



# ENTEROCOLITE NECROSANTE: A LÓGICA DA PREVENÇÃO

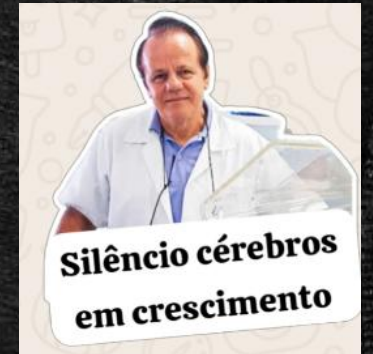


Paulo R. Margotto

Unidade de Neonatologia do Hospital Materno Infantil de Brasília

UTI Neonatal do Hospital Santa Lucia Sul

Brasilia, 25 de maio de 2025



Gravação dessa Apresentação no Instituto de Pesquisa Neonatal Paulo Roberto Margotto  
(<https://ipnpr.com.br>)

[https://drive.google.com/file/d/1gTvwAgp7qmcANPe4wbRCXU2RwG60I\\_Tc/view?usp=sharing](https://drive.google.com/file/d/1gTvwAgp7qmcANPe4wbRCXU2RwG60I_Tc/view?usp=sharing)

<https://ipnpr.com.br>



# Enterocolite necrosante: a lógica da prevenção

## DEFINIÇÕES

- Enterocolite necrosante (ECN) x Perfuração intestinal espontânea (PIE)

(Recém-nascido pré-termo)

- **FATORES ENVOLVIDOS**
- **A LÓGICA DA PREVENÇÃO**

# Enterocolite necrosante: a lógica da prevenção

(Recém-nascido pré-termo)

Enterocolite necrosante (ECN) x Perfuração intestinal espontânea (PIE)

## PERFURAÇÃO INTESTINAL ESPONTÂNEA



(necrose e perfuração focal de um pequeno segmento de intestino delgado [mais comum])

- **GERALMENTE: íleo terminal** (devido à vascularização específica) e, secundariamente, o **cólon transverso e o cólon descendente**.
- **intestino de aspecto normal**, sem características macro ou microscópicas de enterocolite necrosante.
- RN em melhores condições
- **Idade: primeiros dias de vida**
- Clínica: distensão abdominal (comum e precoce)

# Enterocolite necrosante: a lógica da prevenção

## Perfuração intestinal espontânea

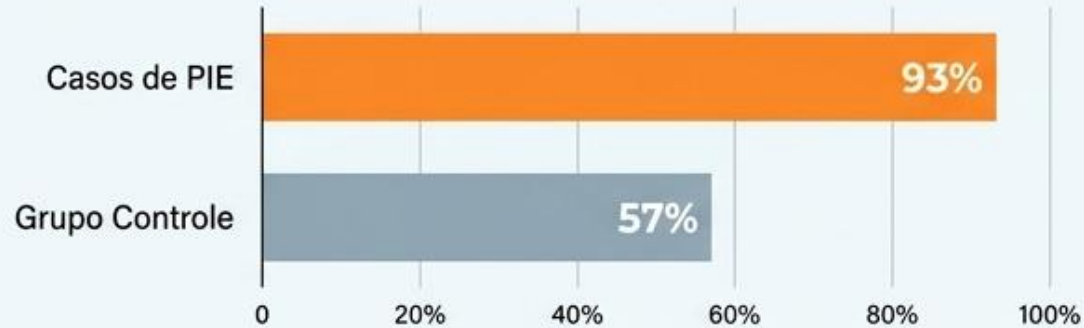
### ▪ Etiologia

- ✓ Episódios de hipoxia e isquemia (hipoperfusão intestinal transitória, ulceração de mucosa e submucosa, necrose transmural e perfuração);
- ✓ Indometacina; ibuprofeno oral
- ✓ Uso de dexametasona precoce no tratamento da displasia broncopulmonar (aumenta o risco em 12,3 vezes mais(Gordon et al, 1999)
- ✓ **Pré-eclâmpsia:risco de 13,5 (1,82-65,1) (Yilmaz et al, 2013)** 
- ✓ Corioamnionite subclínica/*Candida*; 
- ✓ *Staphylococcus* coagulase-negativo

# A Evidência Placentária e Infecciosa (RN < 1000g)

## Ragouilliaux / Whyte Data

Impacto da Exposição a Antibióticos Maternos



Uso pré-natal de antibiótico é massivamente predominante nos casos de PIE (p=0.018).

Whyte (1982): 18 casos de Corioamnionite por *Candida* (alta proporção de mães tratadas com antibiótico)

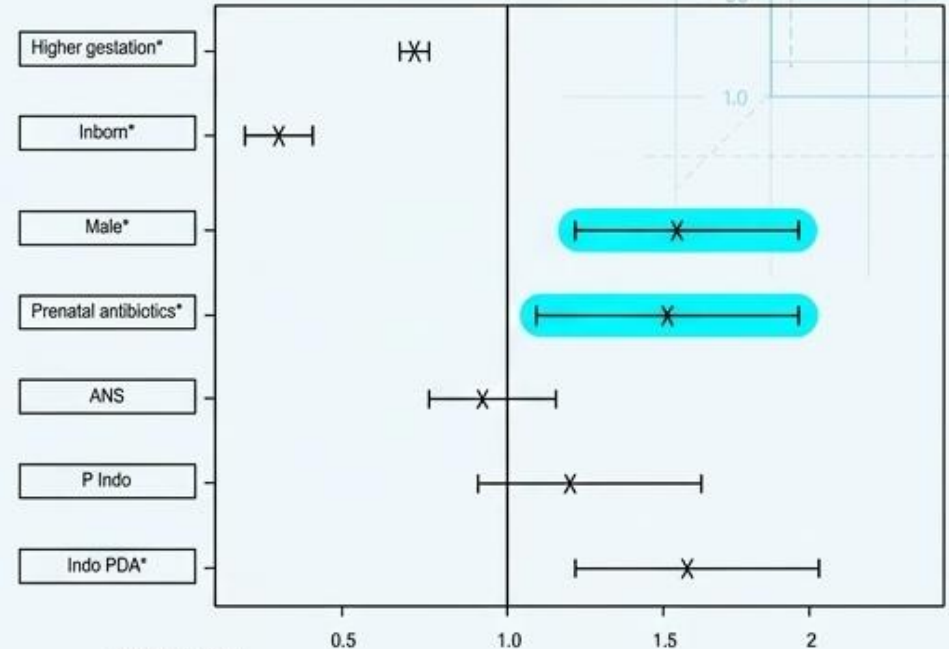
Placental findings	PIE	Controles	
Fetal poseilitis	PIE: 17(40%)	Controles: 15(12%)	
Fetal nracenuid/iynatths	PIE: 11(40%)	Controles: 12(12%)	
Fetal inflammatory response	PIE: 15(40%)	Controles: 33(12%)	<b>P = .04</b>
Fetal inflammatory response <sup>c</sup>	PIE: 15(40%)	Controles: 19(12%)	

<sup>c</sup> Fetal inflammatory response was defined as acute vasculitis of fetal surface vessels or umbilical perivasculitis (funisitis).

