

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO**

**ARIANE MENDONÇA NEVES DE FRANÇA**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE RECÉM-NASCIDOS COM  
ENTEROCOLITE NECROSANTE**

**UBERABA**

**2019**

**ARIANE MENDONÇA NEVES DE FRANÇA**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE RECÉM-NASCIDOS COM  
ENTEROCOLITE NECROSANTE**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosana Rosa Miranda Corrêa

**Coorientadora:** Dr<sup>a</sup>. Aline Cristina Souza da Silva

**UBERABA**

**2019**

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

F881c França, Ariane Mendonça Neves de  
Caracterização clínico-epidemiológica de recém-nascidos com enterocolite necrosante / Ariane Mendonça Neves de França. – 2019.  
48 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2019  
Orientadora: Profª. Dra. Rosana Rosa Miranda Corrêa  
Coorientadora: Dra. Aline Cristina Souza da Silva

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Enterocolite necrosante. 3. Recém-Nascido. 4. Unidade de terapia intensiva neonatal. I. Corrêa, Rosana Rosa Miranda. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.34-002

**ARIANE MENDONÇA NEVES DE FRANÇA**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE RECÉM-NASCIDOS COM  
ENTEROCOLITE NECROSANTE**

**Banca examinadora:**

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Rosana Rosa Miranda Corrêa  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Divanice Contim  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Dayana Pousa Siqueira Abrahão  
Faculdade de Talentos Humanos

**UBERABA**

**2019**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** por ter me concedido força, paciência, sabedoria e determinação durante esse período, e possibilitado a conclusão de mais uma etapa de aperfeiçoamento profissional.

Agradeço aos meus pais, **Ailton** e **Cida**, e à minha irmã, **Thamires**, por sempre estarem presentes em minha vida, me apoiarem em tomada de decisões, momentos felizes e difíceis, e me incentivarem a alçar voos mais altos.

Ao meu esposo, **Luiz Carlos**, pelo apoio e companheirismo, por me encorajar a crescer, torcer pelo meu sucesso e comemorar ao meu lado cada etapa finalizada.

À minha querida orientadora e professora **Rosana**, por ter compartilhado seus ensinamentos e experiência profissional, e ter acreditado em meu potencial.

À minha amável e paciente coorientadora **Aline**, pela sua disponibilidade de sempre, por me acompanhar nessa jornada de trabalho e estudo, e compartilhar conhecimentos e experiências.

Aos **professores e colegas do mestrado** pelos ensinamentos ao longo desses dois anos de estudo.

Às colegas da UTI Neonatal e Pediátrica, por me ajudarem com a escala de trabalho para que eu pudesse concluir esse período, em especial minhas amigas **Cinthia** e **Cláudia**, que sempre me incentivam e torcem por mim.

Aos **trabalhadores do serviço de arquivo médico do HC-UFTM** que me ajudaram com os inúmeros prontuários solicitados.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que contribuíram de alguma forma para que eu fosse mestre e torceram por mim.

## RESUMO

**Introdução:** a Enterocolite Necrosante é um grave distúrbio inflamatório que afeta todo o sistema gastrointestinal, em particular o íleo, e é uma importante causa de morbiletalidade em prematuros. A incidência da doença é variável e a taxa de mortalidade varia entre 20 e 30%.

**Objetivo:** delinear o perfil clínico-epidemiológico de recém-nascidos com ECN, no período de 2010 a 2017, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **Método:** O presente estudo é quantitativo, descritivo, retrospectivo documental, com delineamento do tipo caso-controle.

Foram selecionados 94 pacientes que desenvolveram ECN (casos) e 60 pacientes que não desenvolveram a doença no período de internação (controles) e apresentavam sinais clínicos semelhantes do grupo caso. As variáveis analisadas foram divididas em maternas e neonatais e foram realizados testes de frequência usando o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0 e análise comparativa usando o teste programa GraphPad Prism<sup>®</sup> 5.0.

**Resultados:** Ao realizar a análise ajustada, considerando  $p < 0,05$ , apenas a variável materna número de consultas pré-natal permaneceu com significância estatística (OR 1,252;  $p = 0,039$ ). Em relação às variáveis neonatais, quando realizada a análise ajustada, apresentaram significância estatística: o tempo de internação (OR 0,977;  $p = 0,011$ ), tempo de uso de nutrição parenteral total (OR 1,071;  $p = 0,038$ ), tempo de uso de antibiótico (OR 1,048;  $p = 0,008$ ) e o tipo de dieta (OR 8,636;  $p = 0,001$ ). **Conclusões:** Demostramos que os aspectos que determinam a incidência de ECN podem ter fatores diversos dos que influenciam na sua gravidade. A ECN é uma doença da criança, mas características maternas podem ter relação com seu aparecimento.

**Palavras-chave:** Recém-nascido. Enterocolite Necrosante. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

## ABSTRACT

**Background:** Necrotizing Enterocolitis is a serious inflammatory disorder that affects the entire gastrointestinal system, particularly the ileum, and is an important cause of morbidity and mortality in premature infants. The incidence of the disease is variable and the mortality rate varies between 20 and 30%. **Objective:** To outline the clinical and epidemiological profile of newborns with necrotizing enterocolitis (NEC) from 2010 to 2017, admitted to the Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit (NPICU) of the Clinical Hospital of the Federal University of Triângulo Mineiro (HC -UFTM). **Method:** The present study is quantitative, descriptive and retrospective documentary, with a case-control type design. A total of 94 patients who developed NEC (cases) and 60 patients who did not develop the disease during hospitalization (control) were selected. The analyzed variables were divided into maternal and neonatal, and frequency tests were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21.0 and comparative analysis using the GraphPad Prism® 5.0 program test. **Results:** When performing the adjusted analysis, considering  $p < 0.05$ , only the maternal variable number of prenatal consultations remained statistically significant (OR 1,252;  $p=0,039$ ). Regarding the neonatal variables, when the adjusted analysis was performed, the following presented statistical significance: length of hospital stay (OR 0,977;  $p=0,011$ ), time of total parenteral nutrition use (OR 1,071;  $p=0,038$ ), time of antibiotic use (OR 1,048;  $p=0,008$ ) and type of diet (OR 8,636;  $p=0,001$ ). **Conclusions:** It was demonstrated that the aspects that determine the incidence of NEC may have several factors than those that influence its severity. ECN is a child's disease, but maternal characteristics may be related to its onset.

**Keywords:** Newborn. Necrotizing Enterocolitis. Neonatal Intensive Care Unit.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Figura 1 | RN com sinal clínico de abdome distendido.....   | 18 |
| Figura 2 | Imagem macroscópica de intestino com pneumatose e necrose.....   | 18 |
| Figura 3 | Análise demográfica da Classificação de Bell no grupo dos 94 recém-nascidos com ECN.....   | 31 |
| Figura 4 | Análise comparativa entre a classificação de Bell e a idade materna e o tempo de NPT dos 94 recém-nascidos com ECN.....                              | 31 |
| Figura 5 | Correlação entre as variáveis maternas e fetais (idade materna, idade gestacional, peso ao nascer e tempo de NPT) dos 94 recém-nascidos com ECN..... | 32 |



## LISTA DE QUADROS

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Quadro 1 | Estadiamento da ECN segundo os critérios de Bell modificado por Walsh e Kleigman (1986)..... | 19 |
|----------|--|----|

## LISTA DE TABELAS

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Tabela 1 | Análise bivariada das variáveis maternas dos grupos com e sem Enterocolite Necrosante no período de 2010 a junho de 2017.....  | 26 |
| Tabela 2 | Análise bivariada das variáveis neonatais dos grupos com e sem Enterocolite Necrosante no período de 2010 a junho de 2017..... | 28 |
| Tabela 3 | Análise bruta e ajustada das variáveis maternas e neonatais associadas à enterocolite necrosante.....                          | 30 |

## **LISTA DE SIGLAS**

ATB - ANTIBIÓTICOS

ECN - ENTEROCOLITE NECROSANTE

HAS - HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

HC-UFTM - HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

IC - INTERVALO DE CONFIANÇA

IG – IDADE GESTACIONAL

NPT - NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

OR - ODDS RATIO

RN - RECÉM-NASCIDO

RNPT - RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS

RNT - RECÉM-NASCIDOS TERMO

SPSS - STATISTICAL PACKAGE FOR THE SOCIAL SCIENCES

TLR4 - RECEPTOR TOLL-LIKE 4

UTIN - UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL

UTINP - UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL E PEDIÁTRICA

## SUMÁRIO

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO.....</b>   | <b>11</b> |
| 1.1      | Histórico.....   | 11        |
| 1.2      | Embriogênese do Trato Gastrointestinal.....                      | 13        |
| 1.3      | ECN e seus fatores de risco.....                                 | 13        |
| 1.4      | ECN e Sistema Imune.....   | 14        |
| 1.5      | ECN e Regulação do fluxo sanguíneo intestinal.....               | 15        |
| 1.6      | Motilidade.....  | 15        |
| 1.7      | ECN e formação da microbiota intestinal.....                     | 16        |
| 1.8      | Quadro clínico, diagnóstico e tratamento.....                    | 17        |
| 1.9      | Justificativa.....   | 20        |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVO.....</b>   | <b>22</b> |
| 2.1      | Objetivo geral.....  | 22        |
| 2.2      | Objetivos específicos.....                                       | 22        |
| <b>3</b> | <b>MATERIAL E MÉTODO.....</b>                                    | <b>23</b> |
| 3.1      | Tipo de estudo.....  | 23        |
| 3.2      | Período de realização, local do estudo e amostra.....            | 23        |
| 3.3      | Variáveis do estudo.....   | 24        |
| 3.4      | Análise estatística.....   | 24        |
| 3.5      | Aspectos éticos.....   | 25        |
| <b>4</b> | <b>RESULTADOS.....</b>   | <b>26</b> |
| 4.1      | Análise bruta e ajustada dos dados.....                          | 29        |
| 4.2      | Classificação dos casos de ECN segundo os Critérios de Bell..... | 31        |
| <b>5</b> | <b>DISCUSSÃO.....</b>  | <b>34</b> |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÃO.....</b>  | <b>39</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS.....</b>  | <b>40</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Considera-se como prematuro todo recém-nascido (RN) com idade gestacional inferior a 37 semanas, sendo que a prematuridade afeta de 5 a 18% das gestações (LIU; JOHNSON; COUSENS, 2012). No Brasil essa prevalência varia entre 11 e 12% (MATIJASEVICH et al., 2013). Aproximadamente 15 milhões de prematuros nascem a cada ano e esse número está aumentando (ROMERO; DEY; FISHER, 2014).

Os recém-nascidos pré-termos (RNPT) apresentam problemas relacionados à maturidade dos órgãos e sistemas, sendo que quanto menor a idade gestacional, maiores serão os riscos na vida extrauterina (MOREIRA; BRAGA; MORSCH, 2003). A prematuridade é responsável por 70% da mortalidade neonatal e 75% da morbidade neonatal (ESCOBAR; CLARK; GREENE, 2006). Por isso, os gastos com esses nascimentos são significativos, visto que o parto prematuro demanda assistência e cuidados de alta complexidade (KENNER, 2001).

Dentre as principais intercorrências encontradas no período neonatal de RNPT estão: hipoglicemia e instabilidade térmica, devido à imaturidade e dificuldade de transição entre o ambiente intra e extrauterino; síndrome do desconforto respiratório, relacionada a deficiência de surfactante pulmonar; apneia da prematuridade; hiperbilirrubinemia e icterícia mais prolongada (RAJU, 2006), persistência do canal arterial, retinopatia da prematuridade, hemorragia intracraniana e a enterocolite necrosante (ECN) (MOORE; BERGER; WILSON, 2014).

A ECN é um grave distúrbio inflamatório que afeta todo o sistema gastrointestinal, em particular o íleo, e é uma importante causa de morbiletalidade em prematuros uma vez que a função da barreira gastrointestinal, a motilidade intestinal, a imunidade da mucosa e a capacidade digestiva são pouco desenvolvidas nos RNPT (COLLADO et al., 2015).

### 1.1 Histórico

A ECN é conhecida como a “doença dos sobreviventes”, para alguns autores, por acometer principalmente RNPT de baixo peso que sobreviveram aos agravos do nascimento e da primeira semana de vida (VIEIRA; LOPES, 2003).

