóides pré-natal, com propósitos de minimizar condições anteriormente fatais, e assim aumentar as chances de sobrevida aos RNPT (KLIEGMAN; FANAROFF, 1981, 1982).

Apesar de aumentar a sobrevida dos RN, especialmente os RNPT, os usos destas novas tecnologias também aumentaram o estresse a essa população. Além disso, em sua maioria, devido sua condição de fragilidade e o acometimento de várias doenças oportunistas, os RNPT requereram maior permanência hospitalar. Assim, a ECN não só se expandiu para esse novo grupo de RN, mas também se tornou mais incidente nesta população, surgindo assim uma nova caracterização da ECN intitulada de doença dos sobreviventes (KLIEGMAN;

FANAROFF, 1982; KLIEGMAN, 1990).

Em contrapartida, os clínicos perceberam, devido especialmente ao maior número de estudos e publicações nesta área, a necessidade de reformular a classificação proposta originalmente por Bell et al (1978). Recém-nascidos com sinais e sintomas inespecíficos, como intolerância alimentar transitória, distúrbios metabólicos e/ou do equilíbrio ácido-básico, classificados como pertencente ao estágio I da ECN, nem sempre evoluíam para a doença (KLIEGMAN; FANAROFF, 1981; KLIEGMAN; FANAROFF, 1982). Com o propósito de maior objetividade no estabelecimento dos cuidados ao RN com sinais de ECN estabelecido, a classificação proposta originalmente por Bell et al (1978), em estágio I, II e III, foi modificada por Walsh e Kliegman (1986), com inclusão de subdivisões A e B para cada um dos estágios, correlacionando-os ao tratamento.

No decorrer das duas décadas seguintes houve inquietações sobre um tipo de doença intestinal neonatal adquirida, parecida em vários aspectos com a ECN, mas com etiologia, evolução e manejos diferentes (ASCHNER, et al., 1988). A doença em questão foi chamada de perfuração intestinal espontânea, a qual havia sido incluída de forma equivocada ao conjunto de sinais e sintomas da ECN (GORDON et al., 1999; NOERR, 2003).

Gordon et al. (2007) questionaram o estadiamento de Bell modificado por Walsh e Kliegman (1986), considerando a diferença entre a ECN e a perfuração intestinal espontânea, visto ser a pneumatose intestinal frequentemente encontrada na primeira situação e o pneumoperitôneo na segunda.

Os estudos continuaram emergindo ao longo dos anos, no sentido de facilitar o diagnóstico da população de risco e aumentar a compreensão fisiopatológica da doença (GEPHART; WETZEL; KRISMAN, 2014; CUNA; SAMPATH; 2017).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A incidência mundial da ECN vem se mantendo constante, de 1% a 8% entre as admissões gerais nas UTIN (FOX; GODAVITARNE, 2012). Os RN com menor idade gestacional e peso ao nascer, são os mais propensos a desenvolverem a doença, correspondendo a 90% ou mais dos casos confirmados da doença, enquanto os RNT somam 10% (LLANOS et al., 2012). De acordo com Gordon et al. (2017), entre os RNPT, a incidência de acometimentos se eleva para 5% a 10%, podendo chegar a 14% naqueles com peso inferior a 1.500g.

No Brasil a incidência tem se mantido mais baixa, chegando a 5,3% das admissões

gerais nas UTIN (VIEIRA; LOPES, 2003; BRAGA et al., 2012; VIEIRA et al., 2013).

Os achados clínicos da doença são inespecíficos, uma vez que na medida em que a doença progride os sinais se tornam mais característicos. Sendo assim, é possível perceber que o inicio do acometimento é inversamente proporcional à classificação do RN em relação à idade gestacional (BELL et al, 1978; GORDON et al., 2012).

Também tem sido relatado que as manifestações da doença ocorrem, em média, nos dez primeiros dias de vida. Entretanto, podem ocorrer manifestações nas primeiras 24 horas de vida e com três meses ou mais de idade, dependendo das diferentes idades gestacionais (BLAKELY; GUPTA; LALLY, 2008).

As características e as formas de apresentação da doença são semelhantes para todas as idades gestacionais. No entanto, nos RNT ela ocorre mais precocemente, usualmente, na primeira semana de vida, e está mais associada a fatores de risco pré-natais. Nos RNPT, ao contrário, a idade de início pode ocorrer a partir da segunda semana de vida (NEU; DOUGLAS-ESCOBAR, 2008).

A ECN é uma patologia que progride rapidamente para os estágios mais avançados, com altos índices de indicação cirúrgica. Esta pode ser necessária em 27% a 63% dos casos confirmados (PARIGI et al.,1994). Consequentemente, a doença também possui altos índices de mortalidade, com variação de 10 a 50% (GORDON et al., 2012).

Em decorrência da doença, tem sido relatado incremento de, em média, 60 dias no período de internação como também elevação de gastos, com expressivo impacto financeiro (BISQUERA; COOPER; BERSETH, 2002; NEU; WALKER, 2011).

2.4 CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA QUANTO À GRAVIDADE

Na década de 1970, diante das incertezas em relação à ECN, Bell et al. (1978), com objetivo de facilitar a padronização do diagnóstico e tratamento, propuseram o primeiro estadiamento da doença, de acordo com sua progressão. A inclusão desses critérios trouxe praticidade e auxílio nas tomadas de decisões clínicas terapêuticas e preventivas.

A classificação de Bell et al. (1978) permitiu a comparação entre os sinais gastrointestinais, sistêmicos e radiológicos, nos diferentes estágios da doença, como mostrado no quadro 1.

Quadro 1- Estadiamento da ECN baseado em dados históricos, clínicos e radiográficos segundo Bell et al., 1978

| Classificação | Estágio I Suspeita de ECN | Estágio II ECN confirmada | Estágio III ECN avançada |
|---------------------------------|--|--|--|
| Sintomas Sistêmicos | - Instabilidade térmica - Apneia - Crises de cianose - Letargia - Bradicardia | Sinais do estágio I acrescidos de: - Acidose metabólica leve - Trombocitopenia - Perfusion periférica alterada | Sinais do estágio I e II acrescidos de: - Sinais de choque - Hipotensão arterial - Maior instabilidade clínica - Acidose mista - CIVD |
| Sinais Gastrointestinais | - Aumento do resíduo gástrico - Distensão abdominal leve - Êmese | Sinais do estágio I acrescidos de: - Ausência de ruídos hidroáreos - Sensibilidade à palpação - Massa no QID | Sinais do estágio I e II acrescidos de: - Peritonite - Distensão abdominal macia - Dor à palpação - Ascite |
| Achados radiológicos | - Normal ou existência de dilatação leve de alça | - Dilatação intestinal - Pneumatose intestinal - Ar no sistema porta | - Alças intestinais dilatadas fixas - Pneumoperitônio |
| Tratamento | - Alimentação descontinuada - Descompressão por sonda nasogástrica - Antibióticos intravenosos por três dias, até resultados das culturas. | - Alimentação descontinuada - Descompressão com sonda nasogástrica - Nutrição parenteral - Antibióticos intravenosos Por 10 à 14 dias | - Alimentação descontinuada - Descompressão com sonda nasogástrica - Antibióticos intravenosos por 14 dias - Cirurgia. |

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2003(Adaptado de Bell et al., 1978)

Legendas: CIVD - coagulação intravascular disseminada; QID - quadrante inferior direito.

As modificações na classificação anterior, propostas por Walsh e Kliegman(1986), estão descritas no quadro 2.

Quadro 2-Estadiamento da ECN, segundo os critérios de Bell et al. modificados

| Estágios ECN | Sinais sistêmicos | Sinais gastrointestinais | Radiológicos | Tratamento |
|---|---|---|---|---|
| IA - Suspeito | -Instabilidade térmica , -Apneia, -Letargia, -Bradicardia. | -Distensão abdominal -Vômitos, -Resíduo gástrico -Sangue oculto nas fezes. | -Alças intestinais normais ou dilatadas, -Íleo paralítico. | - Nutrição parenteral, -Uso de antibiótico por três dias até culturas. |
| IB - Suspeito | Idem anterior | Sangramento retal vivo | Idem anterior | Idem anterior |
| IIA - Doença diagnosticada como leve | Idem anterior | Idem anterior, -Com ausência de ruídos hidroáreos e dor abdominal. | -Dilatação intestinal, -Íleo paralítico, -Pneumatose intestinal | -Nutrição parenteral, -Uso de antibiótico por 7 a 10 dias, se exame normal em 48h. |

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| IIB- Doença diagnosticada como moderada | -Idem anterior, com acréscimo de: -Trombocitopenia, -Acidose metabólica | Idem anterior, com acréscimo de: -Abdome tenso, com ou sem celulite, -Massa abdominal resistente, palpável ou não? | Idem anterior, com acréscimo de: - Gás no sistema porta, - Presença ou ausência de ascite | -Nutrição parenteral, -Antibiótico por 14 dias -Bicarbonato nos casos de acidose |
| IIIA- Doença diagnosticada como grave, intestino intacto | Idem anterior, acrescido de: -Hipotensão, -Bradicardia, -Apneia grave, -Acidose mista. | Idem anterior, acrescido de: - Sinais deperitonite generalizada, -Dor abdominal importante e -Distensão abdominal grave e dor. | Idem anterior, acrescido de: -Ascite. | Idem anterior acrescido de: -200ml/kg fluidos, -Agentes inotrópicos, -Suporte ventilatório -Paracentese, se necessário. |
| IIIB | Idem anterior | Idem anterior | Idem ao anterior, acrescido de: -Pneumoperitônio | idem ao anterior,acrescido de: -Cirurgia |

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2003(Adaptado de Walsh e Kliegman, 1986)

Mesmo com a contribuição dos novos paradigmas, até os dias atuais, não foi possível se definir o tempo de progressão para que ocorra a piora clínica da ECN, por isso quatro padrões básicos e gerais auxiliam na diferenciação da evolução. O primeiro é definido como suspeito e se restringe apenas à observação; o segundo é classificado pela forma aguda e fulminante, com rápida progressão para o choque e óbito; o terceiro é também uma forma aguda, com presença de pneumatose extensa em RNT; e o último se caracterizada por um acometimento insidioso em RNPT (VIEIRA; LOPES, 2003).

2.5 FATORES DE RISCO

Apesar de todos os avanços no conhecimento da ECN, não existe uma definição única que esclareça o desenvolvimento da doença (GORDON et al, 2017). Dessa maneira, a maioria dos estudos não inclui em seus objetivos o estabelecimento de uma única causa para a ECN, elencando, portanto, vários fatores de estresse sofridos pelos RN durante a gestação, parto e período pós-natal, como possíveis predisponentes da doença (PATEL; SHAH, 2012; SAMUELS et al., 2017).

Dentre os fatores de risco pré-natais, o uso de drogas pela mãe durante a gestação pode ser precedente para isquemia mesentérica no RN (GORDON et al., 2012). Estudos tem revelado que o uso de cocaína pela gestante tem sido associado ao desenvolvimento de ECN (LLANOS et al., 2002; GORDON et al., 2012). A exposição à cocaína, além das propriedades euforizantes, também causa respostas adversas nos vários órgãos e sistemas do organismo,

tanto da gestante usuária como do feto (OFFIDANI et al., 1995). A vasoconstrição intensa é uma das respostas adversas, responsável por causar isquemia intestinal devido sua atividade α -adrenérgica (ORO; DIXON, 1987; CZYRKO et al., 1991).