**Patogênese:** lesão da mucosa intestinal pela aumento da produção de Interleucina 1-β pela corioamnionite → translocação de *Candida* e *Staphylococcus* para circulação sistêmica (Ragouilliaux CJ, 2007)

## Wadhawan Data

Fatores de Risco por Regressão Logística



\* p value < 0.05

**Figure 1.** Logistic regression analysis: Adjusted odds ratio for SIP versus no SIP Early onset sepsis (p=0.05), postnatal steroids (p=0.05) and center were also included in the logistic regression model.

Análise de regressão confirma que o **Sexo Masculino** e o **uso de Antibióticos** no pré-natal estão **independentemente e fortemente** associados ao risco de Perfuração Intestinal Espontânea.

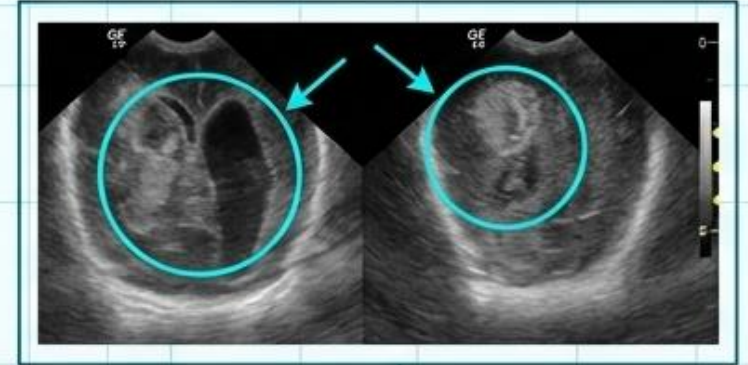
Wadhawan et al, 2013

- As perfurações intestinais espontâneas, muitas vezes, tem sido classificadas como ECN.
- A fisiopatogenia é diferente.
- A perfuração intestinal espontânea geralmente ocorre nos primeiros dias após o nascimento e não está associada com alimentação enteral.
- É uma doença grave que provoca necrose da mucosa do intestino delgado ou do colo.
- Doença de RN de baixo peso e prematuro
- É consequência direta da isquemia intestinal, a qual decorre de uma redução no fluxo sanguíneo mesentérico



# Linha do Tempo da PIE: A Tempestade Perfeita

## CASO CLINICO



**Dia 0**  
(Nascimento)

IG: 27s+5d | Peso: 1000g.  
Tempo de bolsa rota: 11h.  
Leucocitose materna presente.  
(Diagnóstico subjacente:  
Corioamnionite).

**50 Horas**

Raio-X revela  
pneumoperitônio agudo e  
infiltrado pulmonar bilateral.

**97 Horas**  
(Dia 4)

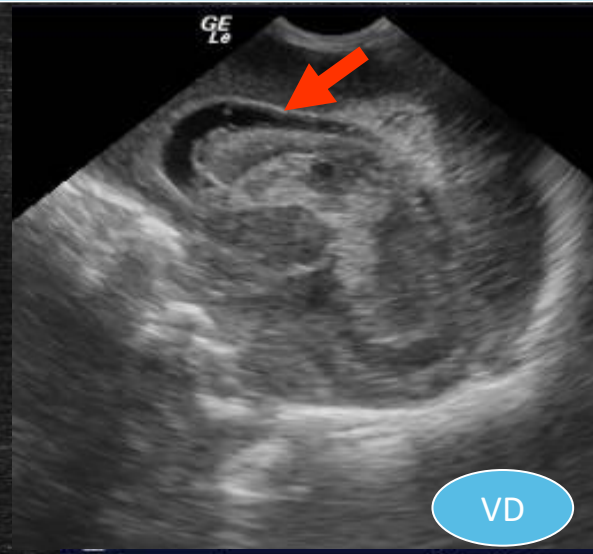
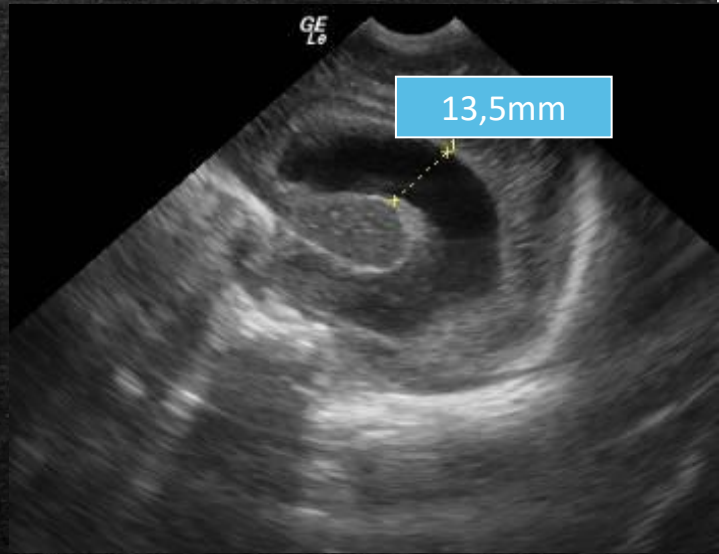
Laparotomia exploradora.  
Achado: Perfuração focal  
isolada em íleo distal (10cm da  
válvula). Edema e  
vasocongestão severa, mas  
sem sinais de ECN clássica.  
Realizada enterectomia de  
2cm.

