Enterocolite Necrosante

Paulo R. Margotto

Martha G. Vieira

A Enterocolite Necrosante (ECN) é uma patologia multifatorial determinada fundamentalmente por isquemia intestinal, lesão da mucosa, edema, ulceração e passagem de ar ou bactérias pela parede da víscera. Caracteriza-se pela distensão abdominal, vômitos biliosos e hematoquesia, capaz de evoluir para peritonite, pneumoperitôneo e choque. Pode ser considerada *doença dos sobreviventes*, uma vez que ocorre com maior frequência em pacientes que sobreviveram às várias intercorrências iniciais do período neonatal, como episódios de hipóxia e quadros infecciosos, e já se encontravam num período de reabilitação.

Com base de dados de grandes estudos multicêntricos do Canadá e Estados Unidos, a prevalência média está em torno de 7% entre os RN de 500 a 1500g, com estimativa de taxa de morte entre 20%-30%, sendo maior nos RN que necessitam de cirurgia. Não há preferência quanto a sexo, raça ou época do ano. O tempo de aparecimento é inversamente proporcional à idade gestacional ao nascer. Em média, nos menores de 32 semanas, ocorre na 3ª semana de vida; nos de 32-36 semanas, na 2ª semana; e nos maiores de 36 semanas, na 1ª semana de vida. A mortalidade varia de 10% a 50%, mas a forma de progressão rápida tem mortalidade de praticamente 100%. Em 37% dos casos, é necessário tratamento cirúrgico, 40%-50% podem apresentar gangrena intestinal ou perfuração. A necessidade de cirurgia aumenta para 61% nos menores de 1000g.

Os custos financeiros da ECN são altos, com estimativa de custos para as crianças afetadas, nos Estados Unidos, entre 500 milhões e 1 bilhão de dólares ao ano.

Esse panorama complexo tem levado ao surgimento de uma gama maior de diagnósticos frente a suspeita de enterocolite necrosante (ECN), tendência já presente nos primórdios do estudo da doença. Desde o final dos anos 1970, quando surgiram os critérios de Bell, já se falava na ECN como um espectro de doenças, e não como uma entidade específica. Esse espectro caberia sob o mesmo “guarda-chuva” dos critérios de Bell, e se beneficiaria de sua aplicação. A ECN, naquela época, atingia preferencialmente recém-nascidos maiores do que 30 semanas**.** Na **era do surfactante**, o perfil da ECN mudou: **bebês menores sobreviveram** e apresentaram-se mais suscetíveis ao supercrescimento bacteriano intestinal. Nesse período, ferramentas importantes para a prevenção da ECN foram desenvolvidas, como o uso preferencial de dietas com **leite humano** emedidas criteriosas para o início e progressão da alimentação enteral no prematuro, incluindo uma fase de **dieta enteral mínima**. O uso de probióticos é controverso, principalmente nos recém-nascidos abaixo de 1000g.

FISIOPATOLOGIA

Os eventos causais são multifatoriais e incluem história de evolução neonatal precoce complicada, com ambiente intrauterino ou transição perinatal ruins. Os principais fatores fisiopatológicos são a imaturidade da barreira mucosa, a isquemia intestinal, a dieta nutritiva precoce e a colonização intestinal. Está frequentemente associada à prematuridade, apneia, baixo peso, asfixia, choque endotóxico ou hipovolêmico, persistência do canal arterial, todos os fatores que levam à má irrigação mesentérica.

Nos RN estáveis com peso ao nascer ≥ 1250g com diástole zero (sonogramas de artérias umbilicais que exibem ausência de velocidade de fluxo durante a diástole; retirar o feto em 24 horas), não mostrou diferenças no aumento na incidência de intolerância alimentar com a introdução precoce e o avanço rápido da dieta enteral. No entanto, no RN com restrição do crescimento intrauterino <29 semanas de idade gestacional, pode exigir um aumento na duração da nutrição enteral mínima e uma taxa mais lenta de avanço de alimentação para facilitar a adaptação do intestino, pois o risco de enterocolite necrosante é muito alto neste grupo de RN.O uso de indometacina precoce (nas primeiras 48 horas de vida), principalmente em RN abaixo de 27 semanas ou abaixo de 800g, associa-se com aumento da incidência de ECN com perfuração intestinal. A indometacina tem um efeito vasoconstritor seletivo na vasculatura mesentérica, diferente do ibuprofeno, que é outro inibidor não seletivo da cicloxigenase.

Quanto a hipóxia-isquemia primária, segundo Neu, pode ser um fator predisponente (os estudos mais antigos sugeriram isso). Quando ela acontece, será que ela ocorre quando eles geralmente estão doentes ou quando estão no ventilador? Não! Não! A maioria dessa enterocolite, na forma clássica, ocorre depois.

Este conceito de hipóxia-isquemia primária não é mais uma causa de ECN. A constrição da artéria mesentérica inferior por si só poderá causar a isquemia intestinal, mas isso não é realmente o que acontece nestes prematuros. Estes recém-nascidos (RN) apresentam sim necrose intestinal, o que está associado à entidade patológica chamada coagulação ou necrose de coagulação, a qual se deve à isquemia, mas isso não é necessariamente um evento primário. Os mediadores inflamatórios podem diminuir o tamanho de um pequeno vaso sanguíneo no trato gastrintestinal, não nos vasos grandes, como a artéria mesentérica inferior, e não mais pensamos que isso seja um grande contribuinte para o desencadeamento da ECN. Portanto, os bebês com história de alterações no Doppler devem ser alimentados normalmente.

O uso de bloqueadores H2 também aumenta o risco para ECN (até 6,6 vezes mais!).

A prematuridade e a colonização bacteriana do trato gastrintestinal por bactérias patogênicas parecem ser os fatores mais comumente associados à ECN. A imunodeficiência sistêmica e local permite o supercrescimento bacteriano e a invasão da mucosa. Entre as muitas variedades de defesa existentes no trato digestivo, as células de Paneth do prematuro têm atividade diminuída e produzem menos produtos antibacterianos. Há ainda pouca IgA, além das deficientes ações dos leucócitos polimorfonucleares e linfócitos B e T. Entre os mecanismos bacterianos da lesão intestinal, são citados a ação das endotoxinas sobre os macrófagos, com a liberação do fator de necrose tumoral-alfa, o estímulo à produção do fator de ativação plaquetária (PAF), além da fermentação intraluminal de lactose, com aumento de H2 e isquemia relativa da mucosa. Os micro-organismos isolados não seriam obrigatoriamente os agentes primários da doença. Qualquer fator que provoque a perda da integridade da mucosa intestinal pode determinar a bacteremia.