Os RN expostos a cocaína podem apresentar complicações neonatais como malformações congênitas, diminuição do crescimento fetal, convulsões, déficit do sistema auditivo, síndrome da morte súbita, mudanças comportamentais, infarto cerebral, hemorragias, problemas no sistema gastrointestinal e rápida progressão para necrose intestinal quando comparados aos não expostos (TELSEY; MERRIT; DIXON, 1988; CZYRKO et al, 1991; ADDIS et al., 2001). Stout et al. (2008), ao analisarem RN que desenvolveram ECN durante a primeira semana de vida, concluíram que aqueles acometidos pela doença apresentaram maior probabilidade de teste de mecônio positivo para drogas ilícitas.

Em relação aos fatores neonatais, os estudos são convergentes, e consideram que o principal fator de risco é a prematuridade, ou seja, a ECN se apresenta particularmente nos RNPT com peso inferior a 1,5kg, podendo se manifestar em menor proporção nos RNT e nos lactentes (GORDON, 2012; EATON et al., 2016).

Rennie e Roberton (2005) descreveram os principais fatores de riscos pré-natais e neonatais que se relacionam ao desenvolvimento da ECN, anteriormente denominados por Bell et al.(1978) de “fatores que produzem estresse perinatal”. Após alguns anos, baseados em vinte fatores de risco já descritos, Fox e Godavitarne (2012) realizaram uma ampla revisão da literatura, descrevendo sobre cada um deles.

Nos quadros 3 e 4, vários fatores de risco, pré-natais e neonatais, descritos na literatura são apresentados.

Quadro 3 - Fatores de risco pré-natais para ECN

| | | |
|---|---------------------------------|--|
| Deslocamento placentário* | Corioamnionite ^{&} | Nascimento por cesariana [#] |
| Restrição de crescimento intra-uterino* | Ruptura prematura de membranas* | Uso de cocaína pré-natal ^{##} |

Fonte: própria autora

Legenda: ##CZYRKO et al, 1999; *FOX; GODAVITARNE, 2012; &BEEN, 2013; #SAMUELS et al., 2017

Quadro 4 - Fatores de risco neonatais

| | | |
|---|---|---|
| Anemia* | Alimentações hipertônicas* | Alteração da flora intestinal normal [#] |
| Asfixia perinatal* | Proliferação de bactéria patogênica* | Baixo peso ao nascer [#] |
| Cateterismo umbilical* | Choque* | Etnia negra [#] |
| Doença cardíaca congênita cianótica* | Fórmula (leite em pó não humano) * | Hipoglicemias ^{##} |
| Hipotensão [#] | Hipóxia* | Introdução rápida de entéricos* |
| Nascimento fora da instituição de cuidados [#] | Nutrição parenteral total ^{**} | Pequeno para a idade gestacional [#] |
| Persistência do canal arterial (PCA)* | Policitemia* | Pontuação baixa de Apgar* |
| Pré-eclâmpsia ^{&} | Sepse [#] | Sobrecarga de fluido* |
| Tempo de oxigenoterapia [◊] | Transfusão sanguínea* | Trombocitose* |
| Uso de Antiinflamatórios não esteroidais [◊] | Uso de corticóide ^{**} | Uso de protetores da mucosa gástrica ["] |
| Uso de surfactante [#] | Ventilação assistida [◊] | Prematuridade* |

Fonte: própria autora

Legenda: “GUILLET et al, 2006; [◊] CARTER; HOLDITCH-DAVIS, 2008 *FOX; GODAVITARNE, 2012; **BRAGA et al.; [&]CETINKAYA et al, 2012; ^{**&}ELGIN et al, 2016; [#]SAMUELS et al., 2017; ^{##}PUCHALSKI, RUSSELL; KARLSEN, 2018

No Brasil, foram evidenciadas associações da apneia, progressão rápida da dieta e o tipo de agente infeccioso com a ocorrência da ECN (VIEIRA; LOPES, 2003).

Também foi realizado um modelo experimental da doença causada por hipóxia e reoxigenação em ratos, que confirma ser a hipóxia neonatal um fator de risco para lesões na parede intestinal (MEYER et al., 2006).

Outro estudo realizado em uma UTIN no nordeste do Brasil mostrou que fatores neonatais como a prematuridade, uso de corticoide, antibióticos e nutrição parenteral total apresentaram significativa relação com a ocorrência da ECN (BRAGA et al., 2012). No ano seguinte, Vieira et al.(2013) observaram que dentre os fatores pré-natais relacionados a ECN em RN de muito baixo peso, apenas a pré-eclâmpsia apresentou relação com a mesma.

Diante disso, permanece a teoria multifatorial no estabelecimento da ECN. Ela é composta principalmente pela isquemia, substrato metabólico (fórmulas alimentares) e bactérias patogênicas atuando simultaneamente no intestino imaturo do RN (BROWN E SWEET, 1970; CAPLAN 2017).

2.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas da ECN podem progredir rapidamente, geralmente em questão de horas, uma vez que se apresentam de forma sutil e evoluem para grave distensão abdominal, mudança na coloração da parede abdominal, perfuração intestinal e peritonite, o que provoca hipotensão, sepse e morte (NEU, WALKER, 2011; GORDON et al., 2017).

As manifestações gastrointestinais se manifestam como intolerância alimentar, distensão abdominal, resíduo gástrico, vômitos, alteração do hábito intestinal, íleo paralítico, peritonite, celulite da parede abdominal e enterorragia (EATON et al., 2016 NIÑO; SODHI, HACKAM, 2016).

Dentre as manifestações sistêmicas são comuns a letargia, recusa alimentar, instabilidade térmica, hipo/hiperglicemia, apneia, hipotensão arterial, choque, acidose metabólica, desconforto respiratório, insuficiência respiratória, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e hepática e falência de múltiplos órgãos, sintomas estes progressivos, conforme ao agravamento da doença (NIÑO; SODHI, HACKAM, 2016; GORDON et al., 2017).

Todas essas manifestações se desenvolvem a partir do processo inflamatório, em resposta à isquemia intestinal causada pela hipoperfusão esplânica, predisposta por vários fatores de risco (Quadros 3 e 4, p. 19), ou à própria doença. A isquemia ocasiona necrose e perfurações, principalmente no íleo terminal e, em menor proporção, no cólon e intestino delgado proximal (MARKEL et al., 2006; EATON et al., 2016).

O organismo do RN ainda é imaturo e não desenvolveu as atividades enzimática, proteolítica e imunológica de forma completa, o que facilita a fermentação do alimento presente no lúmen intestinal pela ação das bactérias e consequente produção de gases (NEU; WALKER, 2011).

A resposta inflamatória intestinal inicial é responsável por remover a barreira protetora do lúmen intestinal e desenvolver lesões, o que propicia meio favorável para entrada de bactérias patogênicas nas alças intestinais, responsáveis pela produção de gases que se expandem e caracterizam a pneumatose, afecção específica da ECN (ST PETER; ABBAS; KELLY, 2003). Nesse estágio da doença, 30% dos RN acometidos precisam de procedimento cirúrgico (BLAKELY; GUPTA; LALLY, 2008; GEPHART et al, 2012). A piora progressiva do quadro clínico pode denotar a presença de perfuração intestinal com presença de peritonite, que se confirmada, requer abordagem cirúrgica (PARIGI et al., 1994; EATON; REES, 2017).

Os procedimentos cirúrgicos podem envolver a colocação de drenos, laparotomia exploratória com ressecção do intestino doente e enterostomia (NEU; WALKER, 2011; KNELL J. et al., 2019).

2.7 TRATAMENTO

Na prática clínica ainda existe inseguranças quanto ao melhor momento para executar as abordagens e intervenções médicas, devido à grande variabilidade da doença e dos RN acometidos (PATEL; SHAH, 2012).

Nesse sentido, a avaliação física é crucial no diagnóstico da ECN, pois os primeiros achados como a distensão e sensibilidade abdominal, vômitos, instabilidade térmica e letargia podem ser decisivos nas condutas clínicas de tratamento e cuidados, no sentido de evitar o avanço da doença (PIETZ et al., 2007).

A radiografia abdominal continua sendo o exame de imagem padrão usado para se diagnosticar a ECN e assim auxiliar na definição da necessidade de intervenção cirúrgica (KNELL J. ET al., 2018).

Devido à diversidade da doença quanto à evolução e à gravidade, as intervenções devem ser individualizadas para cada paciente e de maneira multiprofissional, mas sempre baseadas na evolução clínica quanto aos sintomas gastrointestinais e sistêmicos, laboratoriais e radiológicos (WALSH; KLIEGMAN, 1986; KNELL et al., 2018).

Diante da suspeita diagnóstica de ECN, deve-se instituir pausa oral e sonda nasogástrica aberta para promover a descompressão abdominal (BELL et al., 1978, WALSH; KLIEGMAN, 1986).

A instituição da terapia antibacteriana, preventiva ou de tratamento deve seguir protocolo padrão da unidade neonatal (PATEL; SHAH, 2012), de acordo com o modelo apresentado no quadro 2, p. 17 (WALSH; KLIEGMAN, 1986).

Na prática clínica, os antibióticos mais utilizados são aminoglicosídeos, penicilâmicos (ampicilina e cefalosporina de terceira geração), vancomicina e metronidazol (BURY; TUDEHOPE, 2001).

A administração preventiva de probiótico pode ser útil na recuperação da flora normal intestinal, o que foi sugerido por uma revisão sistemática, que comparou a eficácia e segurança de sua administração entérica profilática versus placebo e nenhum tratamento na prevenção de ECN grave ou sepse, ou ambos os acometimentos, em RNPT, com resultados

positivos na prevenção da ECN grave (estágio II e III) e mortalidade (ALFALEH; ANABREES, 2014).

Em relação à suplementação de aminoácidos como substância preventiva da ECN, o benefício da arginina oral ou parenteral tem se mostrado útil (AMIN et al, 2002). Trata-se de um aminoácido que pode auxiliar na fase final de construção intestinal do RNPT, uma vez que a arginina é a principal fonte de nitrogênio para a produção local de óxido nítrico (BURRIN; STOLL, 2002). Por sua vez, o óxido nítrico é um mediador que induz ao relaxamento da musculatura lisa vascular e, dessa forma, regula o tônus basal das arteríolas, exercendo um papel importante no controle do fluxo sanguíneo para a mucosa intestinal (CAPLAN et al., 1994).

Uma publicação sobre prevenção de sepse demonstrou que o uso da lactoferrina também é eficaz na redução da patologia. No entanto, os autores advertem para a necessidade de realização de novos estudos (MANZONI et al., 2009).