**Dia 9**

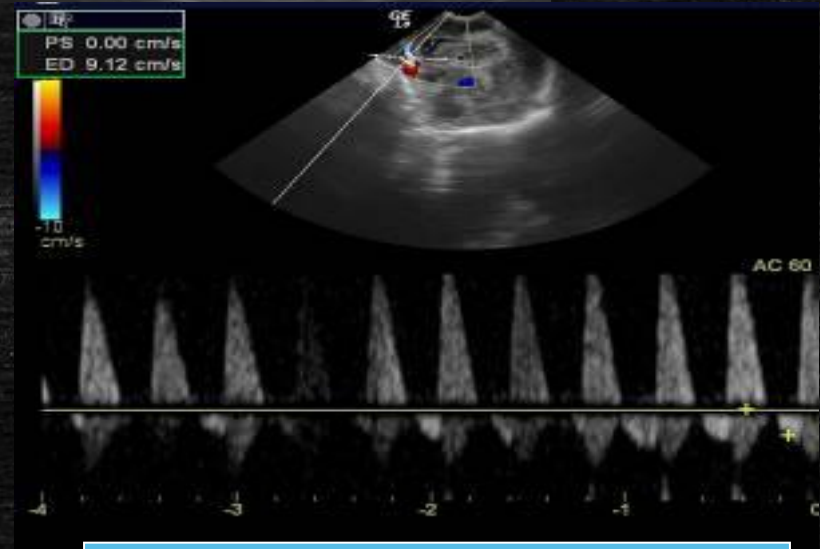
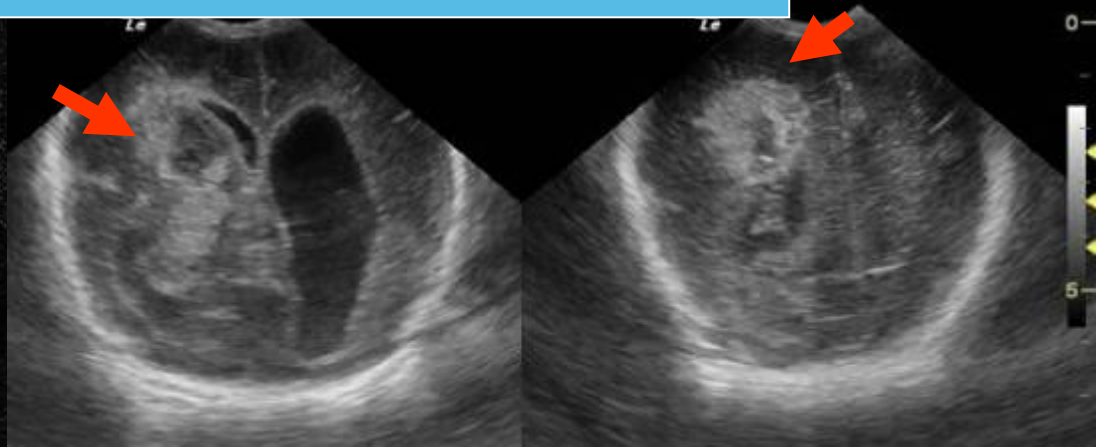
Complicação isquêmica  
sistêmica.  
Ecografia cerebral mostra  
Infarto Hemorrágico  
parieto-occipital direito  
(Hemorragia Grau IV).

# Ecografia cerebral

Hemorragia intraventricular Grau III



Infarto hemorrágico periventricular a direita



Escape diastólico-PCA

# Diagnóstico Diferencial Rigoroso: ECN do Prematuro vs. PIE

Parâmetro	ECN do Prematuro	PIE (Perfuração Intestinal Espontânea)
Início Frequente	<b>Varia com IG</b> (1ª a 3ª semana).	Precoce: 7-10 dias (peso <1000g, ~25 semanas).
Mucosa	<b>Necrótica, inflamada.</b>	Robusta, submucosa fina, necrose asséptica muscular focal.
Pneumatose	<b>Presente</b> (Estágio II+).	<b>Ausente</b> (Achado chave).
Localização	Todo o trato.	Íleo terminal preferencialmente.
Gatilhos/Medicamentos	Disbiose, Dieta desequilibrada.	<b>Indometacina + Esteróide pós-natal,</b> Sulfato de Magnésio <b>?</b>



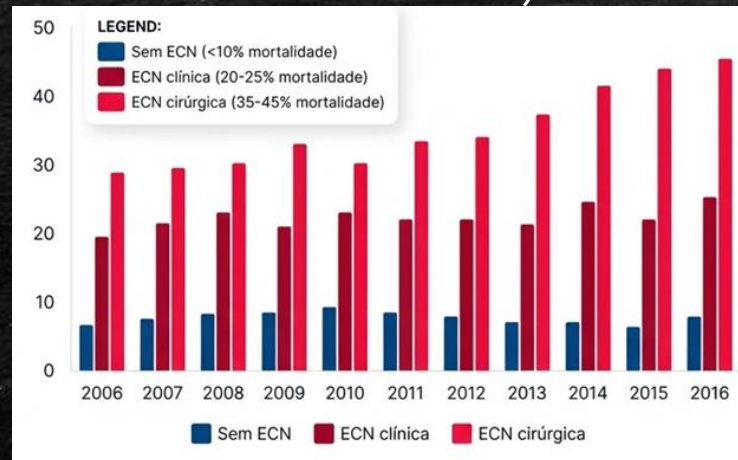
**O Perigo Oculto:** 11,2% dos pacientes tratados para PIE desenvolvem ECN subsequentemente. **Necessário protocolo de vigilância!**

# Enterocolite necrosante

## Uma Tragédia Neonatal! Patologia devastadora!

Patologia multifatorial: determinada fundamentalmente por **isquemia intestinal, lesão da mucosa, edema, ulceração e passagem de ar ou bactérias pela parede da víscera**

- **Riscos:** peritonite, pneumoperitônio e choque
- **Doença dos sobreviventes:** ocorre nos pacientes que sobrevivem a várias intercorrências
- **Incidência Atual:** ~5–6% (queda de ~10% nos anos 2000) e **Mortalidade** de 10–50%, especialmente alta na forma cirúrgica (~35–45%)



### Morbidades Associadas

- **Retinopatia (ROP):** Risco elevado (OR=2,5) por cascatas inflamatórias.
- **Síndrome do Intestino Curto:** ECN é a maior causa na pediatria (Custo: ~US\$ 1 bilhão/ano nos EUA).



É a emergência cirúrgica mais comum na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).

Sobreviventes apresentam sequelas neurodesenvolvimentais graves, reinternações e cirurgias pós-alta - **Idade de ocorrência:** 3ª semana (<32 semanas)

- Custos (nos EUA): 500 milhões a 1 bilhão de dólares/ano

## Desconstruindo Mitos: O Fim dos Critérios de Bell

Martim Bell: fim dos anos 70

Desenvolvidos nos anos 70, os Critérios de Bell sofreram modificações, mas hoje são considerados nebulosos e frequentemente induzem ao erro clínico e ao excesso de diagnósticos falsos.

### Estágio 1: Totalmente Inespecífico

**OBSOLETO**

Baseia-se em apneia e intolerância alimentar, que são sintomas universais e normais em prematuros < 750g. O termo não deve jamais ser usado como diagnóstico isolado de ECN.

### Estágio 2: Critérios Nebulosos

**OBSOLETO**

Baseado em critérios radiológicos altamente subjetivos, inconsistentes e difíceis de reproduzir de forma confiável.