O primeiro relato de ECN pode ter sido publicado há 200 anos em um relatório elaborado por Charles Billard sobre um caso em um hospital em Paris, na França. O relatório descrevia sinais clínicos apresentados por um RN abandonado, como “abdome distendido,

diarreia esverdeada e sanguinolenta, que evoluiu para abdome tenso, extremidades frias, bradicardia e morte”. Na autópsia desse paciente foi descrito um íleo terminal intensamente avermelhado e edemaciado, com mucosa friável e superfície coberta de sangue, descrição semelhante aos achados clínicos que podem ser observados em pacientes com ECN (FROST et al., 2017).

Em 1944, foram relatados 62 casos de “enterite maligna” em RN, por Heinrich Willi. Desses casos, 2/3 dos RN tinham peso de nascimento <2500g, pareciam estar associados à superlotação em setor de internação e ocorriam em aglomerados. Esses fatores descritos poderiam caracterizar posteriormente uma “epidemia de ECN” (SCHMID, 1952).

Mais tarde, em 1952, foram descritos por Schimidt e Kaiser 85 casos, onde os RN apresentaram sintomas abdominais, fezes com sangue e evidências patológicas de intestino ulcerado e necrosado, sendo denominado pelos autores como “enterocolite ulcerosa necrótica” (BARLOW; SANTULLI, 1975). Esse estudo é relatado muitas vezes como a primeira descrição da doença (HACKAM; CAPLAN, 2017).

Ainda no século XX, em 1951, um radiologista em Michigan, Arthur Steinen observou pneumatose intestinal na radiografia de um RN com fezes sanguinolentas. Essa descoberta se tornou um marco radiológico da ECN (PITT; BARLOW; HEIRD, 1977).

Em 1950 e 1960, com o aumento de sobrevivência dos prematuros devido aos avanços na assistência neonatal, houve também aumento significativo dos casos de enterocolite necrosante. Nesse período vários pesquisadores em Nova York conduziram extensas análises de recém-nascidos com ECN e experimentos com animais em laboratório. Concluiu-se que a hipóxia foi um importante fator desencadeante do desenvolvimento da lesão intestinal nessa população, mas que a alimentação enteral, a microbiota do intestino e a inflamação contribuíram para o desfecho comum da doença. Esses estudos demonstraram que as bactérias Gram negativas participaram significativamente no desenvolvimento da ECN, e que a prematuridade foi um importante fator de risco, possivelmente devido ao comprometimento da defesa do hospedeiro (BROWN; SWEET, 1978).

A incidência de ECN é variável. Alguns estudos revelam que essa doença acomete cerca de 5% dos RN pré-termos com idade gestacional (IG) menor que 32 semanas, e aproximadamente 10% dos RN com IG menor que 28 semanas (VIEIRA et al., 2013). Estudos reforçam que 90% dos RN que desenvolvem a doença são prematuros e que aproximadamente 7 a 10% de todos os casos da doença ocorrem em recém-nascidos termo (RNT) (SHARMA; HUDAK, 2013). A taxa de mortalidade associada à doença varia entre 20 e 30%, sendo maior

no grupo de crianças que necessitam de cirurgia (JIN et al., 2019). A ECN é a principal causa de morte por doença gastrointestinal em RNPT, apresentando um custo médio total de \$500.000 por paciente nos Estados Unidos (STOLL et al., 2015; STEY et al., 2015).

## 1.2 Embriogênese do Trato Gastrointestinal

O desenvolvimento do sistema digestório começa no início da quarta semana de gestação, com a formação do intestino primitivo, a partir da incorporação do endoderma e da parte da vesícula umbilical pelas pregas cefálica, laterais e caudais, durante o dobramento do embrião (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2012; SADLER, 2016). Na gastrulação são determinados os eixos do embrião e a formação do trato gastrointestinal que é formado a partir de dois folhetos embrionários, endoderma e mesoderma, sendo que durante a morfogênese estas camadas sofrem extensa regionalização, alongamento e enrolamento (NOAH; DONAHUE; SHROYER, 2011). Inicialmente, no período embrionário, o intestino primitivo é dividido em três partes, o intestino anterior, médio e posterior, e ao longo da embriogênese todo o trato digestório é formado (MCLIN; HENNING; JAMRICH, 2009).

Sabe-se que algumas alterações que ocorrem durante esse período podem contribuir com complicações futuras como a ECN (MCLIN; HENNING; JAMRICH, 2009).

## 1.3 ECN e seus fatores de risco

Estudos têm tentado identificar os fatores de risco clínicos e epidemiológicos para o desenvolvimento da ECN, mas não há até o momento nenhum fator de risco isolado. Acredita-se que a doença tenha uma origem multifatorial e seja associada à prematuridade, isquemia e infecção intestinal, policitemia, cateterismo umbilical, gemelaridade, distúrbios respiratórios, persistência do canal arterial e outras cardiopatias, progressão rápida de dieta, administração de fórmulas, instabilidade hemodinâmica, infecção e alteração da mucosa (VIEIRA et al., 2013). Recentemente, a disbiose, rompimento da microbiota intestinal normal, tem sido proposta como o principal fator de risco para desenvolvimento da ECN (WARNER et al., 2016). Esse evento leva a um estado pró-inflamatório que permite a translocação de patógenos através do epitélio intestinal, permitindo o desenvolvimento da ECN (FERREIRA; MORAES, 2016).

#### 1.4 ECN e Sistema Imune

O sistema gastrointestinal possui várias funções de defesa que atuam em conjunto para impedir a colonização e translocação de bactérias patogênicas e antígenos no intestino. O desenvolvimento destas funções depende da exposição do trato gastrointestinal fetal intraútero ao líquido amniótico (WALKER, 2002), que apresenta fatores de crescimento e nutrientes como proteínas, aminoácidos, alfa-fetoproteína, substâncias nitrogenadas não-protéicas, lipídios, carboidratos, vitaminas, enzimas, bilirrubina, hormônios e prostaglandinas (CAMPANA; CHÁVEZ; HAAS, 2003). Porém, devido ao curto período de gestação, os RNPT perdem esse importante estímulo para a maturação intestinal. Essa imaturidade do sistema imunológico deixa essa população mais suscetível a infecções, como a ECN (LAN et al., 2005; LIN; NASR; STOLL, 2008).

Após o nascimento a imunidade do sistema gastrointestinal é atingida por meio da exposição intestinal às bactérias, que ocorre a partir da nutrição enteral com leite materno e contato pele a pele. Os linfócitos e as imunoglobulinas A e G alcançam níveis adequados após a terceira e quarta semana de vida extrauterina. No entanto, os RNPT podem ter esses estímulos reduzidos, principalmente quando internados em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN). Além disso, qualquer reação inflamatória desordenada que aconteça nesse período pode causar danos à barreira da mucosa intestinal, translocação bacteriana e lesão tecidual, ocasionando formação de edema de mucosa, necrose e inflamação, situações características da ECN (LIN; STOLL, 2006; SCHNABL; VAN AREDE; THOMSON, 2008).

Além dos fatores citados acima, estudos abordam uma relação entre a ECN e o receptor Toll-like 4 (TLR4). A ativação do TLR4 dentro do epitélio intestinal leva ao aumento da lesão da mucosa por meio da apoptose acelerada dos enterócitos. Em camundongos, quando há ausência do TLR4, ocorre redução da gravidade da ECN e melhor prognóstico. Esses dados sugerem que a ECN se desenvolve em resposta a expressão exagerada de TLR4 na mucosa intestinal. O líquido amniótico tem a capacidade de reduzir a sinalização de TLR4 dentro da mucosa intestinal do feto e neonato. Assim, o RNPT, na ausência de propriedades inibidoras de TLR4, pode exibir sinalização desse receptor irrestrita dentro da mucosa intestinal, desenvolvendo ECN, (EGAN et al., 2016; LU; SODHI; HACKAM, 2014; HACKAM; SODHI; GOOD, 2019).



### 1.5 ECN e Regulação do fluxo sanguíneo intestinal

Outro evento que poderia explicar a fisiopatologia da ECN seria relacionado ao fluxo vascular intestinal. O equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição é a chave para a manutenção da integridade intestinal, e está associado à liberação de mediadores como o óxido nítrico, que provoca vasodilatação, e endotelinas, relacionadas à vasoconstrição (NANKERVIS; GIANNONE; REBER, 2008). Em RN, esse equilíbrio favorece a vasodilatação secundária a uma maior produção de óxido nítrico proveniente do endotélio, o que garante fluxo sanguíneo e oxigenação adequados para o intestino em crescimento. Autores relataram a deficiência da enzima óxido-nítrico sintetase endotelial em pacientes com ECN. A ausência ou deficiência desses mediadores com função vasodilatadora reduz o fluxo sanguíneo intestinal, uma das causas da ECN (NOWICKI et al., 2007).

A isquemia intestinal surge em resposta a inflamação que cursa com infiltrado inflamatório, edema de mucosa, ulceração e necrose. São vários os fatores de risco para a ocorrência dessa isquemia, como cateterização umbilical, policitemia, exsanguíneotransfusão, cardiopatia congênita, uso de medicações como indometacina e uso de drogas como cocaína. Esses fatores podem reduzir o fluxo sanguíneo da artéria mesentérica superior e diminuir diretamente a irrigação intestinal (LIN; STOLL, 2006; NEU; DOUGLAS-ESCOBAR, 2008). Os prematuros são altamente susceptíveis a essas alterações, devido a problemas respiratórios, metabólicos, infecciosos e hematológicos, que podem levar a eventos isquêmicos, sendo esses associados à ECN (COELHO, 2011).

### 1.6 Motilidade

Ao nascimento ocorre a transição da alimentação dos RN que antes era parenteral, que acontecia via cordão umbilical, e por meio da deglutição de pequenas quantidades de líquido amniótico, para a obtenção completa de nutrientes a partir do leite materno (COMMARE; TAPPENDEN, 2007). O maior determinante para a alimentação enteral no RN é a função motora do sistema digestório, que inclui a capacidade de coordenar sucção, deglutição e respiração, esvaziamento gástrico e motilidade do intestino (NEU, 2007). A coordenação desses movimentos com a respiração ocorre entre 32 a 34 semanas de gestação (DÍAZ; VALDEBENITO, 2007). Em RN muito prematuros a deglutição ocorre em diferentes fases da respiração, o que resulta em um padrão ineficiente (NEU, 2007).

Os RNPT apresentam a motilidade do trato digestório mal desenvolvida, o que pode levar ao retardo do esvaziamento gástrico, distensão abdominal, lentidão do trânsito intestinal

e demora na eliminação de mecônio (SASE et al., 2005; BERSETH, 2008). Pressupõe-se que a imaturidade da função digestória e da motilidade intestinal possa favorecer o surgimento de ECN em prematuros, visto que a redução da peristalse intestinal aumenta a probabilidade do acúmulo de agentes nocivos que ao entrarem em contato com o epitélio intestinal imaturo desencadeiam eventos que levam à agressão da mucosa (LIN; NASR; STOLL, 2008). Essa alteração causa maior exposição de antígenos alimentares a mucosa intestinal, e assim favorece o crescimento de bactérias intestinais (SCHNABL; VAN AREDE; THOMSON, 2008).

A motilidade do intestino delgado em RNPT é menos organizada quando comparado ao RNT. Isso é causado por uma imaturidade intrínseca do sistema nervoso entérico que atrasa o trânsito, causando subsequente supercrescimento de bactérias e distensão por gases, que são os subprodutos da fermentação. A interação de nutrientes e defesas imaturas do hospedeiro inicia uma cascata de eventos, incluindo translocação de microrganismos ou seus produtos tóxicos, que culmina eventualmente em processo inflamatório e ECN (LIN; NASR; STOLL, 2008).

### 1.7 ECN e formação da microbiota intestinal

Humanos e outros mamíferos são colonizados por um amplo conjunto de microrganismos, que constituem a microbiota do trato gastrointestinal (NEU, 2005). A construção da flora intestinal normal é a base da barreira imunológica contra o ataque de bactérias patogênicas (WALKER, 2002). A distribuição das bactérias ao longo do tubo digestório é variável, sendo a maior parte dessa população encontrada no cólon, onde inexistem secreções intestinais, o peristaltismo é lento e há abundante suprimento nutricional. O íleo caracteriza uma zona de transição bacteriológica entre o jejuno, onde esses microrganismos são escassos, e o cólon, onde é abundante (RASTALL et al., 2005; BRANDT et al., 2006).