A ENC não é vista no feto. A colonização do intestino parece ser um pré-requisito para a ECN. Os prematuros extremos severamente doentes não desenvolvem uma flora normal no intestino (microrganismos que estão na UTI: *Klesbsiela, Pseudomonas, Serratias*, uma verdadeira farra!). Não é a mesma situação se o bebê fosse para casa, alimentado com o leite materno.

Após o nascimento, inicia-se a colonização bacteriana do intestino previamente estéril, a qual ocorre segundo variações individuais. Os micróbios no trato gastrintestinal são bons, pois eles participam no metabolismo dos nutrientes, na produção de vitamina K e no crescimento dos capilares no trato gastrintestinal. A colonização primária de bebês de termo nascidos por via vaginal é similar à microflora vaginal e fecal da mãe. Os nascidos de cesariana têm retardada a diversificação de sua flora intestinal, que reproduz a do ambiente em geral e apresenta menos anaeróbios estritos (*bifidobacterium* e *Bacteroides*) e mais *Clostridium difficile.*

Bebês internados tendem a ter mais coliformes, bacteroides e clostridium. Bebês em casa têm mais bifidobacteria, lactobacilos, estafilococos e estreptococos. Prematuros apresentam um padrão anômalo de colonização, que tende a persistir por muito tempo. A imaturidade da glicolisação em sua mucosa intestinal diminui a aderência de comensais, favorecendo as bactérias patogênicas. Em sua flora predominam enterococos, *enterobacter*, *E. coli*, estafilococos, estreptococos, *clostridium*, *bacteroides*. Além de serem expostos precocemente à flora hospitalar, os pequenos prematuros em geral demoram a ser alimentados e fazem uso de antibióticos de largo espectro, que propiciam a colonização por *klebsiella sp* e estafilococos, retardo na instalação dos *lactobaccilus* e decréscimo na variedade de anaeróbios. A *Klebsiella sp* tem sido um micro-organismo isolado com muita frequência.

A terapia com os antibióticos coincide com a colonização inicial gastrintestinal. Sabemos que os pré-termos têm uma microflora intestinal diferente dos RN a termo saudáveis. Há várias evidências da importância da colonização gastrintestinal dos RN pré-termos. A terapia empírica inicial prolongada de antibióticos associa-se a uma incidência duas vezes maior de sepse precoce, enterocolite necrosante ou morte e quase 3 vezes a de sepse tardia sozinha. Mais importante ainda: estas associações persistiram após ajuste para a severidade da doença. A antibioticoterapia empírica inicial prolongada pode ser indicada para recém-nascidos pré-termo quando a probabilidade de sepse é alta, porém, a ampla utilização prolongada de antibióticos pode prejudicar importantes eventos de transição necessários para a homeostase intestinal.

Antibioticoterapia é conhecida por alterar a colonização do trato gastrintestinal e predispõe ao surgimento de patógenos e organismos resistentes. Os estudos em animais sobre o desenvolvimento intestinal mostraram uma interação anormal entre o epitélio intestinal e o microbioma luminal quando a colonização é interrompida com antibióticos de amplo espectro. A ativação dos receptores *toll-like* por bactérias comensais parece ser crítica para a proteção contra lesões do intestino e mortalidade associada. A falta de diversidade de espécies bacterianas e a abundância de espécies Proteobacteria associadas com o uso amplo de antibióticos podem predispor à estimulação inflamatória que pode ajudar a explicar a susceptibilidade dos recém-nascidos prematuros a sepse tardia e a enterocolite necrosante.

A dieta tem papel importante na patogênese da doença. O aumento rápido do volume alimentar, o uso de fórmulas artificiais e de dietas hiperosmolares favorecem a ECN, mas a dieta enteral mínima precoce apresenta-se como fator protetor da mucosa, facilitando a colonização por micro-organismos comensais, o amadurecimento dos sistemas enzimáticos e o crescimento do tubo digestivo. O início, volume e progressão da dieta são temas discutidos. O aumento da dieta maior que 20 ml/kg/dia, embora controverso, parece estar associado com maior incidência de ECN. O leite humano diminui significativamente a incidência, embora não a previna 100%. O leite cru da própria mãe deve ser o preferido na alimentação destes prematuros. Uma maior ingestão de leite da mãe durante os primeiros 10 dias de vida resultou em diminuição da incidência de morbidade grave (sepse, ou morte ECN ou morte) nos primeiros 60 dias de vida. O leite materno contém 105-6 bactérias/ml! Estas são destruídas pelo processo de pasteurização (mesmo a mãe tendo pequena quantidade de leite, ao misturar com o pasteurizado pode haver expansão de uma grande parte do microbioma após 4-8 horas).

Josef Neu enfatizou recentemente o risco do uso prolongado do antibiótico empírico, assim como o uso de antiácidos e nutrição parenteral sem nutrição enteral como fatores significativos de risco de enterocolite necrosante, cujo denominador comum é o aumento de Proteobactérias intestinais (*E.coli, Pseudomonas* e *Klebsiela*) que levam à quebra das junções de oclusões, perda da função de barreira epitelial, translocação bacteriana e sepse. Procuramos os inimigos na UTI Neonatal e somos nós mesmos os inimigos! Devemos nos afastar das desculpas para não iniciar a nutrição enteral, como:baixa pontuação do Apgar, cateteres umbilicais, apneia e bradicardia, ventilação mecânica, CPAP, drogas vasoativas, Nutrição parenteral total está disponível.

Outros fatores associados à ECN: pré-termo de mães com HIV (vírus da imunodeficiência), reanimação na sala de parto, ventilação mecânica, ruptura de placenta, prolapso de cordão, corioamnionite com envolvimento fetal, episódio hipotensivo e hipotérmico, imunoglobulina endovenosa, uso de fórmulas na alimentação, hiperviscosidade sanguínea, baixo débito cardíaco, doença pulmonar, parto gemelar, cateterização da artéria umbilical, uso de cateteres venosos centrais, exsanguinotransfusão, infarto hemorrágico periventricular (a ECN pode ocorrer em média 16 dias após), sepse precoce pelo *Streptococcus* do Grupo B (os recém-nascidos com *Streptococcus* do Grupo B positivo apresentaram uma probabilidade significativamente maior de enterocolite necrosante de 5,37 com IC a 95% de 1,70-16,95-P=0,009, independentemente da idade gestacional)**.** As diferentes formas de apresentação da doença apontam para importância do fator patogênico em cada caso.