Mesmo com as estratégias preventivas, a administração pós-natal de glicocorticoides (HALAC et al., 1990), o cuidado em evitar indometacina (CLARK et al, 2012) e a construção do GutCheck^{NEC}, um algoritmo proposto para facilitar o diagnóstico da ECN em RNPT com menos de 1,5kg (GEPHART; WETZEL; KRISMAN,2014; GEPHART et al., 2014), a doença ainda é relativamente comum na maioria das UTIN (CAPLAN, FANAROFF, 2017).

Embora a maioria dos casos de ECN em estágio precoce possa ser tratada com sucesso através de terapia medicamentosa, as intervenções cirúrgicas são frequentemente necessárias para reparação de danos advindos de estágios avançados (AMOURY, 1993; ST PETER; ABBAS; KELLY, 2003; CAPLAN; FANAROFF, 2017).

No entanto, o peso do lactente, as comorbidades e o momento da intervenção devem ser considerados. Contudo, na presença de perfuração intestinal, tais intervenções requerer em abordagens imediatas (BLAKELY; GUPTA; LALLY, 2008).

Como já citado anteriormente, durante as últimas décadas, a doença tem sido estudada em suas várias características e expressões, como a causa, o diagnóstico, sintomas, prognósticos, tratamentos, complicações e prevenção (AMOURY,1993; CAPLAN; FANAROFF, 2017). No entanto, até os dias de hoje não houve uma completa compreensão desta doença (EATON et al., 2016).

2.8 LEITE HUMANO NA PREVENÇÃO DE ECN

O Leite humano (LH) possui vários componentes úteis na prevenção da ECN, os quais incluem nitritos, nitratos, glutamina, oligossacarídeos, fatores de crescimento, aminoácido L-arginina e proteína lactoferrina (GOOD; SODHI; HACKAM, 2014).

Estudos realizados com objetivos de se avaliar o efeito protetor do LH mostraram sua eficácia na redução da incidência e gravidade da ECN (NEU; DOUGLAS-ESCOBAR, 2008; EIDELMAN; SCHANLER, 2012; GREGORY et al, 2016). Estudo multicêntrico, com amostra representativa, também demonstrou que as crianças alimentadas exclusivamente com fórmulas tinham maior risco de desenvolverem a ECN (LUCAS; COLE, 1990).

Sabe-se que a composição nutricional e imunológica do LH, como as células imunes, imunoglobulinas, ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, citocinas, nucleotídeos, hormônios e peptídeos bioativos auxiliam no desenvolvimento do sistema imunológico e no amadurecimento do trato gastrointestinal do RN (SPATZ; LESSEN, 2011). O colostro, secreção láctea inicial, possui alta concentração de Imunoglobina A secretória, que tem importante atividade protetora e de preparação do intestino do RN para estabelecimento e progressão da amamentação (RODRIGUEZ et al., 2008).

Schanler et al. (1999) relatam a importância da transição progressiva para a dieta enteral em RNPT e RNPT extremos, além da importância da utilização do LH para auxiliar na prevenção de complicações graves e evitar efeitos adversos, tais como a ECN.

Outros estudos também demonstram a importância dos nutrientes e dos fatores bioativos presentes no LH para a prevenção de doenças e restabelecimento da saúde dos RN criticamente vulneráveis, internados em UTIN (BALLARD; MORROW, 2013; NATIONAL ASSOCIATION OF NEONATAL NURSES, 2012; VICTORA; BAHL; BARROS et al, 2016). Eidelman, (2012) mostrou que a alimentação com LH pode acarretar uma diminuição de 64% nas infecções no trato gastrointestinal e uma redução de 77% na incidência da ECN.

2.8 PROGNÓSTICO

Os avanços nos cuidados intensivos neonatais têm permitido diagnóstico precoce e implantação de conduta terapêutica imediata, proporcionando na maioria dos casos boa evolução dos RN, no entanto nos casos de perfuração e/ou necrose do trato gastrointestinal a intervenção cirúrgica se faz necessária (BERMAN; MOSS; 2011).

Após a remissão da doença, complicações secundárias como estenose intestinal pós-cicatricial, fistula, abscesso, colestase, síndrome do intestino curto (SIC) e síndrome disabsortiva podem ocorrer, pois ao perderem seguimentos do intestino em pontos onde

ocorre maior absorção de nutrientes e vitaminas, os RN podem ter a absorção comprometida (SULKOWSKI; MINNECI, 2014). O variável comprometimento do sistema gastrointestinal no processo da doença, mesmo nos RN que não se submetem à cirurgia, podem desencadear a SIC, pois outras complicações como obstrução e insuficiência intestinal podem ocorrer após o episódio agudo de ECN (SHARMA; HUDA, 2013). Além disso, o risco de disfunção no sistema neurológico e/ou microcefalia são complicações que podem acarretar em longo prazo em limitações motoras e psíquicas, principalmente em RN que foram submetidos a abordagens cirúrgicas (MARTIN et al.,2010). Tais complicações podem ser desencadeadas pela falta de nutrientes essenciais ao organismo, ou devido à inflamação sistêmica iniciada pela lesão intestinal, afetando potencialmente o cérebro em desenvolvimento (WALSH; KLEIGMAN; HACK, 1989; MARTIN et al., 2010).

2.9 A ECN NA REALIDADE LOCAL

A prematuridade continua sendo a principal causa para o desenvolvimento da ECN. Entre os RNPT, o risco de morte é mais elevado e a sobrevida é incerta, especialmente entre os RNPT extremos, com idade gestacional (IG) <28 semanas e peso ao nascer menor que 1kg (PARK et al., 2017).

O Hospital de Clínicas de Uberlândia da Universidade Federal de Uberlândia (HCU-UFU) é o único hospital público de referência de média e alta complexidade para a região do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, com 503 leitos.

O setor de Neonatologia do HCU-UFU é um dos serviços de referência para atendimento de RNT e RNPT, onde são utilizados protocolos clínicos elaborados pela equipe multidisciplinar, de acordo com as melhores práticas estabelecidas pela medicina baseada em evidência.

O serviço busca a conciliação dos avanços tecnológicos relevantes, que garantem o aumento da sobrevivência, com a inserção de cuidados humanizados que se configuram como boas práticas.

A UTIN do HCU-UFU possui capacitação para alta complexidade que envolve os cuidados médicos, de enfermagem e de outros profissionais, tendo em vista o risco, as vulnerabilidades e as demandas técnicas e tecnológicas na assistência destes RN.

Apesar da baixa incidência da ECN na unidade, o aprimoramento do conhecimento da doença pode contribuir para seu diagnóstico precoce, no controle dos fatores de risco,

tratamento adequado, bem como em sua prevenção. A realização de estudos locais com este objetivo são fundamentais para esse fim.

3. OBJETIVO

Relacionar os fatores de risco e de proteção pré-natais, neonatais a gravidade e ao desfecho da ECN.

4. ARTIGO

ENTEROCOLITE NECROSANTE: AVALIAÇÃO ENTRE OS FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO COM A GRAVIDADE E O DESFECHO DA DOENÇA

Maria Raquel Alvarenga Marcondes^a, Ana Paula Cézar Machado^a, Gislaine Ferraresi Bonella^a, Janser Moura Pereira^b, Daniela Marques de Lima Mota Ferreira^c, Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo^d, Vânia Olivetti Steffen Abdallah^e

^aHospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia -HC-UFGU.

^bFaculdade de Matemática da Universidade Federal de Uberlândia-UFGU.

^cDepartamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia-UFGU.

^dFaculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade Federal de Uberlândia-UFGU.

^ePrograma de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia-UFGU. Rua Acre, 855; Bairro Umuarama-Uberlândia-MG; Email: vosabdallah@hotmail.com

Resumo

Introdução: A Enterocolite Necrosante (ECN) é uma doença grave do sistema gastrointestinal e, apesar dos fatores de riscos estarem bem descritos, ainda há poucos estudos que relacionam estes fatores aos estágios de gravidade da doença. **Objetivo:** relacionar os fatores de risco e de proteção pré-natais e neonatais à gravidade e ao desfecho da ECN.

Desenho do estudo e participantes: Foram avaliados 88 prontuários em um período de 10 anos retrospectivamente. A gravidade da ECN foi classificada de acordo com os critérios de Bell et al. e os fatores de risco pré e pós-natais foram relacionados com os estágios de gravidade da doença e ao óbito. Para análise de dados utilizou-se os testes Qui-quadrado, comparações múltiplas, Kruskal-Wallis e regressão logística. **Resultados:** Foram elegíveis 88 recém-nascidos (RN) diagnosticados com ECN, sendo 11 excluídos. Dos 77 casos avaliados, 79,22% eram recém-nascidos pré-termo e 20,78% a termo. Quanto à gravidade, 40,25% pertenciam ao estágio I, 24,67% ao estágio II e 35,06% ao estágio III. Houve relação da gravidade com o tempo de oxigenoterapia, tempo de ventilação mecânica, sepse precoce, uso de protetores da mucosa gástrica e à própria gravidade clínica do RN, representada pelo SNAPPE-II. O maior número de RN alimentados com leite humano encontrava-se no estágio I. O risco de óbito foi relacionado ao tempo de ventilação mecânica ($p=0,049$), sepse precoce ($p=0,014$), hipoglicemia ($p=0,047$) e as formas mais graves da ECN (estágio III versus I – *odds ratio* de 5,4 e valor- $p=0,010$). **Conclusão:** Os RN menores e mais graves evoluíram para os piores estágios da doença. A ventilação mecânica, sepse precoce, hipoglicemia e as formas mais graves da ECN foram os fatores relacionados ao óbito. Observou-se possível papel protetor do leite humano para o desenvolvimento dos estágios mais graves da ECN.

Palavras chaves: Doença gastrointestinal, fatores de risco, recém-nascido, prematuridade.

1. Introdução

A Enterocolite Necrosante (ECN) é uma doença grave do sistema gastrointestinal que acomete os recém-nascidos (RN), especialmente aqueles nascidos prematuramente. Esta doença apresenta altos índices de mortalidade (até 50%) [1], principalmente nas unidades de terapia intensiva neonatais (UTIN). Apesar dos esforços no sentido de se obter total conhecimento da etiopatogenia, tratamento e prevenção, a incidência de ECN vem se mantendo constante (1 a 8% das admissões nas UTIN) [2].

Estudos têm sido direcionados para o esclarecimento da causa da ECN [3-5], sendo suscitados vários fatores de risco pré e pós-natais como prováveis causadores da doença [6,7]. Apesar de ainda não haver consenso sobre a unicausalidade no seu desenvolvimento [1, 2, 8, 9], o nascimento prematuro tem sido citado como o principal fator de risco para a ECN [1-11], acrescido da isquemia, presença de bactérias patogênicas e substrato metabólico no trato gastrointestinal. Tais fatores agindo simultaneamente no intestino imaturo do recém-nascido pré-termo (RNPT) têm sido reconhecidos pelos neonatologistas como pré-requisitos para o desenvolvimento da ECN há mais de 50 anos [1, 2, 10, 12].

Por se tratar de uma doença grave, de difícil manejo e alto índice de mortalidade, há grande interesse no desenvolvimento de estratégias para preveni-la [13,14]. Ao longo do tempo, surgiram novas propostas de diagnóstico, tratamento e prevenção [15-17], como a administração de glicocorticoides e antibióticos [18, 19], a utilização do leite humano, especialmente o da própria mãe na alimentação dos RNPT [17], introdução precoce e aumento gradativo da dieta enteral [20], uso criterioso de indometacina [1], suplementação de probióticos [21, 22] e a identificação de crianças de risco para o desenvolvimento de ECN [23].