A população bacteriana é composta por poucos gêneros e possui espécies diversificadas. Os gêneros que predominam são *Bacterioides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Ruminococcus*. Estima-se que existam cerca de 300 a 500 diferentes tipos. Algumas situações como variações ambientais, tipo de parto, tipo de dieta e fatores genéticos influenciam o processo inicial de colonização intestinal (MAGNE et al., 2005).

A colonização do intestino de RNPT difere dos RNT tanto no tempo quanto nas características. O menor contato com a mãe, pela necessidade de permanência dos RN em UTIN, o início tardio da dieta e o uso frequente de antibióticos (ATB) de largo espectro, leva ao prejuízo no processo natural de colonização dos prematuros. RN de muito baixo peso tem ainda maior probabilidade de serem colonizados por bactérias patogênicas (MAGNE et al., 2005).

Em RNT, saudável e em aleitamento materno, o intestino, que era estéril em útero, passa a ser colonizado com organismos adquiridos da flora materna e do meio ambiente. Em aproximadamente duas semanas, há predominância de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, além de outros anaeróbios facultativos (NEU, 2005; LIN; NASR; STOLL, 2008; PETROSYAN et al., 2009). No entanto, a microbiota de RNPT hospitalizados é acentuadamente diferente. São encontrados patógenos como *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Clostridium* com reduzida colonização pela microbiota comensal como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (GIBBS; LIN; HOLZMAN, 2007; HUNTER; PODD; FORDD, 2008; MICROWITZ et al., 2010; SHARMA; TEPAS, 2010; CILIEBORG; BOYE; SANGILD, 2012).

A literatura não relata que existe algum agente patogênico específico associado a ECN. No entanto, as bactérias como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Clostridium*, *Staphylococcus coagulase negativo* e *Enterococcus* foram isoladas em hemoculturas de RN em surtos ocasionais em serviços de saúde (LIMA; SOUZA; ÁVILA, 2015).

## 1.8 Quadro Clínico, diagnóstico e tratamento

A ECN pode apresentar algumas manifestações clínicas mais específicas como intolerância alimentar, distensão abdominal, vômitos, diarreia, sangue nas fezes, eritema de parede abdominal e aumento do volume de resíduo gástrico, e outras inespecíficas como febre, letargia, apneias, instabilidade hemodinâmica e choque séptico (FERNANDEZ; DE LAS CUEVAS TERÁN, 2006; EPELMAN et al., 2007). Com a progressão do quadro pode evoluir com perfuração intestinal, peritonite, choque séptico e coagulação intravascular disseminada. Há envolvimento de todo o trato gastrointestinal, ocorrendo hemorragias multifocais, ulceração e necrose (HUNTER; PODD; FORDD, 2008; NEU; WALKER, 2011). As imagens abaixo ilustram alguns sinais clínicos e macroscópicos de um RN internado em nosso serviço diagnosticado com ECN estágio III-B. Podemos observar abdome distendido e brilhante na figura 1 e intestino com pneumatose e necrose na figura 2.

Figura 1- RN com sinal clínico de abdome distendido



Fonte: Imagem cedida pela equipe de Cirurgia Pediátrica do HC-UFTM

Figura 2- Imagem macroscópica de intestino com pneumatose e necrose



Fonte: Imagem cedida pela equipe de Cirurgia Pediátrica do HC-UFTM

Na ECN as bactérias invadem a mucosa de defesa e seus subprodutos do metabolismo levam à formação de gás intramural (pneumatose). Conforme a doença evolui, a cascata inflamatória leva ao envolvimento transmural e, eventualmente, mudanças isquêmicas ocorrem devido ao comprometimento da microcirculação. Ocorre necrose da parede intestinal não perfundida, que pode levar a descamação da mesma e conseqüentemente a perfuração (SONI et al., 2019).

O estadiamento dos sinais e sintomas clínicos da ECN é estabelecido de acordo com os critérios de Bell modificados, inicialmente descritos pelo autor em 1986 (WALSH;

KLIEGMAN, 1986). Esses critérios são baseados em sinais clínicos, laboratoriais e radiológicos (LIMA; SOUZA; ÁVILA, 2015) (Quadro 1).

Quadro 1 - Estadiamento da ECN segundo os critérios de Bell modificado por Walsh e Kleigman (1986)

|              |                              |   |
|--------------|------------------------------|---|
| ESTÁGIO IA   | Suspeito                     | Sinais e sintomas clínicos (instabilidade térmica, bradicardia), muitos resíduos, pré-distensão abdominal leve, êmese, fezes guáico positivas. Radiografia não diagnóstica. |
| ESTÁGIO IB   | Suspeito                     | Sinais e sintomas clínicos: os mesmos que acima + Sangue vermelho-vivo pelo reto. Radiografia não diagnóstica.  |
| ESTÁGIO IIA  | ECN moderada                 | Sinais e sintomas clínicos: os mesmos que acima. Pneumatose intestinal na radiografia.  |
| ESTÁGIO IIB  | ECN moderada                 | Idem ao anterior, com gás no sistema porta com ou sem ascite.   |
| ESTÁGIO IIIA | ECN grave, intestino intacto | Sinais e sintomas clínicos: os mesmos que acima. Pneumatose intestinal na radiografia, com perfuração intestinal iminente.  |
| ESTÁGIO IIIB | ENC grave                    | Sinais e sintomas clínicos: os mesmos que acima. Pneumatose intestinal na radiografia, com perfuração intestinal comprovada.  |

Fonte: WALSH; KLIEGMAN, 1986 adaptado pela autora.

Para melhor prognóstico e maior sucesso no tratamento da ECN, o diagnóstico deve ser preciso e rápido, sendo que geralmente é estabelecido de acordo com dados clínicos, radiológicos e laboratoriais. A classificação da ECN de acordo com os Critério de Bell tem sido amplamente utilizada no diagnóstico (NIÑO; SODHI; HACKAM, 2016). Mesmo que nenhum marcador laboratorial específico tenha sido validado para o diagnóstico da doença, a neutropenia e a trombocitopenia estão frequentemente presentes nos exames desses pacientes (MAHESHWARI et al., 2014).

A presença de algumas moléculas que são detectadas no sangue foi avaliada quanto a sua importância no estabelecimento do diagnóstico da ECN, e algumas dessas como reagentes de fase aguda (como a proteína C reativa) e citocinas pró-inflamatórias (como TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-8) tem revelado uma promessa considerável (NIEMARKT et al., 2015). Dentre essas moléculas, uma das mais promissoras é a proteína intestinal de ligação à ácidos graxos, uma proteína citoplasmática que está envolvida no metabolismo lipídico de enterócitos, sendo

liberada na circulação e secretada na urina após dano a essa célula. A proteína tem sido sugerida como útil na predição do desenvolvimento da ECN (SCHURINK et al., 2015).

Outra ferramenta discutida para o diagnóstico da ECN é a ultrassonografia com Doppler. Esse exame de imagem é sugerido para avaliar a perfusão da parede intestinal e determinar a necessidade de intervenção cirúrgica, identificando a presença de necrose intestinal sem perfuração. No entanto, a presença de ar intramural e intraluminal pode obscurecer uma interpretação confiável das imagens apresentadas (YIKILMAZ et al., 2014).

As estratégias apresentadas não são totalmente comprovadas, portanto o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas sensíveis e específicas para a ECN continua sendo um desafio (NIÑO; SODHI; HACKAM, 2016).

O tratamento da ECN varia de acordo com o grau de acometimento do intestino e da gravidade da doença, sendo as principais medidas terapêuticas o isolamento entérico, uso de antibioticoterapia, sondagem gástrica para decompressão do abdome e dieta enteral mínima associada à nutrição parenteral total (NPT). Pode surgir a necessidade de intervenção cirúrgica nos casos mais graves da doença, onde há perfuração intestinal ou presença de necrose (SHARMA; HUDAK, 2013).

## 1.9 Justificativa

Em 2010 foi publicada uma atualização da lista de causas de morte evitáveis por intervenções do Sistema Único de Saúde do Brasil. A lista inclui várias doenças próprias da prematuridade, preveníveis por ações de manejo adequado durante a gestação, dentre essas a ECN, que aparece na lista de mortes reduzíveis por adequada atenção à mulher durante a gestação (MALTA et al., 2010).

Com os avanços tecnológicos na área médica há um aumento progressivo da sobrevida de RNPT, e isso se deve à qualidade da assistência prestada e à prevenção de complicações (MIRANDA; CUNHA; GOMES, 2010). Sabe-se que a causa de ECN ainda não é bem definida e que vários fatores de risco podem estar associados. Estudos realizados a cerca desse distúrbio sugerem que são necessários mais trabalhos para que se defina a etiologia da ECN buscando reduzir a incidência, já que sua ocorrência prolonga o tempo de internação e os gastos com o paciente, e, na maioria das vezes, acomete RN que sobreviveram aos agravos do período neonatal precoce.

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM) é referência no atendimento às gestações de alto risco no município de Uberaba e região. O

mesmo oferece atendimento terceirizado de alta complexidade para 27 municípios que compõem a macrorregião do Triângulo Sul. A Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica (UTINP) do HC-UFTM possui 20 leitos, destes, 16 são destinados ao atendimento neonatal e 4 pediátrico e admite uma média de 120 RN por ano, sejam estes nascidos no HC ou em outro serviço (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES, [2016]).

A unidade é formada por uma equipe multiprofissional composta por enfermeiros especialistas, médicos neonatologistas e pediatras, fisioterapeutas especialistas, técnicos de enfermagem, nutricionista, fonoaudiólogo, psicólogo e assistente social, ainda possui serviços de apoio como terapia ocupacional, farmácia, serviços de imagem, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Núcleo de segurança do paciente, genética, odontologia e educação física.

São comuns atendimentos a RN com diagnóstico de ECN, e como profissionais atuantes na área percebemos como é difícil lidar com uma doença de causa multifatorial não totalmente estabelecida e que não obedece a sazonalidade (BUNA, 2015). Os profissionais buscam prestar assistência de qualidade a fim de evitar óbito neonatal e sequelas, sendo que essa doença não gera apenas sequelas físicas, mas também psicológicas e sociais de familiares e da equipe multiprofissional.

Dessa forma, espera-se definir o perfil das crianças que desenvolveram a ECN em nosso serviço, buscando identificar causas e forma de evolução, a fim de entender a apresentação da doença.

## **2 OBJETIVO**

### 2.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi delinear o perfil clínico-epidemiológico de RN com ECN, no período de 2010 a 2017, admitidos na UTINP do HC-UFTM.

### 2.2 Objetivos específicos

- Fazer associação das variáveis maternas e neonatais com a ECN;
- Fazer associação das variáveis maternas e neonatais com a classificação de Bell;
- Fazer correlação com as variáveis maternas e neonatais.



### 3 MATERIAL E MÉTODO

#### 3.1 Tipo de estudo

O presente estudo é do tipo quantitativo, descritivo, retrospectivo documental, com delineamento do tipo caso-controle, sendo definidos como “casos” os RN que foram admitidos na UTINP do HC-UFTM e que apresentaram ECN no período de internação, e os “controles” RN com o mesmo perfil clínico, considerando idade gestacional e peso de nascimento, mas que não desenvolveram a doença no período do estudo.

#### 3.2 Período de realização, local do estudo e amostra

A pesquisa foi realizada com prontuários de RN que ficaram internados no período de 2010 a junho de 2017, no HC-UFTM na cidade de Uberaba – MG.

Foram avaliados retrospectivamente 930 prontuários, sendo que destes, foram selecionados 94 pacientes que desenvolveram ECN e 60 pacientes que não desenvolveram a doença no período de internação.

Considerou-se caso de ECN todo recém-nascido com diagnóstico de ECN e classificado como estágio I, II ou III conforme critérios de Bell modificado por Walsh e Kleigman (1986) (Quadro 1). O grupo controle foi formado por RN com o mesmo perfil clínico: RN que necessitaram de internação em UTIN, com peso de nascimento, idade gestacional, e diagnóstico de internações semelhantes ao grupo caso, mas que não desenvolveram a doença no período do estudo.

Foram excluídos os RN que apresentaram óbito nas primeiras 24 horas de vida, malformações congênitas graves relacionadas ao trato digestório e síndromes genéticas diagnosticadas ao nascimento.