Portanto, a enterocolite necrosante é multifatorial e depende muito mais do ambiente microbiano e muito mais de respostas inflamatórias no trato gastrintestinal. Os RN com ECN tem altos níveis de mediadores inflamatórios no sangue. O intestino é o órgão imunorreator de maior dimensão. O intestino é o motor que aciona ou não a inflamação. Vemos altos níveis de diferentes tipos de interleucinas (1, 6, fator de necrose tumoral). A ECN é uma condição inflamatória.

**Papel da transfusão sanguínea**: metanálises recentes concluíram que a aceitação da causalidade entre a transfusão sanguínea e a ECN seria prematura sem o benefício de estudos metodológicos prospectivos e mais cuidadosos que controlariam adequadamente o potencial de confusão. Amostras patológicas obtidas por laparotomia mostraram padrões de regeneração do tecido intestinal que indicam que a lesão intestinal inicial levou horas ou dias antes do diagnóstico ser feito clinicamente. A transfusão sanguínea para o agravamento da anemia pode ocorrer antes do diagnóstico clínico da ECN e levar à errônea conclusão de que a transfusão sanguínea causou a ECN. Pequenos estudos randomizados e controlados que avaliaram as práticas clínicas e resultados das transfusões sanguíneas não encontraram um risco aumentado de ECN relacionada à transfusão sanguínea. Um desses estudos concluiu que a prática permissiva da transfusão sanguínea foi neuroprotetora. No estudo de transfusão restrita e transfusão mais liberal nos RN<1000g, nesta última foi relatada poucos casos de ECN. Severas restrições à transfusão sanguínea, devido à preocupação com a associação entre ECN e transfusão sanguínea pode resultar em outras morbidades imprevistas. Em uma análise multivariada, a transfusão sanguínea não esteve associada com a taxa de ECN, mas uma anemia grave continuou a ser um fator de risco independente para ECN, podendo então ser a anemia e não a transfusão a causa de ECN.

No entanto, a decisão de transfundir um bebê prematuro deve ser feita cuidadosamente tendo em consideração o equilíbrio entre riscos e benefícios pertinentes para cada paciente. “A razão da transfusão demanda cuidadosa razão da transfusão”.

No estudo de Marin *et al*., com dois grupos (<33 semanas), um sendo alimentado durante a transfusão sanguínea e outro, não, a oxigenação tecidual mesentérica diminui significativamente após 15 horas da transfusão, principalmente nos RN<30 semanas. Assim, a dieta durante a transfusão sanguínea pode aumentar o risco de isquemia mesentérica e o desenvolvimento de enterocolite necrosante relacionada à transfusão.

**Um grande estudo controlado randomizado com retenções de alimentos entéricos (*Withholding Enteral Feeds Around Transfusion* – WHEAT)** está atualmente em curso e esperamos que forneçam provas para responder à questão clinicamente relevante de que alimentar durante uma transfusão de hemácias causa ECN. Enquanto, suspendemos a dieta durante a transfusão sanguínea nesses bebês.

QUADRO CLÍNICO

Os aspectos clínicos são múltiplos. Geralmente se inicia com distensão abdominal, aumento de resíduos gástricos, vômitos biliosos, queda do estado geral, sinais toxêmicos e presença de sangue nas fezes (oculto ou mesmo como enterorragia); é comum a presença de fleimão periumbilical, que se estende pelo abdômen na instalação da peritonite, a qual geralmente se associa com septicemia, coagulação intravascular disseminada, choque séptico e acidose metabólica persistente.

Sua clínica se confunde com muitas outras entidades, e até a pneumatose, sinal radiológico tido como patognomônico, pode ocorrer também na enterocolite por megacólon ou na gastrenterite severa**.** Esta multiplicidade deu origem à nova tendência diagnóstica, que remete ao espectro de condições intestinais cobertas pelos critérios de Bell. Tais entidades foram reunidas sob o nome de **Doenças Intestinais Neonatais Adquiridas (DINA**), classificadas a seguir:

Doenças Intestinais Neonatais Adquiridas:

* **Perfuração Intestinal Espontânea** (PIE). A primeira citação consistente na literatura foi em 1988, por Aschner, mas só 10 anos depois passou a chamar atenção. A associação de esteroide pós-natal e indometacina aumenta o risco da lesão, assim como o uso de esteroide pré-natal, restrição do crescimento intrauterino, pré-eclâmpsia e corioamnionite, cuja patogênese desta resulta da lesão da mucosa intestinal pela aumento da produção de interleucina 1-ß pela corioamnionite, levando a translocação de *Candida* e *Staphylococcus* para circulação sistêmica. O local de acometimento mais frequente é o íleo terminal (devido à vascularização específica) e, secundariamente, o cólon transverso e o cólon descendente. A mucosa intestinal na PIE é robusta, e não necrótica; a submucosa está afinada, com ausência ou necrose asséptica da muscular no sítio da perfuração. Não há pneumatose. Isso torna a PIE uma entidade diferente da ECN Ocorre entre 7-10 dias em RN com peso <1000g (principalmente <700g com idade gestacional por volta de 25 semanas). O sulfato de magnésio tem desempenhado importante fator na PIE em RN <25 semanas (através da atonia intestinal e impactação fecal; redução do fluxo sanguíneo mesentérico). A PIE associou-se independentemente com o aumento do risco de morte e deficiente neurodesenvolvimento.
* **ECN do RN pré-termo**: os fatores predisponentes são uma progressão descuidada da dieta, o supercrescimento bacteriano e o comprometimento das barreiras inatas da parece intestinal; não são muito ligados à isquemia.
* **ECN do RN a termo**: surge precocemente e tem uma fisiopatologia isquêmica. As seguintes condições a favorecem: cardiopatia congênita cianótica, hiperviscosidade sanguínea, crescimento intrauterino restrito e eventos hipóxicos perinatais.
* **Enterite Viral da Infância** (EVI): há relatos de séries de surtos de rotavírus e adenovírus em berçários, cujos sintomas simulam a ECN. Tem morbidade alta, e chega a causar sepse e morte porque facilita a entrada de micro-organismos patogênicos na parede intestinal. Pode causar necrose e necessitar cirurgia, como em outras ECN. Há relato de serem responsáveis por 30% dos casos de “ECN” em um estudo, mas seu desfecho em RN de muito baixo peso é bem melhor do que o da ECN.
* **Alergia à Proteína do Leite de Vaca**: A clínica mostra sangue vivo nas fezes, distensão abdominal e pneumatose. A evolução é mais benigna. Acontece também com fórmulas de soja e fortificantes à base de proteína de vaca.
* **Intolerância Alimentar da Prematuridade** (IAP): Devida à imaturidade intestinal distal e peristalse incoordenada do feto. Ocorre principalmente em RN de extremo baixo peso. É uma dismotilidade fisiológica para aquela idade gestacional, e não propriamente um íleo. Devido à retenção do bolo alimentar, favorece o supercrescimento, migração e translocação bacteriana, que podem levar à ECN.