Apesar dos fatores de riscos para ECN estarem bem descritos na literatura, há poucos estudos que relacionam estes fatores aos estágios de gravidade da doença. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi relacionar os fatores de risco e de proteção pré-natais, neonatais à gravidade e ao desfecho da ECN.

2. Material e Método

Oitenta e oito RN diagnosticados com ECN, nascidos prematuramente e a termo, admitidos na UTIN de um hospital universitário do estado de Minas Gerais/Brasil, no período

de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2016 e suas respectivas mães foram incluídos neste estudo observacional retrospectivo.

Foram excluídos os RN tratados fora da UTIN para eliminar os efeitos negativos gerados pela diferença de padronização ocorrida no processo de internação, cuidados e registros nos prontuários, além daqueles diagnosticados com perfuração intestinal espontânea (PIE).

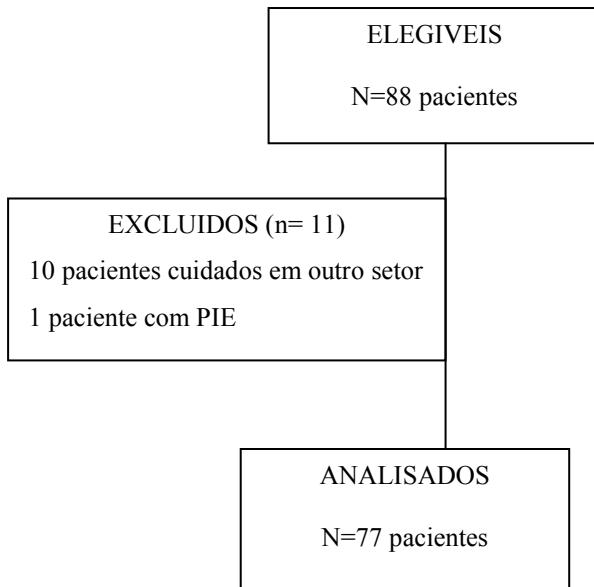


Figura 1: Fluxograma da população de estudo

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional (parecer nº 2.173.890). Por se tratar de um estudo retrospectivo, cujos dados foram obtidos dos prontuários em período de internação prévia a realização do estudo, não houve necessidade de solicitação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Toda a população elencada pelo setor de estatística da instituição foi avaliada, não havendo necessidade de cálculo amostral. Foram classificados como RNPT aqueles com idade gestacional (IG) ao nascimento menor que 37 semanas e recém-nascidos a termo (RNT) aqueles com IG igual ou maior que 37 semanas [24].

Para a classificação da gravidade da ECN foram utilizados os critérios de Bell et al., que dividem a ECN em três estágios: I- Suspeita; II- Definida; III-Avançada (forma mais grave da doença)[13].

Os principais fatores de risco pelos quais os RN foram expostos até o desenvolvimento da doença foram registrados em ficha específica. As variáveis estudadas foram divididas em fatores de risco pré-natais, neonatais, complicações da ECN e desfecho.

Os fatores de risco pré-natais avaliados foram o uso de drogas ilícitas (cocaína, crack e maconha) e lícitas (álcool e cigarro) pela gestante, durante a gravidez.

Em relação aos fatores de risco neonatais, avaliou-se: presença de cardiopatia congênita, diagnóstico de sepse precoce e tardia. Considerou-se como sepse precoce aquela cujo diagnóstico se deu nas primeiras 48-72h de vida e sepse tardia cujas ocorrências se deram após 72hs de nascimento [25]. Foram avaliados também a idade gestacional clínica (IGC), peso ao nascer (PN), escore de Apgar do 5ºmin, malformação e/ou anomalia congênita, nutrição parenteral, persistência do canal arterial (PCA), restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e *Score for Neonatal AcutePhisiology Perinatal Extension-II* (SNAPPE-II), sendo este último com pontuação superior a 24, validada para predizer morbimortalidade [26]. Avaliou-se também, síndrome do desconforto respiratório (SDR), tempo de oxigenoterapia, tempo de ventilação mecânica (TVM), transfusão de hemoderivados, uso de antiinflamatórios não esteroidais (Indometacina, Ibuprofeno), uso do cateter umbilical, uso de corticóide, furosemida, polivitamínico, protetores da mucosa gástrica (PMG), composto por ranitidina e omeprazol, sulfato ferroso, diagnóstico de hipoglicemia, hiperglicemia, policitemia e tipo de alimentação enteral. Além disso, foram avaliados o manejo da ECN (clínico e cirúrgico) e o desfecho - síndrome do intestino curto (SIC) e óbito.

Após a coleta, os dados foram digitados em planilhas do programa *software* Excel Windows®, e posteriormente, as análises estatísticas foram implementadas e processadas no software R. A medida de efeito utilizada foi a taxa de incidência. Inicialmente foi feita análise descritiva das variáveis em estudo, com a finalidade de apresentar o perfil da população estudada. Posteriormente, foram aplicados os seguintes testes estatísticos: (I) Teste de comparações múltiplas entre proporções; (II) Teste de Kruskal-Wallis para averiguar diferença entre os estágios de ECN; (III) Teste de Qui-quadrado de independência para avaliar a independência do óbito em relação a variável exposição; (IV) ajuste de modelo de regressão logística para previsão de óbito em função dos fatores de riscos.

3. Resultados

Dos 88 RN diagnosticados com ECN, no período do estudo, 11 foram excluídos, 10 por terem sido tratados fora da unidade de estudo e 1 por apresentar PIE.

Dos 77 casos avaliados, 61(79,22%) eram RNPT e 12(20,78%) RNT. Em relação à classificação de Bell et al.[13] para ECN, 31(40,25%) pertenciam ao estágio I, 19 (24,67%) ao estágio II e 27 (35,06%) ao estágio III. A média de idade para o diagnóstico foi de 14,8 dias e

a incidência da ECN na unidade do estudo foi de 1,1%. Na tabela 1 são apresentadas as variáveis maternas no pré-natal, as neonatais ao nascimento e as relacionadas a evolução clínica anteriores ao diagnóstico da ECN, em relação aos estágios da doença.

Tabela 1: Variáveis clínicas maternas e neonatais em relação aos estágios da enterocolite necrosante

| Variáveis Clínicas Maternas e Neonatais | Classificação da ECN | | |
|--|-----------------------------|---------------|----------------|
| | ECN I | ECN II | ECN III |
| Número de casos – N(%) | 31 (100%) | 19 (100%) | 27 (100%) |
| Fatores de risco pré-natais | | | |
| Uso de drogas ilícitas | 0 (0%)a | 1 (5%)a | 4 (15%)a |
| Uso de drogas lícitas | 2 (6%)a | 4 (21%)a | 3 (11%)a |
| Fatores de risco neonatais | | | |
| Cardiopatia cong. c/ PCA | 16 (52%)a | 13 (68%)a | 13 (48%)a |
| Cateter Umbilical | 16 (52%)a | 13 (68%)a | 15 (56%)a |
| Malformações | 5 (16%)a | 6 (32%)a | 7 (26%)a |
| NP | 17 (55%)a | 14 (74%)a | 18 (67%)a |
| PCA | 15 (48%)a | 12 (63,1%)a | 12 (44,4%)a |
| RCIU | 16 (52%)a | 8 (42%)a | 11 (41%)a |
| SDR | 22 (71%)a | 15 (79%)a | 19 (70%)a |
| Sepse precoce | 2 (6%)b | 6 (32%)a | 3 (11%)ab |
| Sepse Tardia | 11 (35%)a | 11 (58%)a | 16 (59%)a |
| SNAPPE-II | 8 (26%)b | 12 (63%)a | 15 (56%)a |
| Transfusão | 9 (29%)a | 10 (53%)a | 16 (59%)a |
| Uso de AINES | 3 (10%)a | 3 (16%)a | 2 (7%)a |
| Uso de corticoide | 1 (3%)a | 3 (16%)a | 1 (4%)a |
| Uso de furosemida | 3 (10%)a | 5 (26%)a | 6 (22%)a |
| Uso de polivitamínico | 6 (19%)a | 8 (42%)a | 7 (26%)a |
| Uso de PMG | 3 (10%)b | 9 (47%)a | 9 (33%)ab |
| Uso de sulfato Ferroso | 4 (13%)a | 5 (26%)a | 1 (4%)a |
| Hipoglicemia | 11 (35%)a | 8 (42%)a | 9 (33%)a |
| Hiperglycemia | 4 (13%)a | 5 (26%)a | 7 (26%)a |
| Policitemia | 4 (13%)a | 0 (0%)a | 0 (0%)a |
| Tipo de Alimentação[#] | | | |
| Não alimentou | 7 (23%)aAB | 5 (26%)aAB | 7 (26%)aAB |
| Leite Humano | 15 (48%)aA | 3 (16%)aAB | 7 (26%)aAB |
| Mista | 4 (16%)aB | 9 (47%)aA | 11 (41%)aA |
| Fórmula | 5 (13%)aB | 1 (5%)aB | 0 (0%)aB |

Legenda: ECN- enterocolite necrosante; PCA- canal arterial patente; NP- nutrição parenteral; RCIU-restrição de crescimento intra uterino; SDR- síndrome do desconforto respiratório, SNAPPE-II Score for Neonatal AcutePhisiology Perinatal Extension; AINES- anti-inflamatório não esteroidais; PMG- Protetores da mucosa gástrica.

[#]Letras minúsculas distintas nas linhas, as proporções diferem entre si pelo teste de comparações múltiplas de proporções; Letras maiúsculas distintas nas colunas, as proporções diferem entre si pelo teste de comparações múltiplas de proporções, ao nível de 5% de significância.

Na tabela 2 estão apresentadas as variáveis clínicas neonatais em relação aos estágios da ECN e ao desfecho na evolução dos RN.