A coleta de dados foi realizada entre novembro de 2017 e agosto de 2018. Inicialmente foi realizado um levantamento por meio do livro de registros de triagem neonatal do setor, e por meio do sistema de informações do hospital com apoio do serviço de tecnologia da informação. Em seguida foi elaborada uma listagem com nome do RN, nome da mãe, data de nascimento e número de prontuário, para possibilitar a localização dos prontuários no Serviço de Arquivo Médico. Após, foram analisados os prontuários de cada paciente e selecionados os RN, conforme os critérios de inclusão. Em seguida foi iniciada a coleta de dados dos prontuários dos pacientes selecionados para o estudo e preenchido o banco de dados de acordo com as variáveis descritas.

### 3.3 Variáveis do estudo

Além da variável de desfecho que foi baseada nos critérios de Bell, foram incluídas no estudo variáveis relacionadas à mãe e ao RN.

#### **Variáveis maternas:**

- a) Idade da mãe;
- b) Assistência pré-natal: foi considerado como realizado caso a gestante tenha feito no mínimo 6 consultas, como preconizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2012);
- c) Presença ou não de parto gemelar;
- d) Tipo de parto: vaginal ou cesárea;
- e) Uso de corticoide antenatal;
- f) Presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), seja crônica ou gestacional;
- g) Presença de Pré-eclâmpsia e/ou Eclâmpsia;
- h) Uso de drogas pela mãe durante a gestação: álcool, tabagismo ou drogas ilícitas.

#### **Variáveis neonatais:**

- a) Sexo: feminino ou masculino;
- b) Idade gestacional: definida pela data da última menstruação (DUM) ou ultrassonografia;
- c) Peso ao nascimento: foi considerado o peso registrado na ficha do RN ou relatado na admissão do RN quando este for transferido de outro serviço;
- d) Tempo de internação hospitalar;
- e) Uso e tempo de uso de NPT;
- f) Início da dieta: dias de vida do RN em que a dieta foi iniciada;
- g) Uso e tempo de uso de antibioticoterapia;
- h) Condição de vitalidade ao nascimento: foi considerado o índice de Apgar do 1º e 5º minutos;
- i) Tipo de dieta: leite humano (ordenhado ou do banco de leite) ou fórmula;
- j) Presença de cardiopatias: confirmadas pelo exame de ecocardiograma;
- k) Uso de concentrado de hemácias;
- l) Uso de outros hemocomponentes: plasma, plaquetas ou crio.
- m) Utilização e tempo de permanência do cateter umbilical;

### 3.4 Análise estatística

Os dados foram analisados pelo programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0. Para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas foi utilizado o teste

de Kolmogorov-Smirnov ( $p < 0,05$ ). A medida de tendência central utilizada foi à média e medida de dispersão o desvio padrão para distribuição normal. Aquelas que não apresentaram distribuição normal, a medida de tendência central foi de mediana e a medida de dispersão a diferença de interquartil (quartil 75 menos o quartil 25). As diferenças entre as médias, quando comparadas de acordo com os dois grupos analisados, foram avaliadas pelo teste "t" de Student, enquanto as diferenças entre as medianas foram analisadas pelo teste de Man Whitney.

As variáveis qualitativas foram expressas em proporção usando o teste exato de Fisher. Primeiramente, foi realizada uma análise descritiva com cálculo de frequência absoluta e relativa e de medida de tendência central e dispersão. Em um segundo momento, utilizou-se a análise bivariada onde foram testadas as variáveis maternas e dos RN em relação ao desfecho, estimados valores de Odds ratio (OR), tendo como categoria de  $OR=1$ , construídos os intervalos de confiança (IC) de 95% e determinados os valores de p. Foram mantidas para a segunda fase aquelas que apresentaram  $p < 0,20$ . Na segunda fase foi realizada a análise ajustada onde foram calculadas as razões de prevalência ajustadas, intervalos de confiança e valores "p" do cruzamento entre os desfechos e as variáveis independentes.

Para análise comparativa foi usado o programa GraphPad Prism<sup>®</sup> 5.0. A verificação da distribuição normal das variáveis quantitativas foi feita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Em casos de distribuição normal e variância homogênea, foi utilizado o teste paramétrico Anova (F). Nos casos em que os valores não apresentaram distribuição normal, ou quando for normal, mas com variâncias não semelhantes, foi utilizado o teste não paramétrico, Kruskal-Wallis (H).

Para análise de correlação foram empregados os coeficientes de correlação de Pearson (r), para distribuição normal, e Spearman (rS), para distribuição não-normal. Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças em que a probabilidade (p) foi menor que 5% ( $p < 0,05$ ).

### 3.5 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, sob o parecer 2.162.714. As informações para o estudo foram obtidas de prontuários disponíveis no setor na UTINP do HC-UFTM, portanto não é classificado como grupo vulnerável segundo a resolução 196 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

## 4 RESULTADOS

As variáveis maternas dos grupos com ECN e sem ECN estão representadas na Tabela 1. No grupo com ECN, a média da idade materna foi 26,2 anos, sendo 13 anos a menor e 45 anos a maior idade. Já no grupo sem ECN, a média de idade foi de 23,7 anos e o intervalo de idade foi de 15 a 40 anos. Em relação ao número de consultas pré-natal, a média foi de 5,6 consultas no grupo caso e 4,7 consultas no grupo controle. No grupo com ECN, 14,9% das mães apresentaram gestação gemelar e somente 3,3% no grupo controle. Considerando o uso de corticoide antenatal, 29,8% das pacientes do grupo caso fizeram uso, e 15% no grupo controle também utilizaram.

Tabela 1 - Análise bivariada das variáveis maternas dos grupos com e sem Enterocolite Necrosante no período de 2010 a junho de 2017

| Variáveis                       | Com ECN (N=94)<br>n (%) ou X ± DP | Sem ECN (n=60)<br>n (%) ou X ± DP | p    |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------|
| <b>Idade materna</b>            | 26,23±7,56 <sup>1</sup>           | 23,68±6,22 <sup>1</sup>           | 0,04 |
| <b>Nº consultas pré-natal</b>   | 5,61±2,10 <sup>1</sup>            | 4,71±1,87 <sup>1</sup>            | 0,02 |
| <b>Gemelaridade</b>             |                                   |                                   |      |
| Sim                             | 14 (14,9)                         | 2 (3,3)                           | 0,04 |
| Não                             | 80 (85,1)                         | 58 (96,7)                         |      |
| <b>Tipo de Parto</b>            |                                   |                                   |      |
| Cesárea                         | 69 (73,4)                         | 38 (63,3)                         | 0,19 |
| Vaginal                         | 25 (26,6)                         | 22 (36,7)                         |      |
| <b>Corticoterapia antenatal</b> |                                   |                                   |      |
| Sim                             | 28 (29,8)                         | 9 (15,0)                          | 0,04 |
| Não                             | 66 (70,2)                         | 51 (85)                           |      |
| <b>HAS</b>                      |                                   |                                   |      |
| Sim                             | 30 (31,9)                         | 13 (21,7)                         | 0,17 |
| Não                             | 64 (68,1)                         | 47 (78,3)                         |      |
| <b>Pré-Eclâmpsia/ Eclâmpsia</b> |                                   |                                   |      |
| Sim                             | 12 (12,8)                         | 4 (6,7)                           | 0,23 |
| Não                             | 82 (87,2)                         | 56 (78,3)                         |      |
| <b>Uso de drogas</b>            |                                   |                                   |      |
| Sim                             | 19 (20,2)                         | 13 (21,7)                         | 0,83 |
| Não                             | 75 (79,8)                         | 47 (78,3)                         |      |

<sup>1</sup>(X ± DP): Média e desvio padrão; p<0,05; ECN – Enterocolite Necrosante; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

Fonte: Da autora, 2019.

A análise bivariada das variáveis neonatais está representada na tabela 2. No grupo com ECN 43,6% dos RN eram do sexo feminino e 56,4% do sexo masculino. Já no grupo controle, 46,7% eram do sexo feminino e 53,3% do sexo masculino, sendo que essa variável não foi significativa.

O tempo médio de internação, incluindo UTI e enfermaria/unidade de cuidados intermediários, foi de 73,3 dias no grupo caso e 52,7 dias no grupo controle. O tempo médio de uso de nutrição parenteral no grupo caso foi de 27,96 dias, sendo que 94,7% dos RN utilizaram e 5,3% não utilizaram NPP. No grupo controle, o tempo médio foi de aproximadamente 14 dias, sendo que 68,3% dos RN utilizaram e 31,7% não utilizaram.

Todos os RN do grupo caso utilizaram antibiótico e o tempo médio de uso foi de 43,1 dias. Já no grupo controle, 95% utilizaram e 5% não utilizaram, sendo o tempo médio de uso de 23 dias.

O tempo médio de início da dieta no grupo caso foi no 3º dia de vida, sendo que 22,3% dos RN receberam apenas leite materno ordenhado ou leite humano do banco de leite como primeira dieta e 77,4% receberam algum tipo de fórmula. Ao analisar o grupo controle, esse tempo foi no 4º dia de vida, sendo que 53,3% dos RN receberam apenas leite materno ordenhado ou leite humano do banco de leite e 46,7% receberam fórmula.

Quando ao uso de concentrado de hemácias pelos RN até o surgimento da doença, 89,4% receberam e 10,6% não fizeram uso. No grupo controle, 66,7% dos RN receberam concentrado de hemácias e 33,3% não receberam. Com relação ao uso de outros hemocomponentes, 52,1% fizeram uso no grupo caso e 26,7% no grupo controle.

Tabela 2 - Análise bivariada das variáveis neonatais dos grupos com e sem Enterocolite Necrosante no período de 2010 a junho de 2017

| <b>Variáveis</b>                      | <b>Com ECN (N=94)<br/>n (%) ou X ± DP</b> | <b>Sem ECN (n=60)<br/>n (%) ou X ± DP</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------------|---|---|----------|
| <b>Sexo</b>                           |   |   |          |
| Feminino                              | 41 (43,6)                                 | 28 (46,7)                                 | 0,71     |
| Masculino                             | 53 (56,4)                                 | 32 (53,3)                                 |          |
| <b>Idade gestacional (semanas)</b>    | 30,83±3,23 <sup>1</sup>                   | 30,93±2,99 <sup>1</sup>                   | 0,85     |
| <b>Peso ao nascer (g)</b>             |   |   |          |
| < 1500g                               | 53 (56,4)                                 | 33 (55,0)                                 | 0,87     |
| >1500g                                | 41 (43,6)                                 | 27 (45,0)                                 |          |
| <b>Tempo internação (dias)</b>        | 73,31±57,21 <sup>1</sup>                  | 52,70±30,64 <sup>1</sup>                  | 0,02     |
| <b>Tempo de NPT (dias)</b>            | 27,96±32,25 <sup>1</sup>                  | 13,73±8,95 <sup>1</sup>                   | <0,01    |
| <b>Início da dieta (dias de vida)</b> | 3,82±2,79 <sup>1</sup>                    | 4,03±4,29 <sup>1</sup>                    | 0,71     |
| <b>Tempo de uso de ATB (dias)</b>     | 43,10±38,66 <sup>1</sup>                  | 23,04±15,32 <sup>1</sup>                  | <0,01    |
| <b>Apgar 1º min</b>                   | 6,76±1,96 <sup>1</sup>                    | 6,86±2,07 <sup>1</sup>                    | 0,76     |
| <b>Apgar 5º min</b>                   | 8,37±1,15 <sup>1</sup>                    | 8,27±1,51 <sup>1</sup>                    | 0,65     |
| <b>Tipo de dieta</b>                  |   |   |          |
| Leite Humano                          | 21 (22,3)                                 | 32 (53,3)                                 |          |
| Fórmula                               | 72 (77,4)                                 | 28 (46,7)                                 | <0,01    |
| <b>Cardiopatias</b>                   |   |   |          |
| Sim                                   | 8 (8,5)                                   | 4 (6,7)                                   | 0,68     |
| Não                                   | 86 (91,5)                                 | 56 (93,3)                                 |          |
| <b>Concentrado de hemácias</b>        |   |   |          |
| Sim                                   | 84 (89,4)                                 | 40 (66,7)                                 | <0,01    |
| Não                                   | 10 (10,6)                                 | 20 (33,3)                                 |          |
| <b>Uso de hemocomponentes</b>         |   |   |          |
| Sim                                   | 49 (52,1)                                 | 16 (26,7)                                 | <0,01    |
| Não                                   | 45 (47,9)                                 | 44 (73,3)                                 |          |
| <b>Cateter Umbilical</b>              |   |   |          |
| Sim                                   | 67 (71,3)                                 | 40 (66,7)                                 | 0,55     |
| Não                                   | 27 (28,7)                                 | 20 (33,3)                                 |          |

<sup>1</sup>(X ± DP): Média e desvio padrão; p<0,05; Enterocolite Necrosante; NPT – Nutrição Parenteral Total; ATB – Antibiótico

Fonte: Da autora, 2019.