**Recentemente Gordon PV et al questionam se podemos criar uma definição consensual de ECN que facilite o progresso da pesquisa, considerando uma questão crítica para os pesquisadores. Foi proposta a inclusão de 14 subconjuntos de enterocolite necrosante (NEC:*necrotizing enterocolitis)***

* 1) NEC associado à transfusão (TANEC) —ECN que ocorre dentro de 48 horas de uma transfusão de hemácias.
* (2) NEC associada à alergia ao leite de vaca neonatal (MOONEC) - ECN com três dos seguintes: fezes com sangue, história de intolerância alimentar / refluxo grave, qualquer contagem absoluta de eosinófilos >2000 µ/L, redução dos sintomas dentro de 48 horas após mudar para uma fórmula elementar.
* (3) NEC associada a um patógeno bacteriano conhecido (BPNEC) - ECN que tem um único patógeno bacteriano, além da flora bacteriana da pele crescendo a partir do sangue ou do líquido peritoneal.
* (4) NEC associada a um patógeno viral conhecido (VPNEC) —ECN que teve um único vírus identificado por cultura ou PCR de sangue ou outros fluidos corporais estéreis.
* (5) NEC associada a uma hipóxia grave e / ou isquêmica grave conhecida como evento (HIENEC) —ECN dentro de 72 horas após hipóxia grave / evento isquêmico.
* (6) NEC associado a *status* negativo recente de cultura (ROSNEC)—ECN diagnosticada dentro de 72 horas após hemoculturas negativas (e a crianças não atualmente em antibióticos).
* (7) ECN associada ao estresse pelo frio (CLDNEC) – ECN em lactente pesando <2000g que falhou no desmame de uma incubadora nas últimas 72 horas.
* (8) NEC ocorrendo em irmãos (2XNEC) —ECN onde dois ou mais irmãos na mesma família genética adquiriram ECN.
* (9) NEC após SIP [Perfuração Intestinal Espontânea) (SIPNEC) - aquisição da ECN após recuperação cirúrgica da SIP.
* (10) ECN associada à gastrosquise (GASNEC) - aquisição de ECN em pacientes com gastrosquise (pré ou pós-operatório)
* (11) NEC associada à cardiopatia congênita crítica (HRTNEC) - ECN associada a uma lesão cardíaca congênita crítica (pré ou pós-operatório).
* (12) NEC associado a uma condição genética conhecida (GENNEC) - ECN comum polimorfismo conhecido ou condição genética que predispõe a criança à ECNC (não incluem anomalias congênitas complexas).
* (13) NEC associada à anomalia congênita (CANNEC) -ECN com uma anomalia complexa que não seja cardiopatia ou gastrosquise.
* (14) NEC associada a um produto comercial ($ NEC) – ECN onde uma fórmula ou outro agente comercial ingerido é associado a uma apresentação única ou maior do que a incidência normal.

**A forma clássica da ECN e aquela associada à disbiose e**

**à inflamação intestinal exagerada**

E TRATAMENTO CLÍNICO:

Na ECN, é fundamental o acompanhamento radiológico seriado do abdome a cada seis horas, que além dos evidentes sinais de distensão e edema das alças intestinais pode apresentar pneumatose (contém 30% de gás hidrogênio na parede intestinal, produto somente do metabolismo bacteriano), podendo estender-se para dentro da circulação venosa portal (é um sinal de gravidade, 70% de mortalidade), pneumoperitônio e/ou evidentes sinais de peritonite. Embora a pneumatose intestinal não faça o diagnóstico, é um sinal importante.

Pourcyrous *et al*. sugerem a determinação seriada da Proteína C Reativa (PCR), juntamente com achados radiológicos alterados para o diagnóstico de ECN. Valores anormais de PCR foram observados na primeira determinação de crianças com ECN estágio III e também naqueles que necessitaram de cirurgia por perfuração intestinal. Na ECN estágio II a PCR aumentou nas primeiras 24 horas do início das manifestações gastrintestinais. Uma vez que o diagnóstico de ECN seja estabelecido, determinações diárias de PCR são valiosas para avaliar a evolução da doença. A falta de alteração na PCR pode permitir a suspensão da terapia com antibióticos e o reinício da alimentação. Metanálise recente de Luo *et al*. evidenciou que nos RN pequenos para a idade gestacional com enterocolite necrosante estágio II de Bell, apresentam risco de deterioração em 39 vezes mais quando apresentam elevação da PCR.

Características do ritmo cardíaco anormal podem ocorrer antes do diagnóstico clínico de enterocolite necrosante, sendo de utilidade na detecção precoce e tratamento. Quando os pacientes começam a usar antibióticos devido à suspeita de infecção, um ritmo cardíaco anormal poderia ser um sinal de um processo inflamatório em curso e deveria levar a avaliação clínica cuidadosa e consideração de estudos adicionais ou terapias.

Queda do número de monócitos tem sido considerado outro biomarcador de ECN: O rápido influxo de monócitos na lesão da enterocolite esgota os monócitos do sangue em prematuros

Segundo Wahidi *et al*., a eosinofilia persistente é um preditor de complicações durante o curso da ECN. Eosinofilia sanguínea pode ser um indicador de patologia que resulta o aparecimento da ECN. Os profissionais de saúde que cuidam de crianças que desenvolvem ECN devem estar atentos ao aumento precoce de eosinófilos no sangue of≥ 5% for≥ 5 dias consecutivos. Nos prematuros com ECN que apresentarem eosinofilia persistente de início precoce, os cuidadores devem acompanhar essas crianças para as complicações.

O tratamento clínico de um quadro de ECN ou suspeito fundamenta-se em:

1. esvaziamento gástrico contínuo através de **sonda orogástrica aberta**;
2. **cobertura antibiótica** de amplo espectro; associação de agentes eficazes contra bactérias anaeróbicas (Metronidazol EV, nas doses habituais, vide capítulo de Infecções Bacterianas);
3. **manutenção adequada da perfusão** por expansão intravascular com solução cristaloide, plasma ou sangue total e/ou uso de drogas vasoativas;
4. **correção dos distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-básico;**
5. **tratamento da coagulação intravascular disseminada**, quando instalada, com uso de hemoderivados. Em casos de hemorragias importantes com trombocitopenia severa, pode-se usar de concentrado de plaquetas, embora ainda faltem evidências clínicas para certificação de seu benefício;
6. o **suporte nutricional** depende da severidade da ECN. Para o RN com “suspeita clínica”, manter nutrição parenteral e cessar a nutrição enteral por 2-3 dias e então reavaliar: Se não há pneumatose intestinal nem sangue nas fezes e houve melhora da distensão abdominal, pode-se reiniciar a nutrição enteral com leite humano, avançando em torno de 20 ml/kg/dia e desmamar a nutrição parenteral. Nos casos de ECN avançada (pneumatose intestinal/peritonite/perfuração), a dieta zero é mantida por pelo menos 10 dias e a nutrição parenteral por 10-14 dias, ou até que se atinja a nutrição enteral satisfatória.