Tabela 2: Variáveis clínicas neonatais ao nascimento e desfechos em relação aos estágios da enterocolite necrosante.

| Variáveis Clínicas ao Nascimento | Classificação da ECN | | | | Desfecho | | | |
|----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------------|----------|----------|--------------------|-------------------------------|----------|
| | EC N | Mediana (Max-Min) | Média dos Rank's [#] | Valor p* | Óbito | Mediana (Min.-Max) | Média dos Rank's [#] | Valor p* |
| APGAR 5º MIN (pontos) | I | 9 (4-10) | 39,92 a | 0,271 | Sim | 8 (4-10) | 31,54 a | 0,122 |
| | II | 8 (4-10) | 30,58 a | | Não | 9 (4-10) | 39,51 a | |
| | III | 9 (5-10) | 38,47a | | | | | |
| ID (dias) | I | 3 (1-166) | 35,98 a | 0,332 | Sim | 5 (1-166) | 41,28 a | 0,557 |
| | II | 17 (1-81) | 45,39 a | | Não | 6 (1-81) | 38,02 a | |
| | III | 6,5 (1-67) | 38,02 a | | | | | |
| IG (semanas) | I | 34 (25-40) | 43,02 a | 0,283 | Sim | 31,5 (25-38) | 31,52 a | 0,077 |
| | II | 31 (26-39) | 33,21a | | Não | 33,5 (25-40) | 41,34 a | |
| | III | 31,5 (25-40) | 36,98 a | | | | | |
| PN (g) | I | 1775 (596-3425) | 43,34 a | 0,087 | Sim | 1012 (582-2790) | 31,84 a | 0,093 |
| | II | 995 (582-3695) | 29,24 b | | Não | 1502 (596-4295) | 41,21 a | |
| | III | 1270 (708-4295) | 39,50 ab | | | | | |
| Tempo de Oxigenoterapia (dias) | I | 1 (0-29) | 28,32 b | 0,002** | Sim | 5 (0-40) | 41,36 a | 0,382 |
| | II | 7 (0-40) | 49,81 a | | Não | 2 (0-60) | 36,60 a | |
| | III | 5 (0-60) | 40,54 a | | | | | |
| TVM (dias) | I | 0 (0-22) | 27,92 b | 0,001** | Sim | 3 (0-40) | 45,69 a | 0,049** |
| | II | 3 (0-40) | 45,53 a | | Não | 0 (0-30) | 35,37 b | |
| | III | 3 (0-30) | 45,98 a | | | | | |

Legenda: ECN- enterocolite necrosante; Max-Min – máximo e mínimo; MIN- minuto; ID- idade diagnóstico; IG- idade gestacional; PN- peso ao nascer; TVM- tempo ventilação mecânica

[#]* Teste Kruskal-Wallis

^{**}Letras minúsculas distintas nas linhas evidenciam diferenças significativas entre os grupos

**significativo ao nível de 5%.

Em relação à conduta terapêutica (manejo) e complicações neonatais nos diferentes estágios da ECN, observou-se maior quantidade de casos cirúrgicos no estágio III, consequentemente maior número de casos de SIC (Tabela 3).

Tabela 3: Conduta terapêutica (manejo) e complicações neonatais posteriores ao diagnóstico de enterocolite necrosante

| Manejo e complicações neonatais posteriores a ECN | Classificação da ECN | | | Valor p* |
|---|----------------------|-----------|-----------|--------------|
| | ECN I | ECN II | ECN III | |
| Número de casos – N (%) | 31 (100%) | 19 (100%) | 27 (100%) | |
| Cirúrgico | | | | |
| Sim | 1 (3 %) | 2 (11%) | 20 (74%) | p < 0,0001** |
| Não | 30 (97%) | 17 (89%) | 7 (26%) | |
| SIC | | | | |
| Sim | 0 (0%) | 1 (5%) | 4 (15%) | P= 0,0415** |
| Não | 31 (100%) | 18 (95%) | 23 (85%) | |

Legenda: ECN- enterocolite necrosante; SIC-Síndrome do intestino curto

*teste Qui-quadrado de Independência dos estágios da ECN em relação ao manejo e complicações

**Significativo ao nível de 5%

Na Tabela 4 estão apresentados os valores descritivos e os resultados referentes aos fatores demográficos e clínicos neonatais antecedentes a ECN em relação ao desfecho/óbito. Dos 77 casos avaliados, 23(29,8%) foram a óbito.

Tabela 4: Resultados clínicos neonatais em relação aos desfechos dos RN com diagnóstico de enterocolite necrosante

| Variáveis Clínicas Neonatais | Não sobreviventes | Sobreviventes | p Valor* |
|-------------------------------------|-------------------|---------------|----------|
| Cardiopatia congênita c/ PCA | 16 (20,77%) | 26 (33,76%) | 0,074 |
| Cateter Umbilical | 15 (19,48%) | 29 (37,66%) | 0,618 |
| Malformações | 3 (3,89%) | 15 (19,48%) | 0,397 |
| NP | 17 (22,07%) | 32 (41,55%) | 0,426 |
| PCA | 15 (19,48%) | 24 (31,16%) | 0,132 |
| RCIU | 10 (12,98%) | 25 (32,46%) | 1 |
| SDR | 18 (23,37%) | 38 (49,35%) | 0,584 |
| Sepse Precoce | 7 (9,09%) | 4 (5,19%) | 0,014** |
| Sepse Tardia | 14 (18,18%) | 24 (31,16%) | 0,217 |
| SNAPPE-II | 11 (14,29%) | 24 (31,16%) | 0,602 |
| Transfusão | 11 (14,29%) | 26 (33,76%) | 1 |
| Uso Anti-inflamatório | 2 (2,60%) | 6 (7,79%) | 1 |
| Hipoglicemia | 13 (16,88%) | 15 (19,48%) | 0,047** |
| Hiperglicemia | 7 (9,09%) | 9 (11,68%) | 0,272 |
| Policitemia | 3 (3,89%) | 1 (1,3%) | 0,084 |
| Tipo de Alimentação | | | |
| Leite Humano | 5 (6,5%) | 20 (25,9%) | |
| Não alimentou | 5 (6,5%) | 14 (18,2%) | 0,2544 |
| Mista | 11 (14,2%) | 14 (18,2%) | |
| Fórmula | 2 (2,6 %) | 3 (3,9%) | |

Legenda: ECN- enterocolite necrosante; PCA- canal arterial patente; NP-nutrição parenteral; RCIU- restrição de crescimento intrauterino; SDR-síndrome do desconforto respiratório; SNAPPE-II-Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension.

* p Valor = Obtido do teste Qui-quadrado de Independência para avaliação das variáveis clínicas neonatais em relação a variável desfecho

**Significativo ao nível de 5%

Para avaliar a associação entre a previsão de óbito nos RN em função de todos os fatores de risco neonatais, foi ajustado um modelo de regressão logística com nível de significância de 10%. Apenas a própria gravidade da doença foi significante para o risco de óbito (estágio II versus I – *odds ratio* de 3,93 e valor-p = 0,055); (estágio III versus I – *odds ratio* de 5,4 e valor-p=0,010).

4. Discussão

O presente estudo constatou que a gravidade das manifestações da ECN, avaliadas pelos critérios de Bell et al. [13], está relacionada, especialmente, ao tempo de oxigenoterapia e ventilação mecânica, à presença de sepse precoce e ao uso de PMG, situações estas também relacionadas à própria gravidade clínica do RN. Os fatores pré-natais avaliados não se relacionaram com a gravidade da ECN. Além disso, os resultados sugerem que o leite humano foi um fator protetor para o desenvolvimento dos estágios mais graves da doença.

Em relação ao tempo de oxigenoterapia, sabe-se que os RN submetidos ao uso prolongado de oxigênio, apresentam defesa antioxidante imatura [27], a qual sob a ação de radicais livres reativos, intensificados por um descontrole no fornecimento de oxigênio, pode aumentar o risco de ECN [28,29]. O uso de oxigênio suplementar no cuidado de RNPT

extremos é uma prática comum e necessária, mas a utilização de altos níveis de oxigênio tem sido associado ao aumento do risco para ECN [30].

O TVM também apresentou relação com agravamento da doença, resultado este similar a estudos prévios, que alertam sobre o estresse respiratório como fator causal para ECN [31-33]. A ventilação mecânica é essencial como opção terapêutica para o RNPT, no entanto, apesar dos seus benefícios, esta pode gerar efeitos indesejados no sistema nervoso central, pulmão, olho e ouvido, principalmente na presença de hiperóxia [34], o que pode, inclusive, estar relacionada ao maior risco de óbito [35], como observado neste estudo.

Em relação à análise das variáveis clínicas neonatais, a sepse precoce se relacionou à maior gravidade da doença e a mortalidade, o que também foi evidenciado por Gagliardi et al. [36]. No presente estudo, o uso de PMG mostrou relação causal com a ECN em seus estágios mais avançados. O uso destes medicamentos é preocupante, mesmo em curto período de tempo, devido ao aumento do risco para sepse e ECN [37]. Embora sua administração possa ser útil para proteger a mucosa da produção excessiva de ácido, este também pode neutralizar a defesa natural contra o crescimento bacteriano, facilitando o acometimento de infecções respiratórias e entéricas [38, 39].

Apesar de já estar bem estabelecida na literatura a relação entre nascimento prematuro e muito baixo peso à ECN, não foi encontrado, neste estudo, relação entre o peso ao nascimento e a IG com os estágios mais graves da doença. No entanto, foi demonstrado que o maior número de RN com SNAPPE-II >24 foram classificadas nos estágios II e III da doença. Este resultado somado às menores médias do peso ao nascimento e IG alerta sobre o mau prognóstico do RN, inclusive aqueles com maior risco cirúrgico entre os acometidos pela ECN [40]. Isto também foi evidenciado em relação às chances de óbito, onde se mostrou maior relação dos estágios II e III com a mortalidade, assim como apresentado por outros autores [35,41].

Quanto à hipoglicemia não houve relação aos estágios de ECN, mas com o óbito, conforme relatado por outros autores [42], uma vez que a glicose é um dos principais substratos para manutenção das funções vitais [43].

Os resultados sobre a conduta terapêutica e complicações da ECN em seus diferentes estágios, refletiram as orientações propostas em estudos anteriores, pois estes norteiam as adequadas condutas terapêuticas e os estágios da doença em que as abordagens cirúrgicas são oportunas [13,14], uma vez que a maior quantidade de casos cirúrgicos concentrou-se no estágio III, consequentemente presença de SIC.

Foi possível perceber também que o maior número de RN alimentados com LH encontravam-se no estágio I, o que pode sugerir seu efeito protetor. Os benefícios do LH se devem ao fornecimento de substâncias nutritivas ideais ao desenvolvimento do RN, combinado com substâncias imunoativas que agem contra infecções e inflamações, enquanto a sua maturação imunológica ainda não está completa [44]. Tais benefícios foram demonstrados em estudos anteriores, os quais mostraram diminuição de infecções no trato respiratório e redução expressiva na incidência da ECN [45,46].

Na instituição do estudo, foi observada uma baixa incidência de ECN (1,1%) em relação a outras pesquisas (2% a 4,9%) [6, 47, 48]. A prática rotineira da utilização do leite humano na unidade onde foi realizado o estudo, quer seja da própria mãe ou de doadoras para alimentação dos RNPT, até que se consiga atingir volume adequado de dieta enteral, pode ser um dos fatores responsáveis por este fato.

Apesar dos resultados não mostrarem relação da utilização de drogas ilícitas e lícitas pelas gestantes com a gravidade da ECN, não houve relato do uso de drogas ilícitas no grupo de RN classificados como ECN grau I, sendo que o maior número foi referido entre os RN classificados no estágio III da doença. O uso de drogas ilícitas pela gestante, especialmente a cocaína, tem sido considerado um fator causal da ECN [49]. Além das propriedades euforizantes, a cocaína pode induzir isquemia pela sua ação vasoconstritora [50-52].