#### 4.1 Análise bruta e ajustada dos dados

Na análise bruta as variáveis maternas que apresentaram  $p < 0,20$  e foram candidatas para a análise ajustada, com o surgimento de ECN foram: idade materna, número de consultas de pré-natal, gestação gemelar, tipo de parto, corticoterapia antenatal e presença de hipertensão arterial. Já as variáveis neonatais que apresentaram significância estatística na análise bruta foram: tempo de internação, tempo de uso de NPT, tempo de uso de ATB, tipo de dieta, uso de concentrado de hemácias e outros hemocomponentes (Tabela 3).

Ao realizar a análise ajustada, considerando  $p < 0,05$  apenas a uma variável materna permaneceu com significância estatística, número de consultas de pré-natal. As mães que realizaram mais consultas de pré-natal tiveram filhos que apresentaram ECN (Tabela 3).

Em relação às variáveis neonatais, quando realizado a análise ajustada apresentaram significância estatística as seguintes: tempo de internação, tempo de uso de NPT, tempo de uso de ATB, tipo de dieta. Os RN que apresentaram ECN apresentaram maior tempo de internação quando comparado ao grupo controle, também utilizaram nutrição parenteral e ATB por mais tempo e o uso da fórmula está diretamente associado ao aparecimento da doença (Tabela 3).

Tabela 2 - Análise bruta e ajustada das variáveis maternas e neonatais associadas à enterocolite necrosante

| Variáveis                             | Análise Bruta |              |       | Análise Ajustada |              |       |
|---------------------------------------|---------------|--------------|-------|------------------|--------------|-------|
|                                       | OR            | IC 95%       | p     | OR               | IC 95%       | p     |
| <b>Idade materna</b>                  | 1,054         | 1,003-1,107  | 0,038 | 1,014            | 0,953-1,079  | 0,664 |
| <b>Nº de consultas pré-natal</b>      | 1,255         | 1,038-1,518  | 0,019 | 1,252            | 1,011-1,549  | 0,039 |
| <b>Gemelaridade (sim)</b>             | 5,075         | 1,110-23,196 | 0,036 | 3,224            | 0,656-15,834 | 0,150 |
| <b>Tipo de parto (cesárea)</b>        | 1,598         | 0,796-3,206  | 0,187 | 1,216            | 0,474-3,124  | 0,684 |
| <b>Corticoide antenatal (sim)</b>     | 2,404         | 1,043-5,542  | 0,040 | 2,076            | 0,754-5,716  | 0,158 |
| <b>HAS (sim)</b>                      | 1,695         | 0,799-3,594  | 0,169 | 0,973            | 0,389-2,433  | 0,954 |
| <b>Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia (sim)</b>  | 2,049         | 0,629-6,677  | 0,234 | -                | -            | -     |
| <b>Uso de drogas (sim)</b>            | 0,916         | 0,414-2,026  | 0,828 | -                | -            | -     |
| <b>Sexo (masculino)</b>               | 1,131         | 0,590-2,168  | 0,711 | -                | -            | -     |
| <b>Idade gestacional (semanas)</b>    | 0,99          | 0,891-1,099  | 0,846 | -                | -            | -     |
| <b>Peso ao nascer (g)</b>             | 1,058         | 0,551-2,030  | 0,866 | -                | -            | -     |
| <b>Tempo de internação (dias)</b>     | 1,011         | 1,002-1,019  | 0,016 | 0,977            | 0,960-0,995  | 0,011 |
| <b>Tempo de uso de NPT (dias)</b>     | 1,067         | 1,022-1,114  | 0,003 | 1,071            | 1,004-1,142  | 0,038 |
| <b>Início da dieta (dias de vida)</b> | 0,982         | 0,895-1,078  | 0,706 | -                | -            | -     |
| <b>Tempo de uso de ATB (dias)</b>     | 1,037         | 1,016-1,059  | 0,001 | 1,048            | 1,012-1,085  | 0,008 |
| <b>Apgar 1º minuto</b>                | 0,974         | 0,823-1,154  | 0,764 | -                | -            | -     |
| <b>Apgar 5º minuto</b>                | 1,061         | 0,821-1,370  | 0,653 | -                | -            | -     |
| <b>Tipo de dieta (fórmula)</b>        | 3,918         | 1,941-7,910  | 0,001 | 8,636            | 2,979-25,040 | 0,001 |
| <b>Cardiopatia</b>                    | 1,302         | 0,374-4,530  | 0,678 | -                | -            | -     |
| <b>Concentrado de Hemácias (sim)</b>  | 4,200         | 1,800-9,800  | 0,001 | 0,336            | 0,077-1,456  | 0,145 |
| <b>Uso de hemocomponentes (sim)</b>   | 2,994         | 1,486-6,035  | 0,002 | 2,637            | 0,847-8,213  | 0,094 |
| <b>Cateter umbilical (sim)</b>        | 1,241         | 0,617-2,494  | 0,545 | -                | -            | -     |

OR – Odds Ratio; IC – Intervalo de Confiança; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; NPT – Nutrição Parenteral Total; ATB – Antibiótico

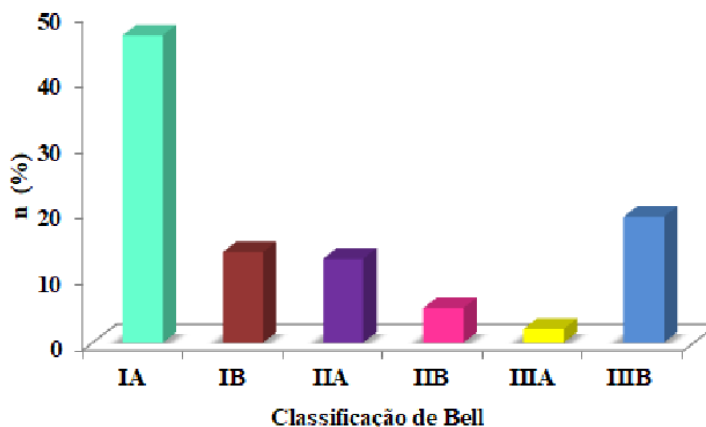
Fonte: Da autora, 2019.



#### 4.2 Classificação dos casos de ECN segundo os Critérios de Bell

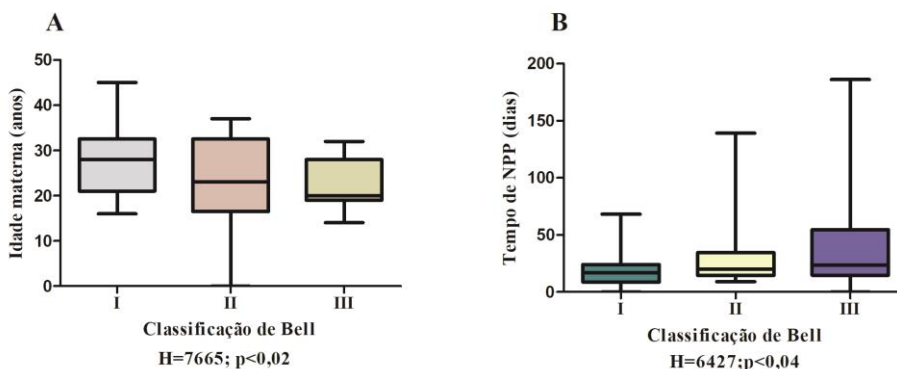
Considerando os RN que apresentaram ECN, a maior prevalência foi no grupo que apresentou o grau IA da doença (46,8%), seguida pelo grau IIIB (19,2%). A menor prevalência ocorreu no grupo que apresentou ECN grau IIIA (2,1%) (Figura 3). Na análise entre a classificação de Bell e a idade materna, o grupo com estágio I apresentou significativamente maior idade quando comparado aos estágios II e III. Já em relação ao tempo de NPT, o grupo em estágio III apresentou significativamente maior tempo de uso (Figura 4A-B).

Figura 3 - Análise demográfica da Classificação de Bell no grupo dos 94 recém-nascidos com ECN



Fonte: Da autora, 2019.

Figura 4 - Análise comparativa entre a classificação de Bell e a idade materna e o tempo de NPT dos 94 recém-nascidos com ECN.

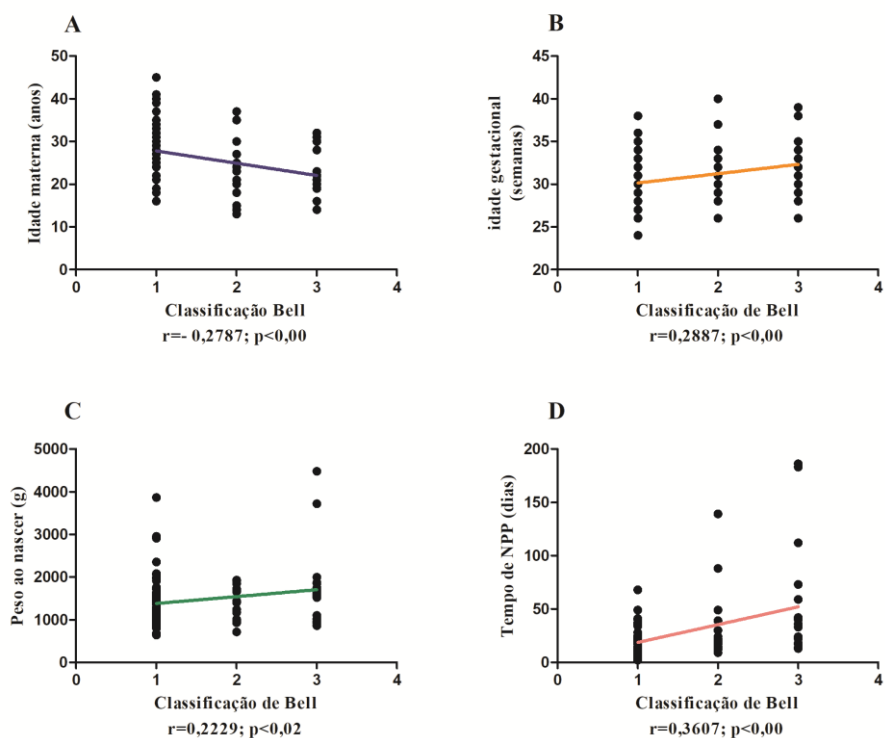


Fonte: Da autora, 2019.

A correlação entre a classificação de Bell e a idade materna foi negativa e significativa. Já a correlação entre a classificação de Bell e a idade gestacional, peso ao nascer e o tempo de NPT foi positiva e significativa (Figura 5A-D).

Como desfecho clínico, no grupo controle 100% dos RN recebeu alta e não houveram óbitos. Já no grupo de RN com ECN, 18,1% dos pacientes evoluíram para óbito e 81,9% receberam alta hospitalar.

Figura 5 - Correlação entre as variáveis maternas e fetais (idade materna, idade gestacional, peso ao nascer e tempo de NPT) dos 94 recém-nascidos com ECN.



Fonte: Da autora, 2019.

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo dentre as variáveis maternas avaliadas, após a análise ajustada, apenas o número de consultas pré-natais foi estatisticamente significativo. As gestantes que tiveram filhos que desenvolveram ECN realizaram mais consultas pré-natais quando comparado ao grupo controle. Mães com acompanhamento pré-natal frequente também podem ter filhos que desenvolvam essa doença (RUGOLO et al., 2007). Segundo o Ministério da Saúde, o número adequado de consultas seria igual ou superior a seis (Brasil, 2012), sendo semelhante ao número de consultas realizadas nos casos com ECN. Um estudo descreveu o caso de um RNT que inicialmente foi considerado saudável e não tinha fatores de risco aparentes, mas desenvolveu ECN logo após o nascimento. Os autores discutem que pode haver fatores intrauterinos associados a eventos perinatais que contribuíram para o surgimento da doença. Nesse estudo, a mãe foi submetida a um ciclo de ATB para tratar infecção do trato urinário ainda no período gestacional e esse fato pode estar associado a uma possível causa de disbiose no feto (FERREIRA; MORAES, 2016).