Há evidência recente de três diferentes grupos de pesquisas sugerindo que células-tronco são capazes de influenciar o curso da doença na ECN experimental: células-tronco do líquido amniótico, células-tronco mesenquimais e células-tronco do sistema neural entérico.

INDICAÇÃO CIRÚRGICA (40%-50% dos casos)

1. Deterioração clínica.
2. Choque endotóxico/sepse persistente (apesar do tratamento).
3. Pneumoperitônio, gás no sistema venoso portal.
4. Paracentese com líquido pardacento ou bacterioscopia positiva (método de GRAM).
5. Alça fixa em estudo radiológico seriado.
6. Sinais clínicos de peritonite avançada/gangrena, hiperemia da parede abdominal, massas palpáveis.
7. Severa hemorragia digestiva.
8. Severa trombocitopenia.

Nas cirurgias, tenta-se preservar a válvula ileocecal. As medidas terapêuticas baseiam-se nos critérios de estadiamento de Bell modificados, apresentados no quadro abaixo. Embora todo o progresso no tratamento da ECN tenha ocorrido graças ao manejo orientado pelos critérios de Bell, o surgimento das outras DINAs na nova era da neonatologia originou críticas a estes critérios, sugeridas a seguir.

CRITÉRIOS DE ESTAGIAMENTO DE BELL, MODIFICADO PARA A ENTEROCOLITE NECROSANTE

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estágio** | **Sinais Sistêmicos** | **Sinais Intestinais** | **Sinais Radiológicos** | **Tratamento** |
| **IA**  Suspeita de ECN | Temperatura instável, bradicardia. | Muitos resíduos, pré-distensão abdominal leve, êmese, fezes guáiaco positivas. | Intestino normal ou dilatado, íleo leve. | Nada por via oral, antibióticos por 3 dias, na dependência das culturas |
| **IB**  Suspeita de ECN | O mesmo que acima | Sangue vermelho-vivo pelo reto | O mesmo que acima | O mesmo que acima |
| **IIA**  ECN definida: Moderadamente enfermo | O mesmo que acima | O mesmo que acima mais ruídos abdominais diminuídos ou ausentes com ou sem dor abdominal | Dilatação abdominal, íleo, pneumatose intestinal | Nada por via oral, antibióticos por 7-10 dias se o exame for normal em 24-48 horas. |
| **IIB**  ECN definida: Moderadamente enfermo | Como acima, mais acidose metabólica e trombocitopenia leve | O mesmo que acima, mais dor abdominal definida com ou sem celulite abdominal ou massa no quadrante inferior direito, ruídos intestinais ausentes | O mesmo que o estágio IIA com ou sem ascite | Nada por via oral, antibióticos por 14 dias, NaHCO3 para acidose |
| **IIIA**  ECN avançada: gravemente enfermo, | O mesmo que IIB mais hipotensão, bradicardia, graves apneias, acidose respiratória e metabólica combinadas, coagulação intravascular disseminada (CID), neutropenia, anúria | Como acima mais sinais de peritonite generalizada, dor acentuada, distensão | O mesmo que o estágio IIB, ascite definida | O mesmo que acima, mais 200 ml/kg/dia de fluídos, plasma fresco congelado, agentes inotrópicos; intubação, ventilação, se o paciente não melhorar em 24 a 48 horas, intervenção cirúrgica. |
| **IIIB**  ECN avançada: gravemente enfermo, perfuração intestinal | O mesmo que o estágio IIIA | O mesmo que o estágio IIIA | O mesmo que o estágio IIB, mais pneumoperitônio | O mesmo que acima, mais intervenção cirúrgica. |

Fonte: Walsh (1986).

CRÍTICAS AOS ESTÁGIOS DE BELL:

* Estágio I: nos RN de extremo baixo peso e de muito baixo peso, os sintomas desse estágio estão presentes em qualquer suspeita de sepse, sendo muito inespecíficos.
* Estágio IIA: é incomum haver fezes sanguinolentas no RN<30 semanas, porque com a afecção do íleo terminal, as fezes com sangue não progridem através de todo o cólon.
* Estágio IIB: pode ser mantido sem ressalvas.
* Estágio IIIA: a ausência de perfuração não implica em doença mais branda, porque pode estar ocorrendo necrose intestinal maciça.
* Estágio IIIB: é o estágio em que se diagnosticam muitas PIE como ECN, porque maior valor é dado aos achados de pneumoperitônio e perfuração, a despeito dos demais sintomas. Não é uma avaliação acurada.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O MANEJO CIRÚRGICO DAS DOENÇAS INTESTINAIS NEONATAIS ADQUIRIDAS

O prognóstico dos pacientes com PIE é melhor do que os de ECN, e a despeito do diagnóstico e tratamento no tempo certo, 30% dos pacientes com ECN e praticamente todos pacientes com PIE precisam ser operados.

OPÇÕES CIRÚRGICAS EM RN >1500g

Laparotomia com ressecção do intestino necrótico é geralmente a abordagem preferida. A necrose é uni ou multissegmentar, entremeada por áreas de viabilidade questionável. O objetivo é ressecar o mínimo de intestino possível. Após a ressecção é deixado um estoma; é menos comum fazer anastomose primária. Em casos de acometimento extenso, fechar sem agir e voltar a abrir 24 - 48h após (“second look”). Quando há grande instabilidade clínica, fazer a drenagem peritoneal para descompressão abdominal até atingir condição para cirurgia. Para os raros casos de PIE nessa faixa de peso, o mesmo procedimento cirúrgico é recomendado, e não uma anastomose primária.

OPÇÕES CIRÚRGICAS EM < 1500g: Drenar ou não drenar?

A drenagem peritoneal (DP) foi inicialmente feita em 1977. Postulou-se que permitia o alívio da pressão intra-abdominal, drenagem da secreção intestinal presente na cavidade peritoneal e tempo para a estabilização e otimização cirúrgica. Hoje é amplamente feita, como medida pré-cirúrgica ou como tratamento único para RN EBP com ECN estágio III de Bell. Estudo comparando DP primária versus laparotomia em ECN<1500g, não encontrou diferença em mortalidade, dependência de nutrição parenteral ou duração da hospitalização entre os grupos, mas 38% das DP necessitaram laparotomia posteriormente. Avaliação caso a caso, por um cirurgião experiente, é o recomendado.