A metodologia retrospectiva e a ausência de algumas informações nos prontuários, sobretudo das mães e dos relatórios dos RN referenciados de outras instituições, foram uma limitação do estudo. No entanto, todos os casos diagnosticados nos 10 anos foram avaliados, o que permitiu um número satisfatório para análise, apesar da baixa incidência da ECN na unidade. Foi possível constatar que aqueles RN menores e mais graves evoluíram para os piores estágios da doença, mas ao oposto desse resultado, o leite humano mostrou um sugestivo papel protetor na gravidade da ECN.

Adicionalmente a estes resultados, ainda foi revelado que os fatores altamente estressantes como ventilação mecânica, sepse precoce, hipoglicemia e os estágios mais avançados da doença foram associados com óbito.

Nossos resultados apresentam uma oportunidade para os médicos, residentes e demais profissionais conhecerem o perfil dos RN acometidos pela patologia na unidade em estudo, e uma alternativa para aumentar o conhecimento sobre a doença. Além disso, ações de melhorias na assistência ao RN desde o pré-natal, nascimento e cuidados pós-natais,

especialmente para a redução do parto prematuro, adequado manejo respiratório e utilização de leite humano na alimentação do RN, podem contribuir para redução das formas mais graves e óbitos resultantes da ECN.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior – Brasil (CAPES).

Referências:

- [1] P. Gordon, R. Christensen, J.H. Weitkamp, A. Maheshwari, Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion, *E.J. Neonatal. Res.* 2(4) (2012) 145-172. PMCID: [PMC3666872](#) PMID: [23730536](#)
- [2] T.P. Fox, C. Godavtarne , What really causes necrotisingenterocolitis? *ISRN Gastroenterol.* (2012)(2012 Dec) 1-9. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/628317>
- [3] R.H. Franklin, R.O. Schoffstall, R.A. Amoury, Neonatal necrotizing enterocolitis: five-year experience at Children's Mercy Hospital, *Am. Surg.* 45(10) (1979 Oct) 636-42. PMID: [116582](#)
- [4] J.L. Grosfeld, H. Cheu, M. Schlatter, K.W. West, F.J. Rescorla, Changing trends in necrotizing enterocolitis. Experience with 302 cases in two decades, *Ann. Surg. Pediatr.* 214(3) (1991 Sep) 300-7. PMID: [1929611](#) PMCID: [PMC1358651](#)
- [5] F.A. Mendes, M.A. Bancalari, E.I. Ernst, Enterocolitis necrotizante: Experiencia de 15 años, *Rev. chil. Pediatr.* 71(5) (2000 Sep) 390-397. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-4106200000500003>
- [6] M.T.C. Vieira, J.M.A. Lopes, Fatores associados à enterocolite necrosante, *J. Pediatr.* 79(2) (2003)159-164. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572003000200011>
- [7] N. Samuels, R.A.Van de Graaf, R.C.J. de Jonge, I.K.M. Reiss, M.J.Vermeulen, Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies, *BMC Pediatr.* 17(1) (2017 Apr) 105.<https://doi.org/10.1186/s12887-017-0847-3>
- [8] P.V. Gordon, J.R. Swanson, B.C. MacQueen, R.D. Christensen, A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin. Perinatol.* 41(1) (2017 Feb) 7-14. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.013>
- [9] S. Eaton, C.M. Rees , N.J. Hall, Current research in necrotizing enterocolitis, *Early Hum Dev.* (97) (2016 Jun) 33-9. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.01.013>
- [10] M.S. Caplan, A. Fanaroff, Necrotizing: A historical perspective, *SeminPerinatol.* 41(1) (2017 Feb):2-6. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.012>
- [11] A.R. Llanos, M.E. Moss, M.C.Pinzòn, T. Dye, R.A.Sinkin, J.W. Kendig, Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study, *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 16(4) (2002 Oct) 342-9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.2002.00445.x>
- [12] R.A. Amoury, Necrotizing enterocolitis: a continuing problem in the neonate, *World J. Surg.* 17(3) (1993 May-Jun) 363-73. <https://doi.org/10.1007%2Fbf01658705>.
- [13] M.J. Bell, J.L. Ternberg, R.D. Feigin, J.P. Keating, R. Marshall, L. Barton, et al, Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging, *Ann Surg.*; 187(1) (1978 Jan) 1-7. PMCID: [PMC1396409](#) PMID: [413500](#)

- [14] M.C. Walsh, R.M. Kliegman, Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria, *Pediatr Clin North Am.* 33(1) (1986 Feb):179-201. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34975-6)
- [15] K. Vongbhavit, M.A. Underwood, Prevention of Necrotizing Enterocolitis Through Manipulation of the Intestinal Microbiota of the Premature Infant, *Clin Ther.* 38(4) (2016 Apr) 716-32. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.01.006>
- [16] N.J. Hall, S. Eaton, A. Pierro, Royal Australasia of Surgeons Guest Lecture. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome, *J Pediatr Surg.* 48(12) (2013 Dec) 2359-67. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.08.006>
- [17] A.L. Patel, J.H. Kim, Human milk and necrotizing enterocolitis, *Semin Pediatr Surg.* 27(1) (2018 Feb) 34-38. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.11.007>
- [18] E. Halac, J. Halac, E.F. Bégué, J.M. Casañas, D.R. Indiveri, J.F. Petit et al, Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial, *J Pediatr.* 117(1 Pt 1) (1990 Jul) 132-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)72461-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)72461-6)
- [19] R.G. Bury, D. Tudehope, Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev.* (1) (2001 Jan) CD000405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000405>
- [20] M. Good, C.P. Sodhi, D.J. Hackam, Evidence-based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis, *Expert Rev Clin Immunol.* 10(7) (2014 Jul) 875-84. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.913481>
- [21] K. AlFaleh, J. Anabrees, Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants, *Evid Based Child Health.* 9(3) (2014 Sep) 584-671. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005496.pub3>
- [22] G. Deshpande, S. Rao, S. Patole, M. Bulsara, Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates, *Pediatrics.* 125(5) (2010 May) 921-30. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1301>
- [23] S.M. Gephart, A.R. Spitzer, J.A. Effken, E. Dodd, M. Halpern, J.M. McGrath, Discrimination of GutCheck (NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis, *J Perinatol.* 34(6) (2014 Jun) 468-75. <https://dx.doi.org/10.1038%2Fjp.2014.37>
- [24] F.C. Battaglia, L.O. Lubchenco, A practical classification of newborn infants by weight and gestational age, *J Pediatr.* 71 (2) (1967) 159-63. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(67\)80066-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(67)80066-0)
- [25] B.A. Shah, J.F. Padbury, Neonatal sepsis: an old problem with new insights, *Virulence.* 5(1) (2014 Jan):170-8. <https://doi.org/10.4161/viru.26906>
- [26] R. C.Silveira, M. Schlabendorff, R. S. Procianoy ,Valor preditivo dos escores de SNAP e SNAP-PE na mortalidade neonatal, *Jornal de Pediatria.* 77(6) (2001 jun) 455-460. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-7557200100060007>
- [27] L. Frank, E.E. Groseclose, Preparation for birth into an O₂-rich environment: the antioxidant enzymes in the developing rabbit lung, *Pediatr Res.* 18(3) (1984 Mar) 240-4. <https://doi.org/10.1203/00006450-198403000-00004>
- [28] J.S. Schlenzig, K.Bervoets, V. von Loewenich, H. Böhles, Urinary malondialdehyde concentration in preterm neonates: is there a relationship to disease entities of neonatal intensive care? *Acta Paediatr.* 82(2) (1993 Feb) 202-5. Erratum in: *Acta Paediatr* 82(6-7) (1993 Jun-Jul) 630. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1993.tb12639.x>
- [29] R.I. Clyman, O.D. Saugstad, F. Mauray, Reactive oxygen metabolites relax the lamb ductus arteriosus by stimulating prostaglandin production, *Circ Res.* 64(1) (1989) 1-8. <https://doi.org/10.1161/01.RES.64.1.1>
- [30] L.M. Askie, B.A. Darlow, P.G. Davis, N. Finer, B. Stenson, M. Vento, R. Whyte, Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm

- infants, Cochrane Database Syst Rev. 4 CD011190 (2017 Apr).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011190.pub2>
- [31] B.M.Carter, D. Holditch-Davis, Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: how race, gender, and health status contribute, Adv Neonatal Care. 8(5) (2008 Oct) 285-90. <https://doi.org/10.1097/01.ANC.0000338019.56405.29>
- [32] S.O.Guthrie, P.V.Gordon, V.Thomas, J.A.Thorp ,J.Peabody , R.H. Clark, Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States, J Perinatol. 23(4) (2003 Jun) 278-85.
<https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210892>
- [33] L.M. Askie, B.A. Darlow, NFiner, B. Schmidt, B Stenson.,W.Tarnow-Mordi, et al, Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProM) Collaboration. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration, JAMA. 319(21) (2018 Jun) 2190-2201. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-6>
- [34] S.W. Stogner, D.K. Payne, Oxygen toxicity, Ann Pharmacother. 26(12) (1992 Dec) 1554-62. <https://doi.org/10.1177/106002809202601214>
- [35] T. Qian, R. Zhang, L. Zhu, P. Shi, J. Yang, C.Y. Yang et al; Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Necrotizing enterocolitis in low birth weight infants in China: Mortality risk factors expressed by birth weight categories, Pediatr Neonatol. 58(6) (2017 Dec) 509-515. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.10.004>
- [36] L. Gagliardi, R. Bellù, V. Cardilli, M. De Curtis, Network Neonatale Lombardo, Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 47(2) (2008Aug) 206-10.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318174e855>
- [37] U.P. Patil, S.M. Bailey, E.V.Wachtel, E.Orosz, R Zarchin, P.V. Mally, Efficacy of and potential morbidities associated with the use of antacid medications in preterm neonates, J Perinat Med. 45(8) (2017 Nov) 947-952. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0285>
- [38] O.Ali, R. Poole, M.Okon, S. Maunick, E. Troy, Irrational use of proton pump inhibitors in general practise, Ir J Med Sci. (2018 Aug 22). <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1891-1>
- [39] R. Guillet, B.J. Stoll, C.M. Cotten, M. Gantz, S. McDonald, W.K. Poole. et al., National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants, Pediatrics. 117(2) (2006 Feb)e 137-42. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1543>
- [40] R. A. Mia, R. Etika, A. Harianto, F. Indarso, M. S.Damanik, The use of score for neonatal acute physiology perinatal extention II (SNAPPE II) in predicting neonatal outcome in neonatal intensive care unit, Paediatrica Indonesiana. 45(6) (2005 Dec) 241-245.
<https://dx.doi.org/10.7860%2FJCDR%2F2015%2F14848.6677>
- [41] S. S. Shah, M .Saleem, T. Mehmood, T .Ahmed, Frequency and outcome of necrotizing enterocolitis in preterm neonates, J Ayub Med Coll Abbottaba. 27(1) (2015 Jan-Mar) 85-7. PMID: [26182745](#)
- [42] A. Chu, H.K. Chiu, Necrotizing Enterocolitis in the Full-Term Infant, Pediatr Ann. 44(10) (2015 Oct) 237-42. <https://doi.org/10.3928/00904481-20151012-07>
- [43] M.L. Puchalski, T.L. Russell, K.A. Karlsen, Neonatal Hypoglycemia: Is There a Sweet Spot? Crit Care NursClin North Am. 30(4) (2018 Dec) 467-480.<https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.07.004>
- [44] O. Ballard, A.L. Morrow, Human milk composition: nutrients and bioactive factors, Pediatr Clin North Am. 60(1) (2013 Feb) 49-74.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>