Como houve uma grande variedade de diagnósticos gestacionais em nossos casos, não foi possível estabelecer uma relação entre intercorrência gestacional e o surgimento da doença, mas acredita-se que esses eventos podem contribuir para o desenvolvimento da doença pelo RN. O estabelecimento da microbiota intestinal neonatal começa no útero e se inicia como resultado de transmissão vertical da microbiota materna. Recentemente, estudos apontam a presença de uma microbiota dentro da placenta e mecônio, sugerindo que o processo de colonização começa no período gestacional, antes da amamentação (GRITZ; BHANDARI, 2015; ELGIN; KERN; MCELROY, 2016).

Já em relação às variáveis neonatais foi encontrado que o tempo de internação foi maior no grupo caso. A ECN é descrita como uma doença que tem relação com tempo prolongado de internação (COTTEN et al., 2005; CATLIN, 2008). Por outro lado, esse dado diverge ao encontrado em outro estudo, em que os autores avaliaram os fatores de risco maternos para o desenvolvimento de ECN em RN, e dentre as variáveis neonatais estava o tempo total de internação, sendo esse menor nos casos quando comparado aos controles. Os autores justificaram esse resultado pelo aumento da incidência de óbitos em RN com ECN (MARCH et al., 2015). Em nossos casos aproximadamente 20% das crianças evoluíram para o óbito, uma frequência alta em relação ao grupo controle, que não teve nenhum óbito, mas que mesmo assim não reduziu o tempo total de internação. Dessa forma, acreditamos que o

tempo maior de internação esteja relacionado em nossos dados a uma maior incidência de comorbidades relacionadas à ECN, necessitando de um maior tempo de cuidados hospitalares devido à gravidade dos casos analisados.

Outra variável neonatal significativa foi o maior tempo de uso de NPT nos RN que apresentaram a doença. Esse dado pode ser justificado pelo fato da nutrição parenteral frequentemente estar associada ao tratamento da doença, já que é necessário que o RN tenha a dieta enteral suspensa por alguns dias de acordo com a gravidade clínica (LEE; POLIN, 2003). Dessa forma, a nutrição parenteral promove requerimentos nutricionais a fim de promover a recuperação da função intestinal que está comprometida (OLIVEIRA; MIYOSHI, 2005).

O tempo de NPT no grupo com ECN foi de aproximadamente 28 dias, tendo correlação positiva com os graus mais avançados da ECN. A nutrição parenteral é essencial para RNPT, pois ela permite o equilíbrio positivo de nutrientes, energia e condições normoglicêmicas após o nascimento (SANGILD et al., 2013). Porém esse tipo de nutrição a longo prazo, de uma a duas semanas, associa-se a atrofia generalizada do trato gastrointestinal, apresentando como consequências a redução funcional e estrutural do órgão, além de dano e disfunção hepática, sepse e aumento do risco de complicações (JAIN et al., 2012). O uso prolongado de nutrição parenteral pode aumentar o risco de infecções, colestase, mineralização óssea inadequada e óbito (OLIVEIRA; MIYOSHI, 2005). Em nossos casos a gravidade da ECN teve associação direta com o tempo de NPT, demonstrando que a tomada de decisão inicial que visava à instalação da NPT foi benéfica e adequada ao tratamento da ECN, mas que a evolução dos casos e o grande período de uso de NPT pode se relacionar com desfechos não favoráveis. As complicações a longo prazo nos casos graves de ECN podem ser fruto das alterações do trato gastrointestinal provenientes da doença, como também, das intervenções terapêuticas instaladas.

Em nossos dados o maior tempo de uso de ATB foi observado nos casos com ECN, dados de acordo com outro estudo (AL-MOUQDAD et al., 2018). RN que receberam antibioticoterapia empírica inicial apresentaram aumento de 4% nas chances de desenvolverem ECN (COTTEN et al., 2009). Outro estudo também concluiu que o aumento do tempo de exposição à ATB em pacientes internados em UTIN pode aumentar o risco de ECN (ALEXANDER; NORTHROP; BIZZARRO, 2011). Em uma meta-análise, os autores afirmaram que as evidências atuais não apoiam o uso de ATB profiláticos para reduzir a incidência de ECN em prematuros de alto risco (FAN et al., 2018).

Outros autores discutem que o uso disseminado de ATB em pacientes internados em UTIN pode contribuir para a colonização anômala do intestino. Essa exposição pode reduzir a biodiversidade da microbiota do RN, atrasar a colonização benéfica da flora intestinal e/ou levar a proliferação de organismos patogênicos e resistentes a ATB (WANG et al., 2009). Dessa forma, com o aumento de microrganismos potencialmente patogênicos e a diminuição da flora intestinal normal, associado ao comprometimento da barreira epitelial intestinal, há predisposição dos RNPT a desenvolver ECN (CLAUDE; WALKER, 2001).

Quanto ao tipo de dieta, constatou-se que o uso de fórmula artificial mostrou associação significativa com a doença. Esse achado é semelhante ao apresentado em outros estudos que apontam a associação entre a fórmula, suspeita de ECN e aumento da incidência da doença em RN internados em UTIN (QUIGLEY; MCGUIRE, 2014; ASSAD; ELLIOTT; ABRAHAM, 2016).

As fórmulas à base de leite bovino podem aumentar o risco de ECN, porém o mecanismo de ação ainda não é claro (JOHNSON et al., 2015; CHOWNING et al., 2016). Uma possível justificativa seria que a fórmula a base de leite bovino não contém oligossacarídeos como o leite humano e essa deficiência pode selecionar a microbiota potencialmente patogênica, como enterobactérias. O crescimento acelerado da microbiota patogênica e a resposta imune pró-inflamatória frente a esse processo podem contribuir para o desenvolvimento da ECN (SIGGERS et al., 2011; ELGIN; KERN; MCELROY, 2016).

Tais benefícios relacionados à oferta de leite materno ocorrem porque elementos presentes no leite humano possuem uma função protetora e reduzem a inflamação e invasão de espécies bacterianas patogênicas no intestino. Dentre esses elementos está a enzima acetil-hidrolase do fator de ativação plaquetária que interrompe a sequência de ativação do sistema imune promovida por esse fator ativador. As defesas locais do hospedeiro são intensificadas pela adição de IgA secretora, lactoferrina, lisozima e citocinas (IL-10) presentes no leite humano (ISANI et al., 2018; GOOD et al., 2015).

Alguns componentes desse leite, como fator de crescimento epidérmico, nucleotídeos e glutamina, são estimuladores da maturidade intestinal (ISANI et al., 2018; GOOD et al., 2015). A vitamina E, o caroteno e a glutamina, antioxidantes do leite humano, também reduzem o estresse oxidativo. Oligossacarídeos presentes no leite humano funcionam como agentes prebióticos que atuam por meio da proliferação de espécies de bifidobactérias benéficas, a fim de prevenir a instalação de bactérias patogênicas ao epitélio do intestino (SCHANLER, 2015).

Um hormônio descoberto no leite materno e ausente na fórmula, chamado relaxina, é um forte vasodilatador. Sabe-se que a vasoconstrição intestinal é uma característica vital no desenvolvimento da ECN, dessa forma, estudo realizado sugere que a suplementação de relaxina preserva o fluxo sanguíneo intestinal e reduz a ECN (MATHESON et al., 2014).

O leite materno, em especial o da própria mãe, é benéfico pela sua função de proteção contra alguns eventos relacionados a infecções, como a sepse tardia, ECN e infecção do trato urinário, e esse benefício é maior ainda nos RN de extremo baixo peso, sendo que essa proteção ocorre mesmo após a alta hospitalar (CORPELEIJN et al., 2012). A introdução de leite materno da própria mãe o mais precoce possível com uma oferta de mais de 50% do consumo total, se associa à redução dessas infecções e morte durante os primeiros 60 dias de vida (SCHANLER, 2015).

Estudos recentes abordam a administração orofaríngea de colostro materno, também conhecido como colostroterapia, como uma medida de proteção contra a sepse tardia e a ECN. Essa terapia pode conferir proteção através de alguns mecanismos como: interação de citocinas do leite com células imunológicas orofaríngeas, absorção pela mucosa de biofatores protetores, proteção de barreira contra patógenos, efeitos dos oligossacarídeos que modulam a microbiota intestinal e efeito benéfico da proteção antioxidante (RODRIGUEZ; CAPLAN, 2015). Apesar de essa terapia sugerir ser benéfica para bebês prematuros extremos, a segurança e eficácia da administração orofaríngea de colostro não foram estabelecidas (RODRIGUEZ et al., 2015).

Pesquisas envolvendo ECN tem tido como foco não somente nos determinantes das causas, mas também na prevenção da doença. Estudos recentes apontam estratégias clínicas para prevenção e redução do risco de ECN, como aleitamento materno, uso restrito de ATB, suplementação com probióticos, protocolos de alimentação padronizados, atenção à via de sinalização inflamatória de TLR4, reparo da função da barreira intestinal, estresse antioxidante e agentes imunomoduladores (JIN et al., 2019; WANG; TAO; SYLVESTER, 2019).

O teste de correlação entre os estágios da ECN, de acordo com a classificação de Bell, e a idade materna foi negativo e significativo, ou seja, a menor idade materna está associada ao estágio mais grave da doença. Esse dado diverge de um estudo onde os autores encontraram que a idade materna avançada, acima de 38 anos, seguida de pré-eclâmpsia ou hipertensão estava associada à perfuração intestinal, quadro clínico encontrado no estágio mais avançado da ECN (IRLES et al., 2018).

Outro estudo encontrou a média de idade materna de 32,1 anos, porém esse dado não foi significativo e os autores não associaram à doença (LEE et al., 2017). A correlação negativa encontrada neste estudo pode ser justificada pelo fato da maior parte da população materna investigada apresentar idades menores, sendo a média de 26,23 anos, diferente dos dados apresentados nos estudos acima onde as idades eram maiores. Nossos casos representam uma faixa etária onde geralmente se espera uma menor incidência de comorbidades durante a gestação.

A ECN é uma doença da criança, mas nossos dados demonstram que características maternas podem ter relação com seu aparecimento. Não foi possível relacionar este achado com alguma doença materna específica em nossos casos, devido à miscelânea de comorbidades encontradas nas mães destas crianças. Dessa forma, nosso estudo sugere uma possível relação entre idade materna menor e gravidade da ECN, indicando que faixas etárias maternas mais jovens não estão livres de comorbidades que repercutem no desenvolvimento da ECN.

Outro achado foi à correlação positiva entre os estágios da doença e a idade gestacional e o peso ao nascer, ou seja, a maior idade gestacional e o maior peso ao nascer estão associados ao estágio mais avançado da doença. Em um estudo realizado, os autores destacaram que a incidência de ECN diminui com o aumento da idade gestacional (NAIR; LONGENDYKE; LAKSHMINRUSIMHA, 2018). Outros estudos apontam que a ECN é mais comum em RN de muito baixo peso, o que diverge dos dados encontrados nos testes de correlação (FERREIRA; MORAES, 2016). Nossos dados demonstraram que a ECN pode ser mais rara com o aumento da idade gestacional e peso ao nascer, mas que se ela ocorrer nessas crianças vai apresentar um padrão de maior comprometimento, evoluindo com graus mais intensos da doença. Autores discutem que a ECN é mais comum em RNPT, porém quando RNT desenvolvem a doença após 7 dias de vida, apresentam maior mortalidade (SHORT et al., 2015). Não foi encontrado nenhum estudo que justificasse esses dados apresentados, porém nenhum estudo analisado avaliou os estágios da doença e fatores associados separadamente.

Apesar da limitação existente com a ausência de algumas informações em prontuários, principalmente em relação às variáveis maternas, este estudo forneceu informações sobre as características clínico-epidemiológicas de RN com ECN internados em uma UTIN de referência em um hospital de ensino. Dessa forma é possível realizar um planejamento de medidas preventivas para essa população, a fim de evitar o surgimento da doença, estágios

mais avançados e óbito. Demostramos que os aspectos que determinam a incidência de ECN podem ter fatores diversos dos que influenciam na sua gravidade. A ECN quando ocorre em crianças de mães mais jovens, e ainda que nasceram com maior peso e idade gestacional, parece evoluir com maior gravidade que o habitual. Mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nesta associação.