COMPLICAÇÕES

São relacionadas à síndrome do intestino curto (5-10% dos casos), aos estreitamentos (há estenose cicatricial em 10-35% dos casos, com os sintomas iniciando 3-12 semanas após a ECN) e às consequências da nutrição parenteral, como a colestase. Problemas no neurodesenvolvimento chegam a ocorrer em 50% dos casos.

A ECN é a maior causa de síndrome do intestino curto nos pacientes pediátricos. A média total de custos para os cuidados por um período de 5 anos para uma criança com síndrome do intestino curto tem sido estimada em aproximadamente 1,5 milhões de dólares.

PREVENÇÃO

O leite materno, especialmente o da própria mãe, e administrado cru, é a dieta de escolha para minimizar a incidência das doenças intestinais adquiridas no neonato. A deficiência do BH4 (tetrahidrobiopterina-cofator na geração do óxido nítrico) leva a uma vasoconstricção pulmonar e sistêmica. Já existe no mercado americano o BH4 em cápsulas, podendo ser usado e para tratamento. A sua presença no leite materno confere proteção do recém-nascido à enterocolite necrosante e a explicação seria através do óxido nítrico (NO). O leite materno, além de conter BH4, contém arginina que é o substrato para geração do NO.

Qualquer que seja o mecanismo, leite materno fresco fornece uma variedade de bactérias que colonizam o trato gastrointestinal neonatal, onde elas têm a capacidade de interagir com o sistema imune da mucosa em desenvolvimento O conhecimento do padrão multiforme e multifatorial dessas doenças permite a adoção de condutas mais adequadas para cada caso. Manter acompanhamento clínico e laboratorial criterioso. As medidas profiláticas incluem minimizar a associação do uso de indometacina e corticoide pós- natal, cuidado no uso de drogas com ação na circulação mesentérica, de antibioticoterapia empírica precoce (é claro que antibióticos podem levar a uma disbiose intestinal [desequilíbrio entre microflora protetora e microflora prejudicial] no início da vida) e de bloqueadores H2 nos prematuros extremos.

Os benefícios da alimentação enteral mínima são inegáveis, mas é preciso avaliar individualmente cada recém-nascido, iniciando precocemente a dieta enteral mínima, mas respeitando a tolerância alimentar do prematuro, especialmente aqueles com alterações no Doppler pré-natal com restrição do crescimento intrauterino e <29 semanas de gestação (progressão cautelosa da dieta).

O PAPEL DOS PROBIÓTICOS

Os probióticos são micro-organismos vivos que, administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. São, por natureza, não patogênicos, resistem ao processamento técnico e à passagem pelo estômago e bile; são capazes de aderir ao epitélio intestinal, colonizar por algum tempo o trato digestivo, produzir substâncias antimicrobianas, modular a resposta imune e influenciar atividades metabólicas humanas (assimilação de colesterol, síntese de vitaminas etc.).

A maioria dos probióticos estudados pertencem aos gêneros *Lactobaccilus*, *Bifidobacteria* e *Sacharomyces,* além do *Streptococcus thermophilu.* Tem sido demonstrado queseu uso em prematuros aumenta a resposta da mucosa à IgA e a produção de citocinas anti-inflamatórias, melhora a barreira protetora e diminui a permeabilidade da mucosa intestinal.

O padrão de colonização pode ser favoravelmente influenciado pelos probióticos, que excluem competitivamente os micro-organismos patogênicos do trato digestivo. Estudos vêm apontando para seu benefício na prevenção da ECN e na menor intensidade do quadro, quando ocorre. Embora seu efeito benéfico nos pacientes neonatais tenha sido demonstrado em recentes metanálises, há estudos que demonstram efeitos nulos, e até nocivos do uso de probióticos. Portanto, maiores estudos garantindo a eficácia de probióticos específicos e a segurança do seu uso a curto e longo prazo nos recém-nascidos prematuros necessitam ser feitos.

As indicações, doses e tempo de uso dos probióticos ainda estão em fase experimental. Estuda-se também o uso de produtos inativados de probióticos, ao invés dos micro-organismos vivos, com resultados promissores. Apesar de os probióticos parecerem ser promissores para o uso como estratégia de prevenção para a NEC**,** ainda há dados insuficientes para a recomendação geral do uso de probióticos na criança extremo baixo peso. Ainda há incertezas não totalmente resolvidas, como: clareza nas preparações dos probióticos, diversas espécies com diferentes efeitos, dosagem, vivos ou atenuados, falta de regulação federal dos probióticos como aditivos alimentares, número insuficiente de recém-nascidos<1000g para a avaliação (maior risco de enterocolite necrosante), menor taxa de uso de leite humano nos estudos e o desconhecimento de efeitos a longo prazo da alteração da microbiota intestinal.

A administração de probióticos nesses recém-nascidos pode influenciar a longo prazo o padrão bacteriano. Há dados insuficientes para a recomendação geral do uso de probióticos na criança extremo baixo peso; a administração de probióticos nesses pacientes pode influenciar a longo prazo o padrão bacteriano. Um dos maiores estudos até o momento de uma intervenção probiótica (Costeloe *et al*., 2016), envolvendo 1395 RN não mostra evidências de benefício e não apoia o uso rotineiro de probióticos para bebês prematuros. Estudos ainda mais recentes evidenciarammais enterocolite no grupo do probiótico. Segundo Neu, muito mais precisa ser aprendido sobre a flora intestinal e suas interações com o desenvolvimento do trato intestinal antes de podermos inteiramente manipular o ecossistema microbiano intestinal. Após estes esclarecimentos, no futuro talvez venhamos usar probióticos!