- [45] A. Lucas , T.J. Cole, Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis, Lancet. 336(8730) (1990 Dec) 1519-1523. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)93304-8](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93304-8)
- [46] C.G. Victora, R. Bahl, A.J. Barros, G.V. França, S. Horton, J. Krusevec et al, Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect, Lancet. 387(10017) (2016 Jan 30) (475-90). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
- [47] S. Ng, Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate, J Paediatr Child Health. 37 (1) (2001 Feb) (1-4). <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2001.00584.x>
- [48] J. Knell, S. M. Han, T. Jaksic, B. P. Modi, Current Status of Necrotizing Enterocolitis, Curr Probl Surg. 56(1) (2019 Jan) 11-38. <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2018.11.005>
- [49] S. L. Lopez, H.W. Taeusch, R.D. Findlay, F. J. Walther, Time of onset of necrotizing enterocolitis in newborn infants with known prenatal cocaine exposure, Clin Pediatr (Phila). 34(8) (1995 Aug) 424-429. <https://doi.org/10.1177/000992289503400805>
- [50] C. Büyükünal, N. Kılıç, S. Dervişoğlu, T. Altuğ, Maternal cocaine abuse resulting in necrotizing enterocolitis--an experimental study in a rat model, Acta Paediatr Suppl. 396 (1994) 91-93. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13254.x>
- [51] N. Kilic, C. Büyükünal, S. Dervisoglu, T.Y. Erdil, E. Altiok, Maternal cocaine abuse resulting in necrotizing enterocolitis. An experimental study in a rat model. II. Results of perfusion studies, Pediatr Surg Int. 16(3) (2000) 176-178. <https://doi.org/10.1007/s003830050717>
- [52] L. P. Ward, J. M. Hill, S.K. Mc Cune, Alpha-2A adrenergic receptor subtype gene expression in the intestines of cocaine-exposed rat embryos, Pediatr Res. 52(4) (2002 Oct) 504-508. <https://doi.org/10.1203/00006450-200210000-00008>.

5. REFERÊNCIA

ADDIS, A. *et al.* Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. **Reproductive Toxicology**, Elmsford, v. 15, n. 4, p. 341-69, July/Aug. 2001.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0890-6238\(01\)00136-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0890-6238(01)00136-8) PMID: 11489591

ALFALEH, K.; ANABREES, J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. **Evidence-based child health: a Cochrane review journal**. Chichester. v. 9, n. 3, p. 584-671, Sept. 2014. <https://doi.org/10.1002/ebch.1976> PMID: 25236307

AMIN, H.J. *et al.* Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature. **The Journal of pediatrics**. St. Louis. v. 140, n. 4, p.425-31, Apr. 2002.
<https://doi.org/10.1067/mpd.2002.123289> PMID: 12006956

AMOURY, R. A. Necrotizing Enterocolitis: A Continuing Problem in the Neonate. **World journal of surgery**. New York. v. 17, n. 3, p. 363-373. May/June 1993.
<https://doi.org/10.1007/BF01658705> PMID: 8337884

ASCHNER, J.L. *et al.* Spontaneous focal gastrointestinal perforation in very low birth weight infants. **The Journal of pediatrics**.St. Louis. v. 113, n. 2, p.364–367, 1988.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(88\)80285-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(88)80285-3) PMID: 3397802

BALLARD, O.; MORROW, A.L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. **Pediatric clinics of North America**. Philadelphia. v. 60, n. 1, p.49-74, Feb. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002> PMID: 23178060

BEEN, J. V. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of pediatrics**. St. Louis. v.162, n. 2, p. 236-42, Feb. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.012> PMID: 22920508

BELL, M.J. et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. **Annals of surgery**.Philadelphia, v. 187, p.1-7, 1978. <http://dx.doi.org/10.1097/00000658-197801000-00001> PMID: 413500

BERDON, W.E. et al. Necrotizing enterocolitis in the premature infant. **Radiology**. Easton. V. 83, p.879–887, Nov. 1964. <https://doi.org/10.1148/83.5.879> PMID: 14229131

BERMAN, L., MOSS, R.L.Necrotizingenterocolitis: An update. **Seminars in fetal & neonatal medicine** .Amsterdam .V.16, n.3 p.145-150, June 2011. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.02.002> PMID: 21514258

BISQUERA, J.A.; COOPER, T.R.; BERSETH, C.L. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. **Pediatrics**. Springfield, v. 109, n.3, p.423-8, Mar. 2002. <https://doi.org/10.1542/peds.109.3.423> PMID: 1187513

BLAKELY, M.L.; GUPTA, H; LALLY, K.P. Surgical management of necrotizing enterocolitis and isolated intestinal perforation in premature neonates.**Seminars in perinatology**. United States. v. 32, n. 2. p.122-6, Apr. 2008. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.01.008> PMID: 18346536

BRAGA, T. D. et al.Enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso em uma unidade neonatal de alto risco do Nordeste do Brasil (2003-2007).**Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**. Recife, v.12,n. 2, p.127-133abr / june. 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292012000200003>

BROWN, E.G.; SWEET, A.Y. Preventing Necrotizing Enterocolitis in Neonates. **Journal of the American Medical Association**.Chicago, v.240, n. 22, p. 2452–54, Nov. 1978. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1978.03290220064019> PMID: 101680

BURRIN, D.G.; STOLL, B. Key nutrients and growth factors for neonatal gastrointestinal tract.**Clinics in perinatology**. Philadelphia. v.29, n.1, p. 65-96. Mar. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0095-5108\(03\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S0095-5108(03)00065-4) PMID: 11917740

BURY, R.G.; TUDEHOPE, D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. **The Cochrane database of systematic reviews**. Oxford. Rev. 2001; 1:CD000405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000405> PMID: 10796202

CAPLAN, M. S.; FANAROFF A. A. Necrotizing: A historical perspective. **Seminars in perinatology**. Philadelphia, v.41, n. 1, p.2– 6, Feb. 2017. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.012> PMID: 27836425

- CAPLAN, M.S. *et al.* The role of endogenous nitric oxide and platelet- activating factor in hypoxia-induced intestinal injury in rats. **Gastroenterology**. Baltimore, v. 106, n.2, p. 346-52, Feb. 1994. [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90591-6](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(94)90591-6) PMID: 8299901
- CARTER, B.M.; HOLDITCH-DAVIS, D. Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: how race, gender, and health status contribute. **Advances in neonatal care**. Philadelphia v.8, n.5, p. 85–90, Oct. 2008.
<https://dx.doi.org/10.1097%2F01.ANC.0000338019.56405.29> PMID: 18827518
- CETINKAYA, M. *et al.* Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. **Early human development**, China, 4th edition, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.earlhummdev.2012.07.004> PMID: 22831636
- CLARK ,R.H. *et al.* Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. **Journal of perinatology**. New York. v. 32, n.3, p.199–204, Mar. 2012.
<https://doi.org/10.1038/jp.2011.65> PMID: 21593813
- CUNA, A.; SAMPATH, V. Genetic alterations in necrotizing enterocolitis. **Seminars in Perinatology**. Philadelphia. v.4 1, n.1, p.61 – 6 9, Feb. 2017.
<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.019> PMID: 27836427
- CZYRKO, C. *et al.* Maternal cocaine abuse and necrotizing enterocolitis: outcome and survival. **Journal of pediatric surgery**, New York.v.26, n.4:414, Apr. 1991.
[https://doi.org/10.1016/0022-3468\(91\)90988-6](https://doi.org/10.1016/0022-3468(91)90988-6) PMID: 2056401
- EATON, S. *et al.* Current research in necrotizing enterocolitis. **Early Human Development**. Amsterdam v. 97, p. 33–39, June 2016. <https://doi.org/10.1016/j.earlhummdev.2016.01.013>
PMID: 26923373
- EATON, S.; REES, C.M.; HALL, N.J. Current Research on the Epidemiology, Pathogenesis, and Management of Necrotizing Enterocolitis. **Neonatology**. Basel .v. 111, n. 4, p. 423-430, 2017. <https://doi.org/10.1159/000458462> PMID 28538238
- EIDELMAN, A.I. Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. **Breastfeeding medicine**.New Rochelle. v. 7, n. 5, p. 323-4, Oct. 2012. <https://doi.org/10.1089/bfm.2012.0067> PMID: 22946888
- ELGIN, T.G.; KERN, S.L.; MCELROY, S.J. Development of the Neonatal Intestinal Microbiome and Its Association With Necrotizing Enterocolitis. **Clinical Therapeutics**. Belle Mead. v.38, n. 4, p. 706-715, Apr. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.01.005>
PMID: 26852144
- EROESS, A.; LOERINCZI, K.; NEMETH, N. [Enterocolitis necroticans in newborn infants]. **Kinderärztliche Praxis**. Leipzig. v. 27, p.403–406, Sept. 1959. PMID: 13820688
- FOX, T. P.; GODAVITARNE, C. What Really Causes NecrotisingEnterocolitis? **ISRN Gastroenterology**. Egypt. v. 2012, p. 9, 2012. <https://doi.org/10.5402/2012/628317> PMID: 23316377

GEPHART, S.M.; WETZEL, C.; KRISMAN, B. Prevention and early recognition of necrotizing enterocolitis: a tale of 2 tools--eNEC and GutCheckNEC. **Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses.** United States. v. 14, n. 3, p. 201-210; quiz 211-2, June 2014. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000063> PMID: [24858670](#)

GEPHART, S.M. *et al.* Discrimination of GutCheck(NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. **Journal of perinatology.** New York. v. 34, n. 6, p. 468–75, June 2014. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.37> PMID [24651734](#)

GEPHART, S.M. *et al.* Necrotizing Enterocolitis Risk: State of the Science. **Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses.** Philadelphia v.12, n. 2, p. 77–89, Apr. 2012. <https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e31824cee94> PMID: [22469959](#)

GUILLET R., *et al.* National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. **American Academy of Pediatrics.** Springfield .v. 117, n. 2, Feb. 2006, p.e137-42. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1543> PMID: [16390920](#).