## 6 CONCLUSÃO

O presente estudo analisou variáveis maternas e neonatais associadas ao risco do RN desenvolver ECN. Demostramos que os aspectos que determinam a incidência de ECN podem ter fatores diversos que influenciam na sua gravidade. Dessa forma, concluímos que:

- A ECN é uma doença da criança, mas foi demonstrado que características maternas podem ter relação com seu aparecimento. Fatores como maior tempo de internação, uso por tempo prolongado de NPT e ATB, e uso de fórmula artificial influencia de forma significativa o desenvolvimento da doença;
- Mães mais jovens não estão livres de comorbidades que podem repercutir no desenvolvimento da ECN. A doença é mais rara com o aumento da IG e peso ao nascer, porém quando acomete esses RN pode apresentar um padrão de maior comprometimento.

Estratégias como o aleitamento materno e o uso restrito de ATB ganham destaque como medidas de prevenção da doença, além dessas, outras terapias estão sendo analisadas para comprovar sua eficácia na proteção contra a doença. Dessa forma, intervenções nesse aspecto podem diminuir o aparecimento ou óbito por ECN. Mais estudos nessa área são necessários para identificar novos fatores de risco, medidas preventivas e evitar agravos para esses RN.

## REFERÊNCIAS

ALEXANDER, V. N.; NORTHRUP, V.; BIZZARRO, M. J. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. **Journal of pediatrics**, St. Louis, v. 159, n. 3, p. 392-7, 2011.

AL-MOUQDAD, M. M.; ALJOB AIR, F.; ALAKLOBI, F. A.; TAHA, M. Y.; ABDELRAHIM, A.; ASFOUR, S. S. The consequences of prolonged duration of antibiotics in premature infants with suspected sepsis in a large tertiary referral hospital: a retrospective cohort study. **International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine**, [Amsterdam], v. 5, n. 3, p. 110-5, 2018.

ARAÚJO, P. M.; CÂMARA, M. C. G.; VASCONCELOS, M. G. L. Enterocolite necrosante em recém-nascidos de um hospital de referência em Recife: estudo epidemiológico. **Revista de Enfermagem da UFPE online**, Recife, v. 2, n. 3, p. 255-62, 2008.

ASSAD, M.; ELLIOTT, M. J.; ABRAHAM, J. H. Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human milk diet. **Journal of Perinatology**, Philadelphia, v. 36, n. 3, p. 216-20, 2016.

BANDT, K. G.; SAMPAIO, M. M. S. C.; MIUKI, C. J. Importância da microflora intestinal. **Pediatria**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 117-27, 2006.

BARLOW, B.; SANTULLI, T. V. Importance of multiple episodes of hypoxia or cold stress on the development of enterocolitis in an animal model. **Surgery**, St. Louis, v. 77, n. 5, p. 687-90, 1975.

BERSETH, C. L. The intestine as a neuro-endocrine organ. *In*: NEU, J. **Gastroenterology and nutrition: neonatology questions and controversies**. Philadelphia: Saunders, 2008. p. 111-20.

BRANDT, K. G.; Sampaio, M.; Carneiro, M. S.; Miuki, C. J. (2006). Importância da microflora intestinal. **Pediatria**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 117-27, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

BROWN, E. G.; SWEET, A. Y. Preventing necrotizing enterocolitis in neonates. **JAMA**, Chicado, v. 240, n. 22, p. 2452-4, 1978.

BUNA, C. M. S. C. **Análise hierarquizada dos fatores associados à enterocolite necrosante em recém-nascidos de baixo peso**. 2015. 64f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2015.

CAMPANA, S. G.; CHÁVEZ, J. H.; HAAS, P. Diagnóstico laboratorial do líquido amniótico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, p.215-8, 2003.

CARCATLIN, A. Extremely long hospitalizations of newborns in the United States: data, descriptions, dilemmas. **Advances in Neonatal Care**: official journal of the National Association of Neonatal Nurses, Philadelphia, v. 8, n. 2, p. 125-32, 2008.

CHOWNING, R.; RADMACHER, P.; LEWIS, S.; SERKE, L.; PETTIT, N.; ADAMKIN, D. H. A retrospective analysis of the effect of human milk on prevention of necrotizing enterocolitis and postnatal growth. **Journal of Perinatology**, Philadelphia, v. 36, p. 221–4, 2016.

CILIEBORG, M. S.; BOYE, M.; SANGILD, P. T. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. **Early Human Development**, Amsterdam, v. 88, suppl. 1, p. 41-9, 2012.

CLAUD, E. C.; WALKER, W. A. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. **FASEB Journal**, Bethesda, v. 15, n. 8, p.1398-403, 2001.

COELHO, P. B. Á. **Determinantes da morbimortalidade perinatal na gravidez gemelar**. 2011. 93f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2011.

COLLADO, M. C.; CERNADA, M.; NEU, J.; PÉREZ-MARTÍNEZ, G.; GORMAZ, M.; VENTO, M. Factors influencing gastrointestinal tract and micro-biota immune interaction in preterm infants. **Pediatric Research**, Baltimore, v. 77, p. 726-31, 2015.

COMMARE, C. E.; TAPPENDEN, K. A. Development of the infant intestine: implications for nutrition support. **Nutrition in Clinical Practice**, [Maryland], v. 22, n. 2, p. 159-73, 2007.

CORPELEIJN, W.E.; KOUWENHOVEN, S. M.; PAAP, M. C.; VAN VLIET, I.; SCHEERDER, I.; MUIZER, Y. *et al.* Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. **Neonatology**, Basel, v. 102, p. 276-81, 2012.

COTTEN, C. M.; TAYLOR, S.; STOLL, B.; GOLDBERG, R. N.; HANSEN, N. I.; SANCHEZ, P. J. *et al.* Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, Evanston, v. 123, n. 1, p. 58-66, 2009.

COTTEN, C. M.; OH, W.; MCDONALD, S.; CARLO, W.; FANAROFF, A. A.; DUARA, S. *et al.* Prolonged hospital stay for extremely premature infants. **Journal of Perinatology**, Philadelphia, v. 25, n. 10, p. 650–5, 2005.

DÍAZ, P. F.; VALDEBENITO, M. R. The Transition from tube to nipple in the premature newborn. **Newborn and Infant Nursing Reviews**, Philadelphia, v. 7, n. 2, p. 114-9, Jun. 2007.

EGAN, C. E.; SODHI, C. P.; GOOD, M.; LIN, J.; JIA, H.; YAMAGUCHI, Y. *et al.* Toll-like receptor 4-mediated lymphocyte influx induces neonatal necrotizing enterocolitis. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 126, n. 2, p. 495–508, 2016.

ELGIN, T. G.; KERN, S. L.; MCELROY, S. J. Development of the neonatal intestinal microbiome and its association with necrotizing enterocolitis. **Clinical Therapeutics**, Princeton, v. 38, n. 4, p. 706-15, 2016.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Nossa história. Uberaba, MG: EBSEH, [2016]. Disponível em: <http://www2.ebserh.gov.br/web/hc-uftm/historia>. Acesso em: 18 mar. 2019.

EPELMAN, M.; DANEMAN, A.; NAVARRO, O. M.; MORAQ, I.; MOORE, A. M.; KIM, J. H. *et al.* Necrotizing enterocolitis : review of state of the art imaging findings with pathologic correlation. **Radiographics**, Easton PA, v. 7, p. 285-305, 2007.

ESCOBAR, G. J.; CLARK, R. H.; GREENE, J. D. Short-term outcomes on infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. **Seminars in Perinatology**, New York, v. 30, n. 1, p. 28-33, 2006.

FAN, X.; ZHANG, L.; TANG, J.; CHEN, C.; CHEN, J.; QU, Y. *et al.* The initial prophylactic antibiotic usage and subsequent necrotizing enterocolitis in high-risk premature infants: a systematic review and meta-analysis. **Pediatric Surgery International**, New York, v. 34, n. 1, p. 35–45, 2018.

FERNANDEZ, J. I.; DE LAS CUEVAS TERÁN, I. Enterocolitis necrotizante neonatal. **Boletín de Pediatría**, Madrid, v. 46, supl. 1, p. 172-8, 2006.

FERREIRA, M. C. V.; MORAES, M. Necrotizing enterocolitis in a full term infant. **Archive of Clinical Cases**, [Iasi], v. 3, n. 4, p. 115-9, 2016.

FROST, B. L.; MODI, B. P.; JAKSIC, T.; CAPLAN, M. S. New medical and surgical insights into neonatal necrotizing enterocolitis: a review. **JAMA pediatrics**, [Chicago], v. 171, n. 1, p. 83–8, 2017.

GIBBS, K.; LIN, J.; HOLZMAN, I. R. Necrotising enterocolitis: the state of the science. **Indian Journal of Pediatrics**, Calcutta, v. 74, n. 1, p. 67-72, 2007.

GOOD, M.; SODHI, C. P.; EGAN, C. E.; AFRAZI, A.; JIA, H.; YAMAGUCHI, Y. *et al.* Breast milk protects against the development of necrotizing enterocolitis through inhibition of Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium via activation of the epidermal growth factor receptor. **Mucosal Immunology**, [Basingstoke], v. 8, p. 1166–79, 2015.

GRITZ, E. C.; BHANDARI, V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. **Frontiers in Pediatrics**, [Lausanne] v. 3, p. 17, 2015.

HACKAM, D. J.; SODHI, C. P.; GOOD, M. New insights into necrotizing enterocolitis: from laboratory observation to personalized prevention and treatment. **Journal of Pediatric Surgery**, St. Louis, v. 54, p. 398–404, 2019.

HACKAM, D.; CAPLAN, M. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology from a historical context. **Seminars in Pediatric Surgery**, Philadelphia, v. 27, n.1, p. 11–8, 2017.

HUNTER, C. J.; PODD, B.; FORDD, H. R. Evidence vs experience in neonatal practices in necrotizing enterocolitis. **Journal of Perinatology**, Philadelphia, v. 28, n. 1, p. S9-S13, 2008.

IRLES, C.; GONZÁLEZ-PÉREZ, G.; MUIÑOS, S. C.; MACIAS, M. C.; GÓMEZ, S.C.; MARTÍNEZ-ZEPEDA, A. *et al.* Estimation of neonatal intestinal perforation associated with necrotizing enterocolitis by machine learning reveals new key factors. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 15, n. 11, p. 2509, 2018.

ISANI, M. A.; DELAPLAIN, P. T.; GRISHIN, A.; FORD, H. R. Evolving understanding of neonatal necrotizing enterocolitis. **Current Opinion in Pediatrics**, Philadelphia, v. 30, n. 3, p. 417–23, 2018.

JAIN, A. K.; STOLL, B.; BURRIN, D. G.; HOLST, J. J.; MOORE, D. D. Enteral bile acid treatment improves parenteral nutrition-related liver disease and intestinal mucosal atrophy in neonatal pigs. **American Journal of Physiology: gastrointestinal and liver physiology**, Bethesda, v. 302, p. 218–24, 2012.

JIN, Y. T.; DUAN, Y.; DENG X. K.; LIN, J. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants - an updated review. **World Journal of Clinical Pediatrics**, [Pleasanton], v. 8, n. 2, p. 23-32, 2019.

JOHNSON, T. J.; PATEL, A. L.; BIGGER, H. R.; ENGSTROM, J. L.; MEIER, P. P. Cost savings of human milk as a strategy to reduce the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. **Neonatology**, Basel, v. 107, p. 271–6, 2015.

KENNER, C. **Enfermagem neonatal**. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2001.

LAN, J. G.; CRUICKSHANK, S. M.; SINGH, J. C.; FARRAR, M.; LODGE, J. P.; FELSBURG, P. J. *et al.* Different cytokine response of primary colonic epithelial cells to commensal bacteria. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 11, n. 22, p. 3375-84, 2005.

LEE J. Y.; PARK, K. H.; KIM, A.; YANG, H. R.; JUNG, E. Y.; CHO, S. H. Maternal and placental risk factors for developing necrotizing enterocolitis in very preterm infants. **Pediatrics & Neonatology**, Amsterdam, v. 58, n. 1, p. 57-62, 2017.

LEE, J. S.; POLIN, R. A. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. **Seminars in Neonatology**, London, v. 8, p. 449-59, 2003.

LIMA, S. S.; SOUZA, J. I. C.; ÁVILA, P. E. S. Enterocolite necrosante em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v. 29, n. 2, 2015.

LIN, P. W.; NASR, T. R.; STOLL, B. J. Necrotizing enterocolitis: recente scientific advances in pathophysiology and prevention. **Seminars in Perinatology**, New York, v. 32, n. 2, p. 70-82, 2008.