SINAIS E SINTOMAS INICIAIS DA ENTEROCOLITE NECROSANTE

|  |  |
| --- | --- |
| **SINAIS** | **PORCENTAGEM DE PACIENTESx** |
| Distensão abdominal | 73 |
| Fezes sanguinolentas | 28 |
| Apeia, bradicardia | 26 |
| Hiperestesia abdominal | 21 |
| Retenção do conteúdo gástrico | 18 |
| Fezes guáiaco-positivas | 17 |
| “Aspecto séptico” | 12 |
| Choque | 11 |
| Vômitos biliosos | 11 |
| Acidose | 10 |
| Letargia | 9 |
| Celulite da parede abdominal | 6 |
| Diarreia | 6 |
| Tumoração na Fossa ilíaca direita | 2 |

* Excede de 100%, já que muitos pacientes apresentam mais de um sinal (modificado de Kliegman, 1981).

|  |
| --- |
| **FATORES DE RISCO** |
| 1. Prematuridade |
| 1. Asfixia pré-natal |
| 1. Doença de Membrana Hialina |
| 1. Cateterização umbilical |
| 1. Hipotermia |
| 1. Choque |
| 1. Hipóxia |
| 1. Persistência do canal arterial (PCA) |
| 1. Cardiopatia cianótica |
| 1. Policitemia |
| 1. Trombocitose |
| 1. Anemia |
| 1. Exsanguinotransfusão |
| 1. Anomalias gastrintestinais congênitas |
| 1. Diarreia crônica |
| 1. Mamadeira |
| 1. Alimentação nasojejunal |
| 1. Mamadeira hipertônica |
| 1. Volume excessivo de mamadas – progressão muito rápida |
| 1. Hospitalização durante epidemia |
| 1. Colonização com bactérias “necrogênicas” 2. Uso de bloqueadores H2 |
|  |

A close up of a piece of paper

Description automatically generated

Esquema dos fatores importantes na patogenia da ECN (modificado de Brown, 1980).

A despeito de entendermos as características principais envolvidas na patogênese da ECN e décadas de pesquisas, ainda não entendemos completamente esta doença devastadora, como prevenir e como tratar. No entanto, a ampla gama e profundidade das pesquisas desta doença nos leva a um grau de otimismo de que os clínicos e os cientistas serão capazes de desenvolver um modelo preventivo, diagnóstico e estratégias terapêuticas que se traduzirão em melhores resultados nestes recém-nascidos.