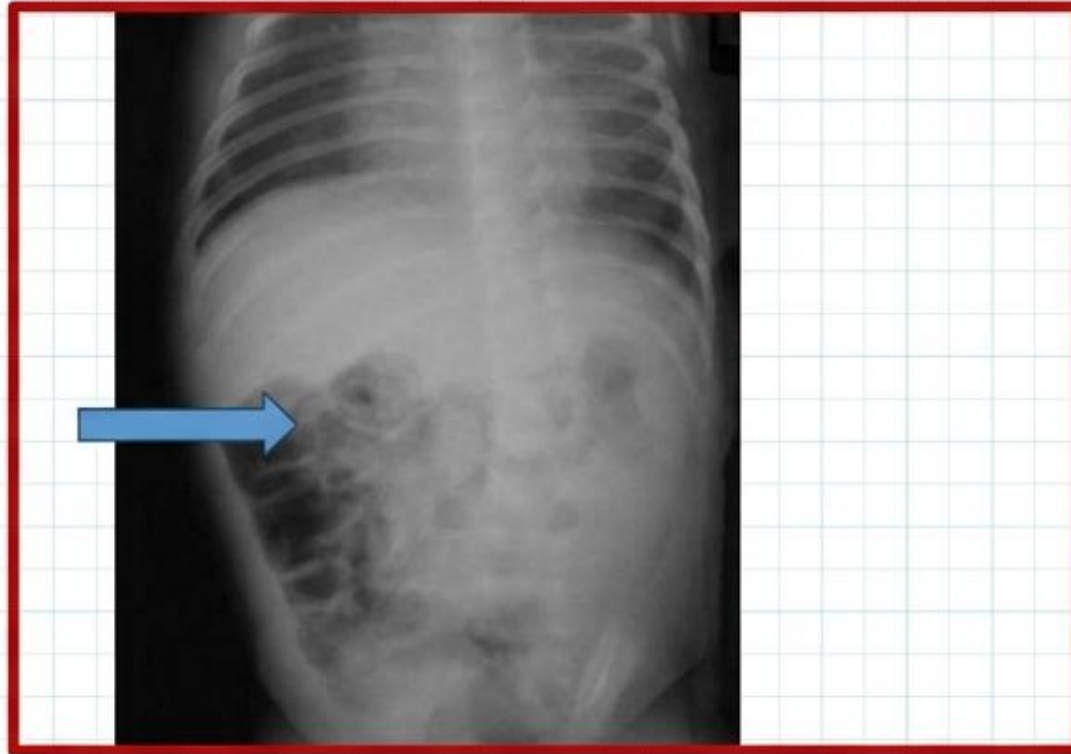
### Estágio 3: Falsa Causalidade

**OBSOLETO**

Considera ar livre intraperitoneal como diagnóstico final. Embora seja indicação cirúrgica imediata, o ar livre pode significar apenas Perfuração Intestinal Espontânea (PIE) focal, e não a necrose isquêmica global da ECN.



# Armadilhas Radiológicas: Cuidado com a 'Cocotose'



- É extremamente comum que áreas de fezes no intestino, quando misturadas com ar, sejam erroneamente diagnosticadas por radiologistas como pneumatose intestinal (o sinal clássico de ECN).
- **Consequência do Erro:** O recém-nascido é desnecessariamente submetido a jejum, Nutrição Parenteral Total (NPT) prolongada e longos ciclos de antibióticos potentes.

**“Se você vir um aspecto radiológico desse tipo e o bebê estiver BEM clinicamente, **NÃO É ECN!** É apenas **'cocotose'**.”**

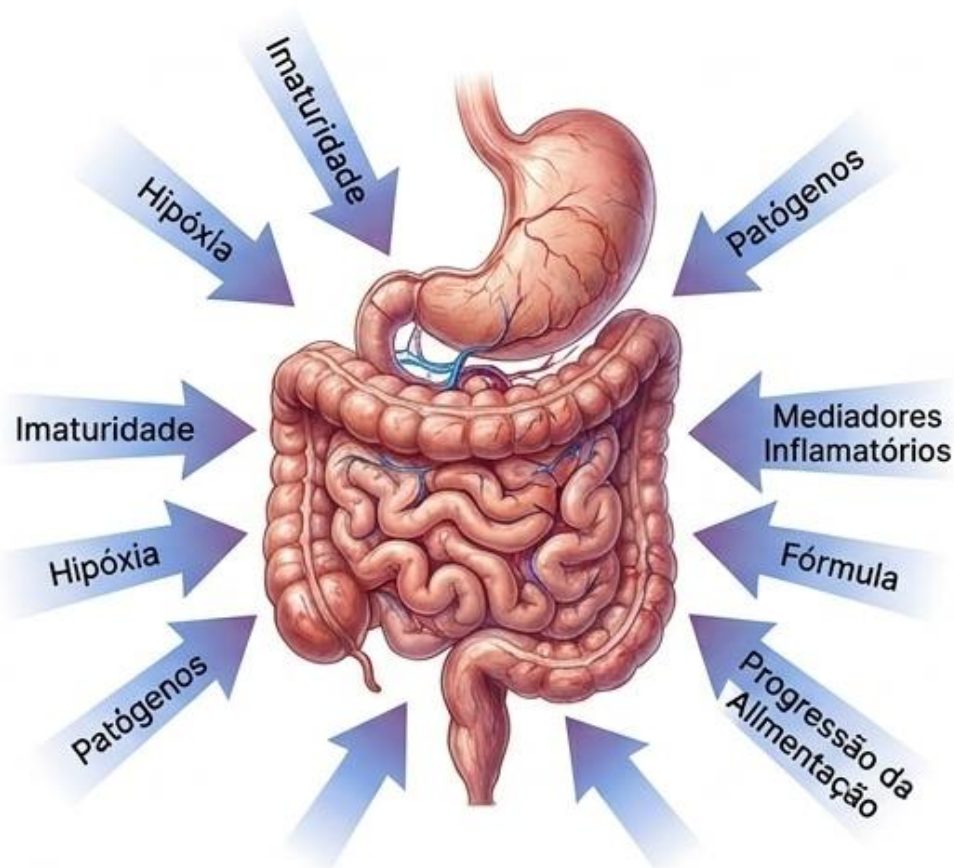
# Causas de Enterocolite Necrosante na Unidade Neonatal

# O "Teorema de Soll" e a Armadilha da Causalidade Única



## A Patogênese Multifatorial

A ECN não é causada por um único erro clínico. É a convergência de isquemia intestinal, flora bacteriana bacteriana anormal e ativação de cascata pró-inflamatória em uma mucosa imatura.



**O Teorema de Soll:**  
O número de setas em um slide de patogênese é inversamente proporcional à nossa compreensão real do processo.

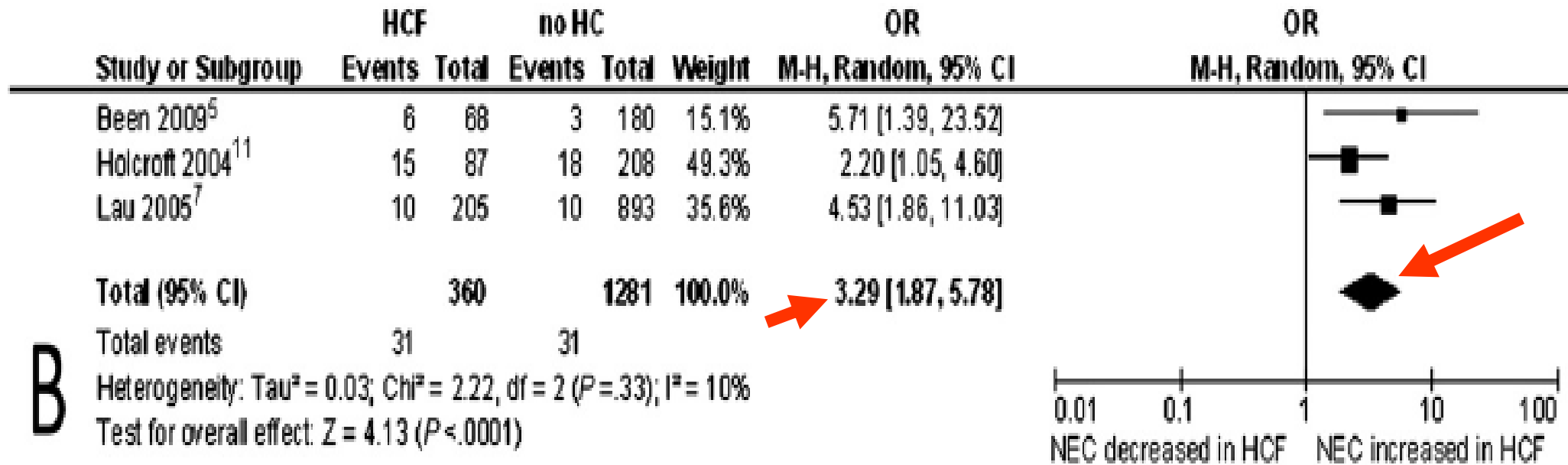
**Takeaway:** Para prevenir a ECN, a UTI Neonatal precisa abandonar a busca por uma "bala de prata" e intervir simultaneamente em múltiplas frentes do sistema.