LIN, P. W.; STOLL, B. J. Necrotizing enterocolitis. **Lancet**, London, v. 368, n. 9543, p. 1271-83, Oct. 2006.

LIU, L.; JOHNSON, H. L.; COUSENS, S. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. **Lancet**, London, v. 379, n. 9832, p. 2151-61, 2012.

LU, P.; SODHI, C. P.; HACKAM, D. J. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. **Pathophysiology**, Amsterdam, v. 21, n. 1, p. 81–93, 2014.

MAGNE, F.; SUAUA, A.; POCHART, P., DESJEUX, J. F. Fecal microbial community in preterm infants. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, New York, v. 41, n. 4, p. 386-92, 2005.

MAHESHWARI, A.; SCHELONKA, R. L.; DIMMITT, R. A.; CARLO, W. A.; MUNOZ-HERNANDEZ, B.; DAS, A. *et al.* Cytokines associated with necrotizing enterocolitis in extremely-low-birth-weight infants. **Pediatric Research**, Baltimore, v. 76, p. 100–8, 2014.

MALTA, D. C.; SARDINHA, L. M. V.; MOURA, L. de; LANSKY, S.; LEAL, M. do C.; SZWARCOWALD, C. L. *et al.* Atualização da lista de causas de mortes evitáveis por intervenções do Sistema Único de Saúde do Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 19, n. 2, p. 173-6, 2010.

MARCH, M. I.; GUPTA, M.; MODEST, A. M.; WU, L.; HACKER, M. R.; MARTIN, C. R. *et al.* Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [London], v. 28, n. 11, p.1285-90, 2015.

MATHESON, P. J.; WALKER, S. K.; MAKI, A. C.; SHAHEEN, S. P.; GARRISON, R. N.; DOWNARD, C. D. Oral relaxin maintains intestinal blood flow in a rat model of NEC. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v. 49, p. 961–64; discussion 964–65, 2014.

MATIASEVICH, A.; SILVEIRA, M. F. de; MATOS, A. C. G.; RABELLO NETO, D.; FERNANDES, R. M.; MARANHÃO, A. G. *et al.* Estimativas corrigidas da prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil, 2000 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 22, n. 4, p. 557-64, dez. 2013.

MCLIN, V. A.; HENNING, S. J.; JAMRICH, M. The role of the visceral mesoderm in the development of the gastrointestinal tract. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 136, n. 7, p. 2074-91, 2009.

MICROWITZ, M. J.; POROYKO, V.; CAPLAN M.; ALVERDY, J.; LIU, D. C. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. **Pediatrics**, Evanston, v. 125, n. 4, p. 777-85, 2010.

MIRANDA, A. M.; CUNHA, D. I. B.; GOMES, S. M. F. A influência da tecnologia na sobrevivência do recém-nascido prematuro extremo de muito baixo peso: revisão integrativa. **Revista Mineira de Enfermagem**, Belo Horizonte, v. 14, n. 3, p. 435-42, 2010.

MOORE, K. L.; PERSAUD T. V. N.; TORCHIA, M. G. **Embriologia clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

- MOORE, T. A.; BERGER, A. M.; WILSON, M. E. A new way of thinking about complications of prematurity. **Biological Research for Nursing**, Thousand Oaks, v. 16, n. 1, p. 72–82, 2014.
- MOREIRA, M. E. L.; BRAGA, N. A.; MORSCH, D. S. **Quando a vida começa diferente: o bebê e sua família na UTI neonatal**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003.
- NAIR, J.; LONGENDYKE, R.; LAKSHMINRUSIMHA, S. Necrotizing enterocolitis in moderate preterm infants. **BioMed Research International**, [London], v. 2018, p. ID 4126245, 6 p.
- NANKERVIS, C. A.; GIANNONE, P. J.; REBER, K. M. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. **Seminars in Perinatology**, Philadelphia, v. 32, n. 2, p. 83-91, 2008.
- NEU, J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding. **Early Human Development**, Amsterdam, v. 83, n. 12, p. 767-75, 2007.
- Neu, J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. **Acta Paediatrica**, Oslo, v. 94, p. 100–5, 2005.
- NEU, J.; DOUGLAS-ESCOBAR, M. Necrotizing enterocolitis: pathogenesis, clinical care and prevention. In: NEU, J. **Gastroenterology and nutrition: neonatology questions and controversies**. Philadelphia: Saunders, 2008. p. 281-91
- NEU, J.; WALKER, W. A. Necrotizing enterocolitis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n. 3, p. 255-64, 2011.
- NIEMARKT, H. J.; MEIJ, T. G. de; VAN DE VELDE, M. E.; VAN DER SCHEE, M. P.; VAN GOUDOEVER, J. B.; KRAMER, B. W. *et al.* Necrotizing enterocolitis: a clinical review on diagnostic biomarkers and the role of the intestinal microbiota. **Inflammatory Bowel Diseases**, Hoboken, v. 21, p. 436–44, 2015.
- NIÑO, D. F.; SODHI, C. P.; HACKAM, D. J. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. Nature reviews. **Gastroenterology & Hepatology**, New York, v. 13, n.10, p. 590–600, 2016.
- NOAH, T. K.; DONAHUE, B.; SHROYER, N. F. Intestinal development and differentiation. **Experimental Cell Research**, New York, v. 317, n. 19, p. 2702-10, 2011.
- NOWICKI, P. T.; CANIANO, D. A.; HAMMOND, S.; GIANNONE, P. J.; BESNER, G. E.; REBER, K. M. *et al.* Endothelial nitric oxide synthase in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 150, n. 1, p. 40-5, 2007.
- OLIVEIRA, N. D. de; MIYOSHI, M. H. Avanços em enterocolite necrosante. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 1, p. 16-22, 2005.

PETROSYAN, M.; GUNER, Y. S.; WILLIAMS, M.; GRISHIN, A.; FORD, H. R. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. **Pediatric Surgery International**, New York, v. 25, n. 4, p. 309-18, 2009.

PITT, J.; BARLOW, B.; HEIRD, W. C. Protection against experimental necrotizing enterocolitis by maternal milk. I. Role of milk leukocytes. **Pediatric Research**, Baltimore, v. 11, n. 8, p. 906–9, 1977.

QUIGLEY, M.; MCGUIRE, W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 4, p. 1-96, 2014.

RAJU, T. N. K. The problem of late paterm (near-term) births: a workshop summary. **Pediatric Research**, Baltimore, v. 60, n. 6, p. 775, 2006.

RASTALL, R. A.; GIBSON, G. R.; GILL, H. S.; GUARNER, F.; KLAENHAMMER, T. R.; POT, B. *et al.* Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: an overview of enabling science and potential applications. **FEMS Microbiology Ecology**, Amsterdam, v. 52, n. 2, p. 145-52, 2005.

RODRIGUEZ, N. A.; CAPLAN, M. S. Oropharyngeal administration of mother's milk to prevent necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. **Journal of Perinatal and Neonatal Nursing**, Frederick MD, v. 29, p. 81–90, 2015.

RODRIGUEZ, N. A.; VENTO, M.; CLAUD, E. C.; WANG, C. E.; CAPLAN, M. S. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, London, v. 16, n. 1, p. 453, 2015.

ROMERO, R.; DEY, S. K.; FISHER, S. J. Preterm labor: one syndrome, many causes. **Science**, Washington, v. 345, p. 760-5, 2014.

RUGOLO, L. M. S. S.; BENTLIN, M. R.; RUGOLO JÚNIOR, A.; DALBEN, I.; TRINDADE, C. E. P. Crescimento de prematuros de extremo baixo peso nos primeiros dois anos de vida. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 142-9, 2007.

SADLER, T. W. **Langman – embriologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SANGILD, P. T.; THYMANN, T.; SCHMIDT, M.; STOLL, B.; BURRIN, D. G.; BUDDINGTON, R. K. Invited review: the preterm pig as a model in pediatric gastroenterology. **Journal of animal Science**, Champaign, v. 91, n. 10, p. 4713-29, 2013.

SASE, M.; MIWA, I.; SUMIE, M.; NAKATA, M.; SUGINO, N.; OKADA, K. *et al.* Gastric emptying cycles in the human fetus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 193, n. 3, p. 1000-4, 2005.

SCHANLER, R. J. Em tempo: leite humano é a estratégia alimentar para prevenir a enterocolite necrosante. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 131-3, 2015.



SCHMID, K. O. [A specially severe form of enteritis in newborn, enterocolitis ulcerosa necroticans. I. Pathological anatomy]. **Österreichische Zeitschrift für Kinderheilkunde und Kinderfürsorge**, Rakousko, v. 8, n. 2, p. 114–35, 1952.

SCHNABL, K. L.; VAN AREDE, J. E.; THOMSON, A. B. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 14, n. 14, p. 2142-61, 2008.

SCHURINK, M.; SCHURINK, M., KOOI, E. M.; HULZEBOS, C. V.; KOX, R. G.; GROEN, H. *et al.* Intestinal fatty acid-binding protein as a diagnostic marker for complicated and uncomplicated necrotizing enterocolitis: a prospective cohort study. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 10, p. e0121336, 2015.

SHARMA, R.; HUDAK, M. L. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 40, n. 1, p. 27-51, 2013.

SHARMA, R.; TEPAS III, J. J. Microecology, intestinal epithelial barrier and necrotizing enterocolitis. **Pediatric Surgery International**, New York, v. 26, n. 1, p. 11-21, 2010.

SHORT, S.; PAPILLON, S.; BEREL, D. *et al.* Late onset of necrotizing enterocolitis in the full term infant is associated with increased mortality: results from a two-center analysis. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 49, n. 6, p. 950-3, 2015.

SIGGERS, R. H.; SIGGERS, J.; THYMANN, T.; BOYE, M.; SANGILD, P. T. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. **Journal of Nutritional Biochemistry**, Stoneham, v. 22, p. 511–21, 2011.

SONI, R.; KATANA, A.; CURRY, J. I.; HUMPHRIES, P. D.; HUERTAS-CEBALLOS, A. How to use abdominal X-rays in preterm infants suspected of developing necrotising enterocolitis. **Archives of Disease in Childhood - Education and Practice**, London, v. 0, p. 1-8, 2019.

STEY, A.; BARNERY, E. S.; TSENG, C. H.; KEELER, E.; NEEDLEMAN, J.; LENG, M. *et al.* Outcomes and costs of surgical treatments of necrotizing enterocolitis. **Pediatrics**, Evanston, v. 135, n. 5, p.1190–7, 2015.

STOLL, B. J.; HANSEN, N. I.; BELL, E. F.; WALSH, M. C.; CARLO, W. A.; SHANKARAN, S. *et al.* Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. **JAMA**, Chicago, v. 314, n. 10, p. 1039–51, 2015.

VIEIRA, A. A.; DAVID, B. B. L.; LINO, R. R. G.; DUARTE, L. D. B.; BUENO, A. C. Avaliação dos fatores perinatais que interferem na incidência de enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso. **Revista Brasileira de Ginecologia & Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 8, p. 363-7, 2013.

VIEIRA, M. T. C.; LOPES, J. M. de A. Fatores associados à enterocolite necrosante. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 79, n. 2, p. 159-64, abr. 2003.

WALKER, W. A. Development of the intestinal mucosal barrier. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Philadelphia, v. 34, p. 33-39, 2002.

WALSH, M. C.; KLIEGMAN, R. M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. **Pediatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 33, p. 179-201, 1986.

WANG, K.; TAO, G.; SYLVESTER, K. G. Recent advances in prevention and therapies for clinical or experimental necrotizing enterocolitis. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, p.1-8, 2019.

WANG, Y.; HOENIG, J. D.; MALIN, K. J.; QAMAR, S.; PETROF, E. O.; SUN, J. *et al.* 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. **The ISME Journal**, London, v. 3, n. 8, p. 944, 2009.

WARNER, B. B.; DEYCH, E.; ZHOU Y.; HALL-MOORE, C.; WEINSTOCK, G. M.; SODERGREN, E. *et al.* Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. **Lancet**, London, v. 387, n. 10031, p. 1928-36, 2016.

YIKILMAZ, A.; HALL, N. J.; DANEMAN, A.; GERSTLE, J. T.; NAVARRO, O. M.; MOINEDDIN, R. *et al.* Prospective evaluation of the impact of sonography on the management and surgical intervention of neonates with necrotizing enterocolitis. **Pediatric Surgery International**, New York, v. 30, p. 1231–40, 2014.