REFERÊNCIAS

1. Stoll JB, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis. Clin Perinatol 21: 205, 1994
2. Heng Y, Schuffer MD, Haggitt RC, Rohrmann CA. Pneumatosis intestinalis: a review. Am J Gastrenterol 90: 1747, 1995
3. Neu J. Necrotizing enterocolitis. Pediatr Clin N Am 43: 409 1996
4. Kays DW. Surgical conditions of the neonatal intestinal tract. Clin Perinatol 23: 353 1996
5. Januario CG, Neto LS. Enterocolite necrosante IN: Marba STM, Filho Mezzacappa F. Manual de Neonatologia. UNICAMP- Revinter, Rio de Janeiro, pg 77, 1998
6. Rayyis SF, Ambalavanan N, Wright L, Carlo WA. Randomized trial of “slow” versus “fast” feed advacements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. J Pediatr 134: 293, 1999
7. Pereira G. Enterocolite necrosante. IN: Margotto PR. Boletim Informativo Pediátrico. (BIP- Brasília), Nº 62, 1999.
8. Tammela O, Ojala R, Iivainen T et al. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. J Pediatr 134: 552, 1999.
9. Brown FAM, Mirochnick B, et al. Neonatal necrotizing entercolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. J Perinatol 22:535, 2002
10. Hoecker C, Nelle M, et al. Caffeine impairs cerebral and intestinal blood flow velocity in preterm infants. Pediatrics 109:784, 2002
11. Travadi N, Patole SK, et al. Pneumatosis coli: a benign form of necrotizing enterocolitis. Indian Pediatrics 40:349, 2003
12. Vieira MTC, Lopes JMA. Fatores associados à enterocolite necrosante. J Pediatr (Rio J) 79h15min, 2003
13. Guthrie SO, Gordon PV, et al. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. J Perinatol 23:278, 2003
14. Hunter CJ, Podd B et al. Evidence versus experience in neonatal practices in necrotizing enterocolitis, Journal of Perinatology 28: S9, 2008
15. Blakely ML, Gupta H et al. Surgical management of necrotizing enterocolitis and isolated intestinal perforation in premature neonates, Semin Perinatol: 32:126, 2008
16. Martin CR, Walker WA. Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol 32: 127, 2008
17. Thompson AM, Bizarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and treatment. Drugs 68 (9): 1227, 2008
18. Indrio F, Giuseppe G. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits and gastrointestinal motility in preterm newborns. J Pediatr 152:801,2008
19. Lin PW, Nasr TL. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. Semin Perinatol 32: 70, 2008
20. Roberts I, Murray NA. Neonatal trombocytopenia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 13: 256, 2008
21. Gordon PV, Swanson JR, et al. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell’s criteria? Journal of Perinatology 27: 661, 2007
22. Stout G, Lambert DK, et al. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study. Journal of Perinatol 28: 556, 2008
23. Hunter CJ, Choksi N, et al. Evidence vs experience in the surgical management of necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation. Journal of Perinatology 28: S14, 2008.
24. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. Neonatology 97:93, 2009. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br) em Distúrbios Gastrintestinais. Acesssado em 12/1/2011
25. Guillet R, Stoll B.J. et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics 117:e137, 2006. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br) em Distúrbios Gastrintestinais. Acesssado em 15/1/2011
26. Michael Cotton C, Taylor S 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; 123:58, 2009. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br) em Distúrbios Gastrintestinais. Acesssado em 18/1/2011
27. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. J Pediatr 159:392, 2011
28. Neuf J. Novidades em enterocolite necrosante: considerações clínicas e cirúrgicas. 7º Simpósio Internacional de Neonatologia do Rio de Janeiro, 24 a 26/6/2010. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br) em Distúrbios Gastrintestinais. Acessado em 20/1/2011
29. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. New Engl J Med 364:255, 2011. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br) em Distúrbios Gastrintestinais. Acessado em 20/1/2012
30. Kuppala VS, Menzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants J Pediatr 159; 720, 2011. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br) em Infecções bacterianas e fúngicas. Acessado em 20/1/2012
31. Terrin G, Passariello A, De Curtis M et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. Pediatrics 129; e40, 2012.
32. Neu J. Enterocolite necrosante-Como prevenir. XX Congresso Brasileiro de Perinatologia, Rio de Janeiro, 21-24/11/2010. Disponível em www.paulomargotto.com.br em Distúrbios gastrintestinais. Acessado em 12/1/2018
33. Gepahart SM, McGrath JM, Effken JA. Necrotizing enterocolitis risk - State of the Science. Advances in Neonatal Care 2012; 12:77, 2012
34. Corpeleijn W, Kouwenhoven SMP, Paap MC 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 102:276, 2012
35. Jasper V. Been, Sanne Lievense, Luc J. I. Zimmermann et al. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr 162:236, 2013
36. Ragouilliaux CJ, Keeney SE, Hawkins HK, Rowen JL. Maternal factors in extremely low birth weight infants who develop spontaneous intestinal perforation. Pediatrics 120:e1458, 2007
37. Yimaz Y, Kutamn HGK, Ulu HO et al. Preeclampsia is an independent risk factor for spontaneous intestinal perforation in very preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med 27:1248-51
38. Stone ML, Tatum PM, Weitkamp JH, Mukherjee AB. Abnormal heart rate characteristics before clinical diagnosis of necrotizing enterocolitis. J Perinatol 33:847,2013
39. Maitre NL, Marchall DD, Gosdtein RF et al. Necrotizing enterocolitis in infant with periventricular hemorrhagic infarction: associations and outcomes. Neonatology 99:97, 2011
40. Thomas R. Abrahamsson, Samuli Rautava, Aideen M. Moore, et al. The time for a confirmative necrotizing enterocolitis probiotics Prevention Trial in the Extremely Low Birth Weight Infant in North America Is Now! Journal of Pediatrics 2014; 165(2): 389-394
41. Castro PBM, Lapa HA, Gumieiro D, Cardoso SA, Antunes TS, Margotto PR. Caso Clínico: Perfuração intestinal espontânea idiopática em um recém-nascido pré-termo extremo, 2014. Disponível em www.paulomargotto.com.br. Acessado dia 14/1/2018
42. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. PLoS One 8:e83304
43. Urbaniak C, Cummins J, Brackstone M et al. Microbiota of human breast tissue. Appl Environ Microbiol 80:3007-14
44. Greenwood C, Morrow A, Lagomarcino AJ et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. J Pediatr. 165:23, 2014
45. Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA.The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. Clin Lab Med 34:771, 2014
46. Belik J. Leite materno e a regulação intestinal e pulmonar no recém-nascido. XXI Congresso Brasileiro de Perinatologia, 14 a 17 de novembro de 2012, Curitiba, Paraná. Disponível em www.paulomargoto.com.br. Acessado em 13/1/2018
47. BN Rattray, DM Kraus, LR Drinker et al. Antenatal magnesium sulfate and spontaneous intestinal perforation in infants less than 25 weeks gestation. J Perinatol 34:819, 2014
48. J Remon, R Kampanatkosol, RR Kaul e al. Acute drop in blood monocyte count differentiates NEC from other causes of feeding intolerance. J Perinatol. 34:549, 2014
49. Wahidi LS, Sherman J, Miller MM et al. Early persistent Blood eosinophilia in necrotizing enterocolitis is a predictor of late complications. Neonatology 108:137, 2015
50. Sharma R, Kraemer DF, Torrazza RM. Packed red blood cell transfusion is not associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants. J Perinatol 34:858, 2014
51. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. JAMA 315:889, 2016
52. Marin T, Josephson CD, Kosmetatos N et al. Feeding preterm infants during red blood cell transfusion is associated with a decline in postprandial mesenteric oxygenation. J Pediatr 165:464, 2014
53. Jain S, Mukhopadhyay K, Jain V, Kumar P. Slow versus Rapid enteral feed in preterm neonates with antenatal absent end diastolic flow. J Matern Fetal Neonatal Med 29:2828, 2016
54. Alison Leaf, Jon Dorling, Stephen Kempley et al. Early or Delayed enteral Feeding for Preterm Growth-Restricted Infants: A Randomized Trial. Pediatrics 129:1, 2012
55. Kempley S, Gupta N, Linsell L et al. Feeding infants below 29 weeks' gestation with abnormal antenatal Doppler: analysis from a randomised trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 99:F6, 2016
56. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med 364:255, 2011
57. Neu J. Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 201518:285,2015
58. Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current research on the epidemiology, pathogenesis and management of necrotizing enterocolitis. Neonatology 111:383, 2017
59. Luo L, Dong W, Zhang L et al. Correlative factors of the deterioration of necrotizing enterocolitis in small for gestational age newborns. Sci Rep 8:13, 2018
60. Stafford IA, Rodrigue E, Berra A et al. The strong correlation between neonatal early-onset Group B Streptococcal disease and necrotizing enterocolitis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 223:93, 2018
61. Neu J.[Fatores que modificam o microbioma nos períodos perinatal e neonatal (Factors that Modify the Microbiome in Perinatal and Neonatal Periods)](http://paulomargotto.com.br/fatores-ue-modificam-o-microbioma-nos-periodos-perinatal-e-neonatal-factors-that-modify-the-microbiome-in-perinatal-and-neonatal-periods/). 11º primeiro Simpósio Internacional de Neonatologia do Rio de Janeiro, 20 a 23-6-2018. Disponível em www.palomargoto.com.br. Acesso em 2/7/2018
62. Neu J.[Enterocolite necrosante: uma atualização (Necrotizing Enterocolitis: An Update)](http://paulomargotto.com.br/enterocolite-necrosante-uma-atualizacao-necrotizing-enterocolitis-an-update/). 11º primeiro Simpósio Internacional de Neonatologia do Rio de Janeiro, 20 a 23-6-2018. Disponível em www.palomargoto.com.br. Acesso em 2/7/2018
63. Costeloe K, Bowler U, Brocklehurst P et al. [A randomised controlled trial of the probiotic Bifidobacterium breve BBG-001 in preterm babies to prevent sepsis, necrotising enterocolitis and death: the Probiotics in Preterm infantS (PiPS) trial.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594381) Health Technol Assess 20:1, 2016
64. Escribano E, Zozaya C, Madero R et al [Increased incidence of necrotizing enterocolitis associated with routine administration of Infloran™ in extremely preterm infants.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29888655) Benef Microbes 11:1, 2018
65. Jasani B, Rao S, Patole S. [Withholding Feeds and Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Systematic Review.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28916576)Adv Nutr8:764, 2017
66. Hay S, Zupancic JA, Flannery DD, Kirpalani H, Dukhovny D. [believe in](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866662) [transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866662) Semin Perinatol 41:80, 2017
67. Kane AF, Bhatia AD, Denning PW et al. [Routine Supplementation of Lactobacillus rhamnosus GG and Risk of](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29402455) [Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29402455) J Pediatr 195:73, 2018
68. Hilditch C, Keir A. [Do feeding practices during transfusion influence the risk of developing necrotizing enterocolitis in preterm infants?](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29756373) J Paediatr Child Health. 54:582, 2018
69. Saroha V, Josephson CD, Patel RM.[Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis: New Considerations Regarding the Influence of Red Blood Cell Transfusions and Anemia.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30771812) Clin Perinatol 46:101, 2019
70. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC et al. [A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress?](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866661) Semin Perinatol 41:7, 2017