GOOD, M.; SODHI, C.P.; HACKAM, D.J..Evidence-based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis. **Expert review of clinical immunology.** England. v. 10, n.7, p. 875–84, July 2014. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.913481> PMID: [24898361](#)

GORDON, P.V. *et al.* Early postnatal dexamethasone increases the risk of focal small bowel perforation in extremely low birth weight infants. **Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association. Philadelphia.** v. 19, n. 8 (Pt 1), p. 573–577, Dec. 1999. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200269> PMID: [10645522](#)

GORDON, P.V. *et al.* Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? **Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.** New York, v. 27, n. 11, p. 661–671, July 2007. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211782> PMID: [17611610](#)

GORDON, P.V. *et al.* A critical question for NEC researchers : Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? **Seminars in perinatology.** Philadelphia. v. 41, n. 1, p. 7-1 4, Feb. 2017. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.013> PMID: [27866661](#)

GORDON, P.V. *et al.* Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. **The e-journal of neonatology research.** New Orleans, v. 2, n. 4, p. 145–172, 2012. PMID: [23730536](#)

GREGORY, K.E. *et al.* Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants. **Microbiome.** England. v. 4, n. 1, p.68, Dec. 2016. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0214-x> PMID: [28034306](#)

GROSFIELD, J.L., et al. Changing trends in necrotizing enterocolitis. Experience with 302 cases in two decades. **Annals of surgery**. Philadelphia .v. 214, n. 3, p. 300–306, Sept. 1991. <https://doi.org/10.1097/00000658-199109000-00012> PMID: 1929611

HALAC, E. et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis:a controlled trial. **The Journal of pediatrics**. St. Louis. v.117, n.1(Pt 1),p. 132–8, July 1990. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)72461-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)72461-6) PMID: 2196355

KANSAL, A. et al. An observational study of a etiopathogenesis, clinical profiles and management of neonatal necrotizing enterocolitis. **Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences**.v. 5,p. 7388-93, Dec. 2016. <https://doi.org/10.14260/jemds/2016/1672>

KLIEGMAN, R.M. Neonatal necrotizing enterocolitis: bridging the basic science with the clinical disease. **The Journal of pediatrics**. United States.v. 117, n. 5,p. 833-5, Nov. 1990. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)83354-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83354-2) PMID: 2231220.

KLIEGMAN, R.M., FANAROFF, A.A. Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine-year experience. **American journal of diseases of children**.Chicago, v. 135, n. 7, p.603–607,July 1981. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1981.02130310009005> PMID: 6787912

KLIEGMAN, R.M., FANAROFF, A.A. Neonatal necrotizing enterocolitis in the absence of pneumatosis intestinalis. **American journal of diseases of children**.Chicago, v. 136, n.7, p.618–620, July 1982. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1982.03970430050014> PMID: 7091091

KNELL, J. et al. Current Status of Necrotizing Enterocolitis. **Current problems in surgery**. Chicago. v. 56, n. 1, p. 11-38, Jan. 2019. <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2018.11.005> PMID: 30691547.

LLANOS, A.R. et al. Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. **Paediatric and perinatal epidemiology**.Oxford. v. 16, n. 4, p. 342–9, Oct. 2002. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.2002.00445.x> PMID: 12445151

LUCAS, A.; COLE, T.J. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. **Lancet**. London. v. 336, n. 8730, p. 1519-23, Dec. 1990. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)93304-8](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93304-8) PMID: 1979363

MANZONI, P. et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. **Journal of the American Medical Association**. Chicago. v. 302, n.13, p. 1421-8, Oct. 2009. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1403> PMID: 19809023

MARKEL, T.A. et al.Cytokines in necrotizing enterocolitis. **Shock (Augusta, Ga.)**.Philadelphia. v. 25, n. 4, p. 329–37,Apr. 2006. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000192126.33823.87> PMID: 16670633

- MARTIN, C.R. *et al.* Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. **The Journal of pediatrics**. v.157,n.5, p. 751-6.e1Nov. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.05.042> PMID: [20598317](#).
- MEYER, K.F. *et al.* [Evaluation of an experimental model of necrotizing enterocolitis in rats]. **Acta cirúrgica brasileira**. Sao Paulo. v. 21, n. 2, p. 113-8, Mar. 2006. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000200011> PMID: [16583065](#)
- NATIONAL ASSOCIATION OF NEONATAL NURSES. The use of human milk and breastfeeding in the neonatal intensive care unit: NANN position statement #3052. **Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses**. Philadelphia. V. 12, n. 1, p. 56-60, Feb 2012. <https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e31823b5362> PMID: [22307278](#).
- NEU, J.; WALKER, W.A. Necrotizing enterocolitis. **The New England journal of medicine**. Boston. v. 364, n. 3, p. 255-64; Jan. 2011. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1005408> PMID: [21247316](#)
- NEU, J.; DOUGLAS-ESCOBAR, M. Necrotizing enterocolitis: pathogenesis, clinical care and prevention. In: Neu J, Polin RA, editors. **Gastroenterology and Nutrition: Neonatology questions and controversies**. Philadelphia: Saunders. Cap. 15, p. 281-91; Dec. 2008. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3160-4.10014-8>
- NIÑO, D.F.; SODHI, C.P., HACKAM, D.J. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. **Nature reviews. Gastroenterology &hepatology**. England. 2016 <https://dx.doi.org/10.1038%2Fnrgastro.2016.119> PMID: [27534694](#)
- NOERR, B. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. Part 1. **Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses**, Philadelphia, v. 3, n. 3, p. 107-120, June 2003. [http://dx.doi.org/10.1016/S1536-0903\(03\)00072-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1536-0903(03)00072-9) PMID: [12891835](#)
- OFFIDANI, C. *et al.* Cocaine during pregnancy: a critical review of the literature. **Minerva ginecologica**. Torino, v. 47, n. 9, p. 381-390, Sept. 1995. PMID: [8545039](#)
- ORO, A.S.; DIXON, S. D. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. **The Journal of pediatrics**, St. Louis, v. 111, n. 4, p. 571-578, Oct. 1987. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(87\)80125-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80125-7) PMID: [3655989](#)
- PARIGI, G.B. *et al.* Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: when? how? **Acta paediatrica. Supplementum**. Sweden. v.396, p.58-61, 1994. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13245.x> PMID: [8086685](#).
- PARK, J.H. *et al.* Trends in Overall Mortality, and Timing and Cause of Death among Extremely Preterm Infants near the Limit of Viability. **PloS one**. United State. v.12, n.1(e 0170220), 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170220> PMID: [28114330](#)
- PATEL, B.K.; SHAH, J.S. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants:a systemic review. **ISRN Gastroenteroly**. Cairo. v. 2012, 7 pages, 2012:ID 562594. <https://doi.org/10.5402/2012/562594> PMID: [22997587](#)

PIETZ, J *et al.* Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience. **Pediatrics**. Springfield. v.119, n.1, p.164-70, Jan. 2007. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0521> PMID: 17145901

POLIN, R.A. *et al.* Necrotizing enterocolitis in term infants. **The Journal of pediatrics**. St. Louis. v. 89, n.3, p. 0-2, Sept. 1976. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(76\)80551-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(76)80551-3) PMID: 956975

QUAISER, K. [A specially severe form of enteritis in newborn, enterocolitis ulcerosa necroticans. I. Pathological anatomy]. **Osterr Z Kinderheilkd Kinderfuersorge**. Wien. v. 8, n. 2, p. 136-52, Aug. 1952. Undetermined Language. PMID:13003088.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Programa de Atualização em Neonatologia(PRORN); diretores acadêmicos: Renato S. Procianoy, Cléa R. Leone – Porto Alegre:**Artmed/Panamericana Editora**, 2003. 152p.; 25cm – (Sistema de Educação Médica Continuada a Distância – SEMCAD)

PUCHALSKI, M.L.; RUSSELL, T.L.; KARLSEN, K.A. Neonatal Hypoglycemia: Is There a Sweet Spot? **Critical care nursing clinics of North America**, Philadelphia.v. 30, n. 4, p. 467-480, Dec. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.07.004> PMID: 30447807

RABL, R. [Necrotizing enterocolitis in premature infants]. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Stuttgart .v. 117, n. 2, p. 266–282, 1957. PMID 13471463

RENNIE, J. **Roberton's textbook of neonatology**.4th ed. Beijing: Elsevier, 2005.

RODRIGUEZ, N. A. *et al.* Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: Theoretical perspectives. **Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association**. New York. v. 29, n. 1, p. 1–7, Jan. 2008. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.130> PMID: 18769379

SAMUELS, N. *et al.* Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Systematic Review of Prognostic Studies. **BMC Pediatrics**. London. v. 17, n. 1, p. 1-9, Apr. 2017. <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12887-017-0847-3> PMID: 28410573

SCHANLER, R.J *et al.* Feeding strategies for pre-mature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk vs preterm formula. **Pediatrics**.Springfield, v.103, n. 6(Pt 1), p. 1150-7, June 1999. <https://doi.org/10.1542/peds.103.6.1150> PMID: 10353922

SHARMA, R.; HUDDAK, M. L. A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future.**Clinics in Perinatology**. Philadelphia, v. 40, n.1, p. 27-51, Mar. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.12.012> PMid: 23415262

SPATZ, D. L.; LESSEN, R. Risks of Not Breastfeeding. **International Lactation Consultant Association**. North Carolina.v.1, n.1, p1-12, Apr. 2011.

ST PETER, S.D.; ABBAS, M.A.; KELLY, K.A. The spectrum of pneumatosus intestinalis. **Archives of surgery**. Chicago, v.138, n.1, p.68-75, Jan. 2003. <https://doi.org/10.1001/archsurg.138.1.68> PMID: 12511155.

STEVENSON, J. K. *et al.* Neonatal necrotizing enterocolitis: A report of twenty-one cases with fourteen survivors. **American Journal of Surgery**. Washington. v. 118, n. 2, p. 260-272, Aug. 1969. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(69\)90129-9](https://doi.org/10.1016/0002-9610(69)90129-9)

STOUT, G. *et al.* Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study. **Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association**. United States. v. 28, n. 8, p. 556-60 Aug. 2008. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.36> PMID: 18368057

SULKOWSKI, J.P.; MINNECI, P.C. Management of short bowel syndrome. **Pathophysiology : the official journal of the International Society for Pathophysiology**. Amsterdam, v. 21, n. 1, p. 111-18, Feb. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2013.11.013> PMID: 24341969

TELSEY, A.M.; MERRIT, T.A.; DIXON, S.D. Cocaine exposure in a term neonate. Necrotizing enterocolitis as a complication. **Clinical pediatrics**, Philadelphia, v. 27, n. 11, p. 547-550, Nov. 1988. <https://doi.org/10.1177/00099228802701107> PMID: 3263247

VIEIRA, M. T. C.; LOPES J.M.A. Fatores associados à enterocolite necrosante. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro. V. 79, n. 2, p.159-64, 2003. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000200011>

VIEIRA, A.A. *et al.* Avaliação dos fatores perinatais que interferem na incidência de enterocoliteneucrosante em recém-nascidos de muito baixo peso. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetricia**. Rio de Janeiro, v. 35,n. 8, p.363-7; 2013. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032013000800005>

VICTORA, C. G. *et al.*, LANCET BREASTFEEDING SERIES GROUP. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. **Lancet (London, England)**. London. v. 387, n. 10017, p. 475-90, Jan. 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7) PMID: 26869575

WALSH, M.C.; KLIEGMAN, R.M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. **Pediatric clinics of North America**. Philadelphia,v. 33, n.1, p.179–201, 1986. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34975-6) PMID 3081865

WALSH M.C.; KLIEGMAN R.M.; HACK, M. Severity of necrotizing enterocolitis: influence on outcome at 2 years of age. **Pediatrics**. v. 84, n. 5, p. 808-14, Nov. 1989. PMID: 2797976.

WARNER, B.B.; TARR, P.I. Necrotizing enterocolitis and preterm infant gut bacteria. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. Amsterdam. v. 21, n. 6, p. 394-399, Dec. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.06.001> PMID: 27343151