# FATOR PRÉ-NATAL: CORIOAMNIONITE

Been JV et al (fevereiro de 2013): revisão sistemática com metanálise de 33 estudos



Corioamnionite fetal x não corioamnionite

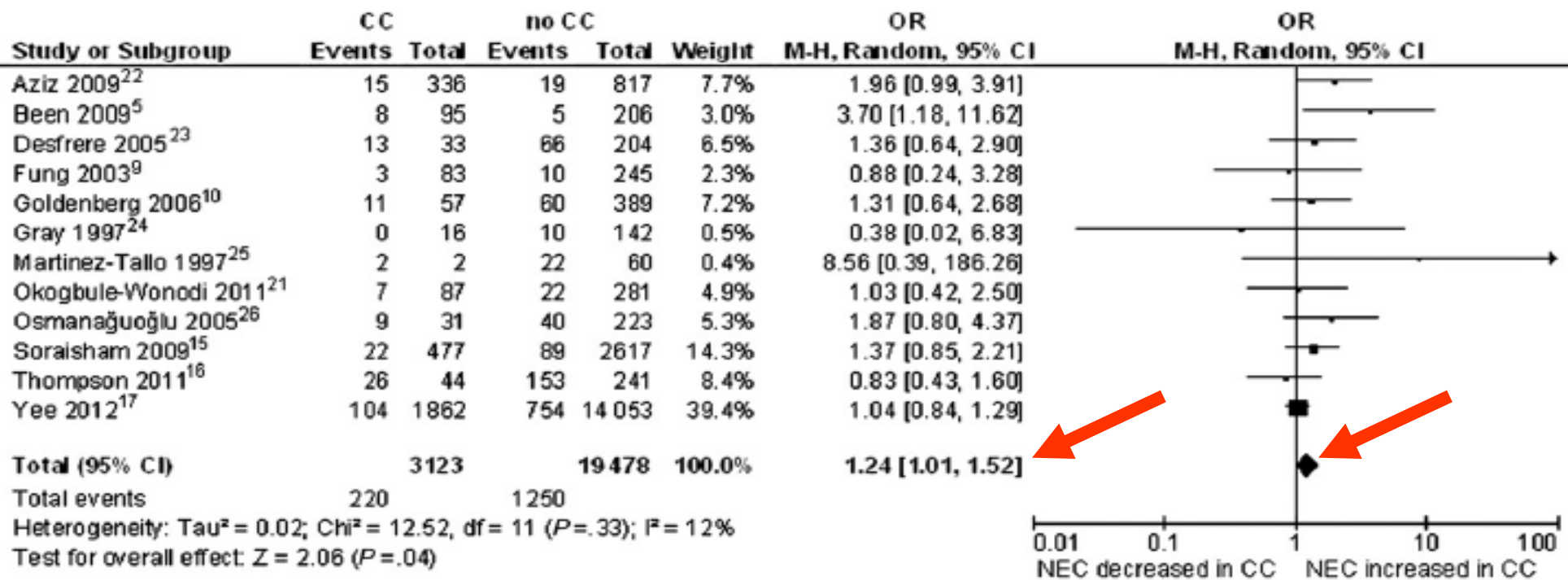
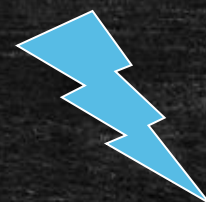


B

(observem o  $I^2$  (bem abaixo de 50%): estudos mais homogêneos)

## Corioamnionite e Enterocolite Necrosante

### Forest plots para a associações entre Corioamnionite Clínica (CC) e Enterocolite necrosante (NEC)



### Corioamnionite - O Gatilho Intrauterino

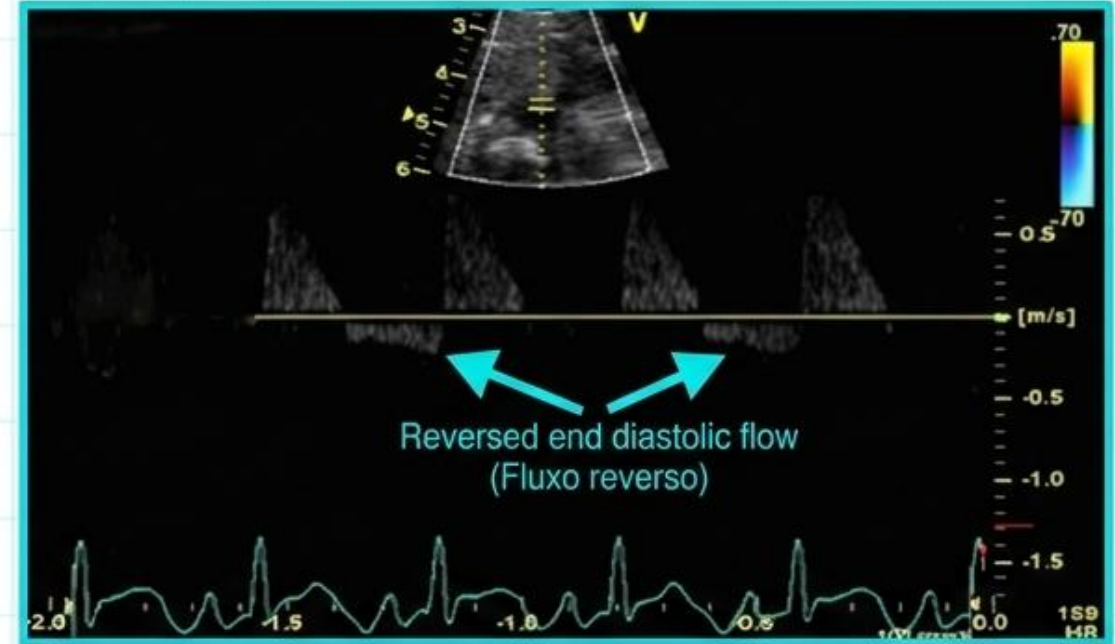
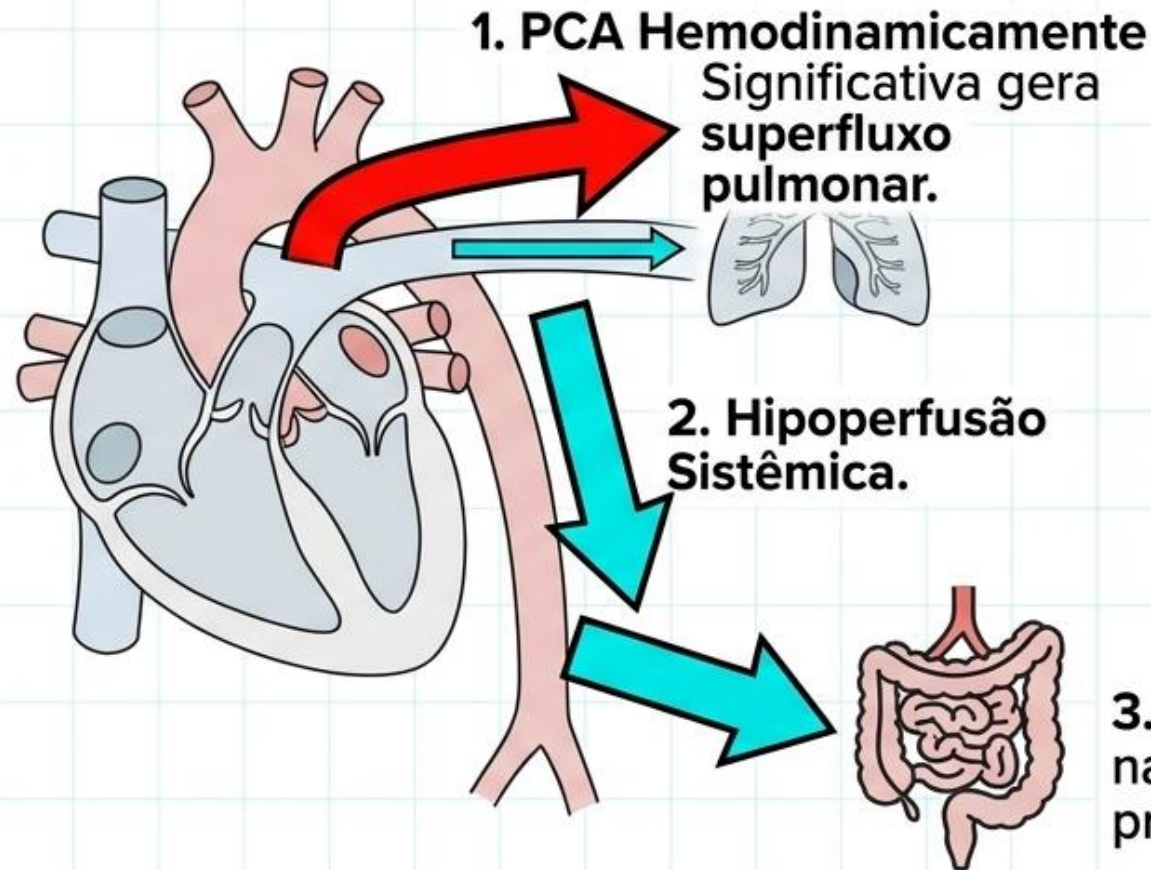


Fatores no cordão umbilical (infiltração de PMN, IL-6 e IL-8 aumentadas, *U. urealyticum*, *U. urealyticum*) predispoem a um intestino inflamado desde o nascimento.

Aumento intestinal de neutrófilos e IL-6 mostram **estado pró-inflamatório do intestino nos pré-termos expostos a corioamnionite**

Presença de microorganismos no intestino (reflexo do líquido amniótico quando a corioamnionite está presente) + Disfunção de barreira: pode aumentar susceptibilidade do intestino a processos secundários como **sepse e choque**, com aumento da incidência de **ECN**.

# Via Hemodinâmica: O Papel da PCA



**Nota Clínica:** Em RN < 28 semanas com Persistência do Canal Arterial (PCA)  $\geq 1,5$ mm, o fenômeno de roubo diastólico gera isquemia crônica, com tendência comprovada a maior incidência de ECN

# O PARADOXO DA TRANSFUSÃO E O EIXO ANEMIA-ISQUEMIA

A transfusão causa a ECN (TANEC) ou a anemia severa foi o gatilho inicial?



## INSIGHT CLÍNICO

A anemia grave per si é um fator de risco independente, inflamando o intestino. No entanto, a dieta durante a transfusão gera um conflito agudo de oxigenação.



Ravi Patel, 2023

Marin T (2014): 17 RN transfundidos (IG < 33 semanas ao nascer)

9 alimentados x 8 não alimentados

Avaliação da oxigenação tecidual mesentérica (rSO<sub>2</sub>): 48 h após

Durante a transfusão de ambos os grupos: sem diferença na rSO<sub>2</sub>

No entanto, 15 h após a transfusão: oxigenação mesentérica pós-prandial significativamente nos alimentados durante a transfusão

Dieta durante a transfusão sanguínea pode aumentar o risco de isquemia mesentérica e o desenvolvimento de ECN relacionado à transfusão

# O PARADOXO DA TRANSFUSÃO E O EIXO ANEMIA-ISQUEMIA

A transfusão causa a ECN (TANEC) ou a anemia severa foi o gatilho inicial?



Um grande estudo controlado randomizado com retenções de alimentos entéricos (*Withholding Enteral Feeds Around Transfusion - WHEAT*) está atualmente em curso e esperamos que forneça 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.**

# Infarto hemorrágico periventricular (IHPV) e enterocolite necrosante



Maitre NL, 2012 (estudo multicêntrico): 112 casos de IHPV → 35 (31%) → ECN (MÉDIA: 16,6d)

- Uso de indometacina: risco de 2,8 (1,1-7,2)

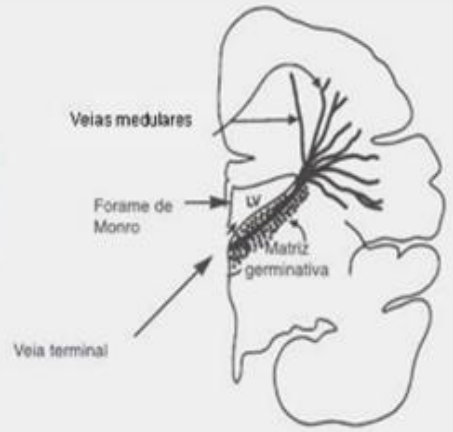
- Prematuros → grandes hemorragias ou áreas de isquemia → ativam cascatas de citocinas → radicais livres → ativam os receptores *Toll-like* → enfraquece o sistema imune imaturo e a barreira mucosa intestinal → ENC

## Infarto Hemorrágico Periventricular



Aumenta o risco de ECN em **2.8x** (especialmente se exposto a indometacina).

O IHPV (Grau IV) inicia uma cascata global de citocinas (radicais livres → receptores *Toll-like* → quebra da barreira mucosa).



IHPV: necrose hemorrágica da substância branca periventricular

## Uma questão crítica para os pesquisadores do NEC: Podemos criar uma definição consensual de NEC que facilite o progresso da pesquisa?

[A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress?](#) Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. *Semin Perinatol.* 2017 Feb;41(1):7-14. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.013. Epub 2016 Nov 17. Review. PMID: 27866661. [Similar articles](#)

### Inclusão de 14 subconjuntos de enterocolite necrosante

- 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  $\mu$ /L, redução dos sintomas dentro de 48 horas após mudar para uma fórmula elementar.
- (3) **NEC associada a um patógeno bacteriano conhecido (BPNEC)** - NEC 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)** —NEC 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)** —NEC dentro de 72 horas após hipóxia grave / evento isquêmico.
- (6) **NEC associado a *status* negativo recente de cultura (ROSNEC)**—NEC 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)** —NEC onde dois ou mais irmãos na mesma família genética adquiriram NEC.
- (9) **NEC após SIP** [Perfuração Intestinal Espontânea) (SIPNEC) - aquisição da NEC 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) - NEC com um polimorfismo conhecido ou condição genética que predispõe a criança a NEC (não incluem anomalias congênitas complexas).**
- (13) **NEC associada a anomalia congênita (CANNEC) – NEC com uma anomalia complexa que não seja cardiopatia ou gastrosquise.**
- (14) **NEC associada a um produto comercial (\$ NEC) – NEC onde uma fórmula ou outro agente comercial ingerido é associado a uma apresentação única ou maior do que a incidência normal.**

Acrescento mais uma: **Enterocolite hipóxico-isquêmica do RN de extremo baixo peso extremo (<1000g):**

[\(Hypoxic-ischemic enterocolitis in extremely low birth weight infants: diagnostic insights from a pilot study.](#) Ferrari TC, Saia RS, Ferreira CHF, Barszcz K, Gonçalves-Ferri WA. Eur J Pediatr. 2026 Apr 14;185(5):261). **Artigo Gratis!**

# Enterocolite Necrosante Induzida por Proteína Alimentar (EIPA)



[Food Protein-Induced Enterocolitis Instead of Necrotizing Enterocolitis? A Neonatal Intensive Care Unit Case Series.](#)

Lenfestey MW, de la Cruz D, *Neu J.J Pediatr.* 2018 May 23. pii: S0022-3476(18)30602-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.04.048. [Epub ahead of print] PMID: 29803301. [Similar articles](#)

- Doença subdiagnosticada na UTI Neonatal- Pode imitar e Enterocolite necrosante
- resulta em **hipersensibilidade a antígenos alimentares** (leite de vaca e proteínas da soja:gatilhos mais importantes)
- no **primeiro mês de vida**, apresentam vômitos, diarreia, hematoquezia, ou letargia cerca de 1-4 semanas após a exposição ao antígeno desencadeante.
- **Padrão ouro no diagnóstico: teste de provocação oral**
- **Alterações comuns:** leucocitose (eosinofilia), trombocitose, sangue oculto nas fezes, anemia, hipoalbuminemia e pneumatoose intestinal; PCR normal; 80% com monocitose
- **Época:** 35-41 semanas (ECN: 32 semanas)

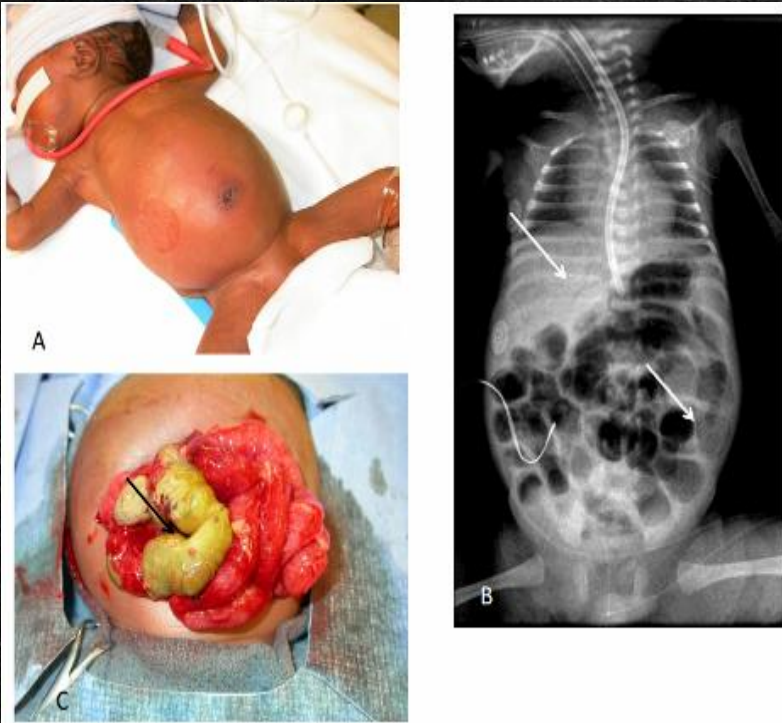
**Resolução dos sintomas com modificação de dieta para uma fórmula extensamente hidrolisada ou fórmula de aminoácidos livre**

# ENTEROCOLITE CLÁSSICA

A forma clássica da ECN e aquela associada à disbiose e  
à inflamação intestinal exagerada

# Existe uma definição clara de Enterocolite necrosante?

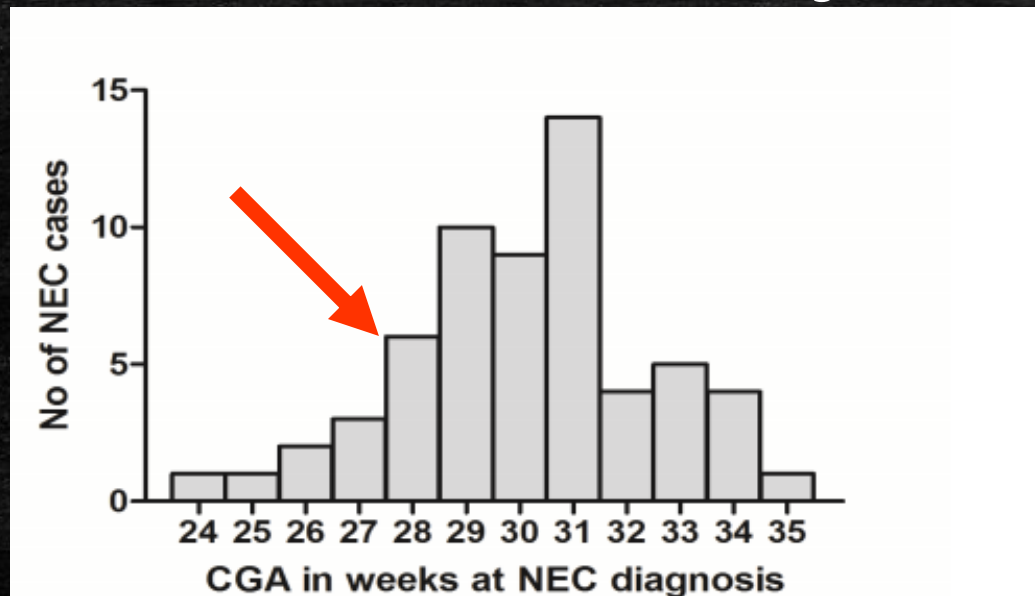
**• A FORMA CLÁSSICA DA ECN É AQUELA ASSOCIADA A DISBIOSE E A INFLAMAÇÃO INTESTINAL EXAGERADA**



▪Esse bebê apresenta distensão abdominal, RX mostra pneumatose intestinal e gás na veia porta; continuou deteriorando apesar de não ter apresentado pneumoperitônio. Foi para a cirurgia e foi encontrado esta área necrótica. Felizmente este bebê respondeu bem. No entanto a maioria não respondem tão bem e podem apresentar intestino curto (o tratamento é muito caro, custando 1,5 milhões de dólares nos 1 aos 5 anos de vida)

# O QUE CAUSA A CLÁSSICA ENTEROCOLITE NECROSANTE

- Nos primórdios da Neonatologia acreditava-se que a alimentação era a causa da ECN
- Qual é a idade gestacional média no desenvolvimento da ECN nos nossos bebês?
- Pammi M et al, em 2017 demonstraram que a **idade gestacional pós-menstrual média para o desenvolvimento da ECN** foi entre **28-32 semanas**. Por que ocorre neste momento? Não sabemos, mas temos alguma ideia



[Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis.](#) Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB et al. Microbiome. 2017 Mar 9;5(1):31

Neu J, 2018. Pammi et al, 2017

# O QUE CAUSA A CLÁSSICA ENTEROCØLITE NECROSANTE

- As **alterações microvasculares** que ocorrem nesta época podem determinar a ocorrência da ECN numa determinada idade gestacional. Há estudos analisando o VGF intestinal

(E o mesmo que acontece no olho: é raro ROP antes de 30 semanas de idade gestacional!)

- **Padrões do desenvolvimento dos receptores TOLL-LIKE (TRL)**: no final do segundo trimestre da gravidez existe uma densidade maior de receptores TRL que parece diminuir mais adiante
- Há **alterações da microbiota neste período**
  - Analisando fezes de 900 RN em 3 UTI Neonatais diferentes ao longo de 5 anos, evidenciamos que os bebês que desenvolveram ECN apresentam um **crescimento grande de proteobactérias**

Assim analisando estes fatores cria-se uma tempestade perfeita para o desenvolvimento da ECN

# O QUE CAUSA A CLÁSSICA ENTEROCLITE NECROSANTE

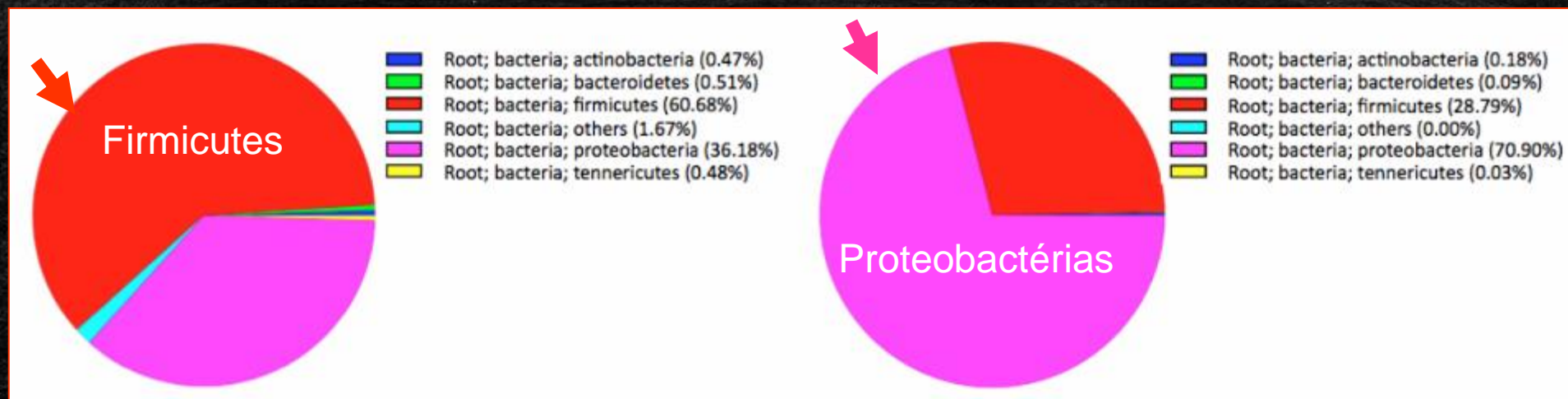
- Analisando fezes de 900 RN em 3 UTI Neonatais diferentes ao longo de 5 anos, evidenciou-se que os bebês que desenvolveram ECN apresentam um **crescimento grande de proteobactérias**

[Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis.](#)

Mai V, Young CM, Ukhanova M et al. PLoS One. 2011;6(6):e20647. [Artigo Integral!](#)

Uma semana antes do diagnóstico

<72 horas antes do diagnóstico



# O que se sabe sobre estas bactérias que podem causar Enterocolite necrosante

## Proteobactérias

- aumentam antes das exarcebações do intestino inflamatório, tem elevado teor de lipopolissacarídeos na parede celular (LPS);
- são fortes estimuladoras de TLR<sub>4</sub>;
- *E.coli*, *Klebsiella* e *Pseudomonas* são representantes

## Firmicutes

- os lactobacilos são uma classe comum dos Firmicutes;
- tem alto teor de lipoteicóico na parede celular, mas baixos teores de LPS;
- tem excelente capacidade de produção de energia;
- **produz butirato** em grandes quantidades : um importante combustível para os colonócitos e importante para manutenção das oclusões de junções: se estas se romperem há a translocação bacteriana com produção de sepsé tardia!

- O que ocorre na UTI Neonatal que poderia levar ao desenvolvimento de Enterocolite necrosante

# O PARADOXO IATROGÊNICO: INIMIGOS OCULTOS NA UTIN

Procuramos os inimigos na UTI Neonatal e somos nós mesmos os inimigos.  
Intervenções de rotina destroem a homeostase do prematuro.

## ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA PROLONGADA

**Ação:** Destrói diversidade microbiana (reduz *Bifidobacterium*, favorece Proteobacteria).

**Impacto:** Aumenta em **2x** o risco de ECN/morte e quase **3x** o risco de sepse tardia isolada.



## USO DE BLOQUEADORES H2

**Ação:** Alteram o pH gástrico, eliminando a barreira ácida contra patógenos.

**Impacto:** Aumentam o risco de ECN em até **6,6 vezes**.

## ATRASO NA NUTRIÇÃO ENTERAL

**Ação:** O intestino em jejum sofre atrofia e aumenta a permeabilidade.

**Impacto:** Falha na proliferação de comensais. Translocação bacteriana.  
"É a nutrição enteral que faz o intestino crescer".



**Fototerapia  
Prolongada**

**Risco se  
> 120h ou  
> 4 ciclos.**

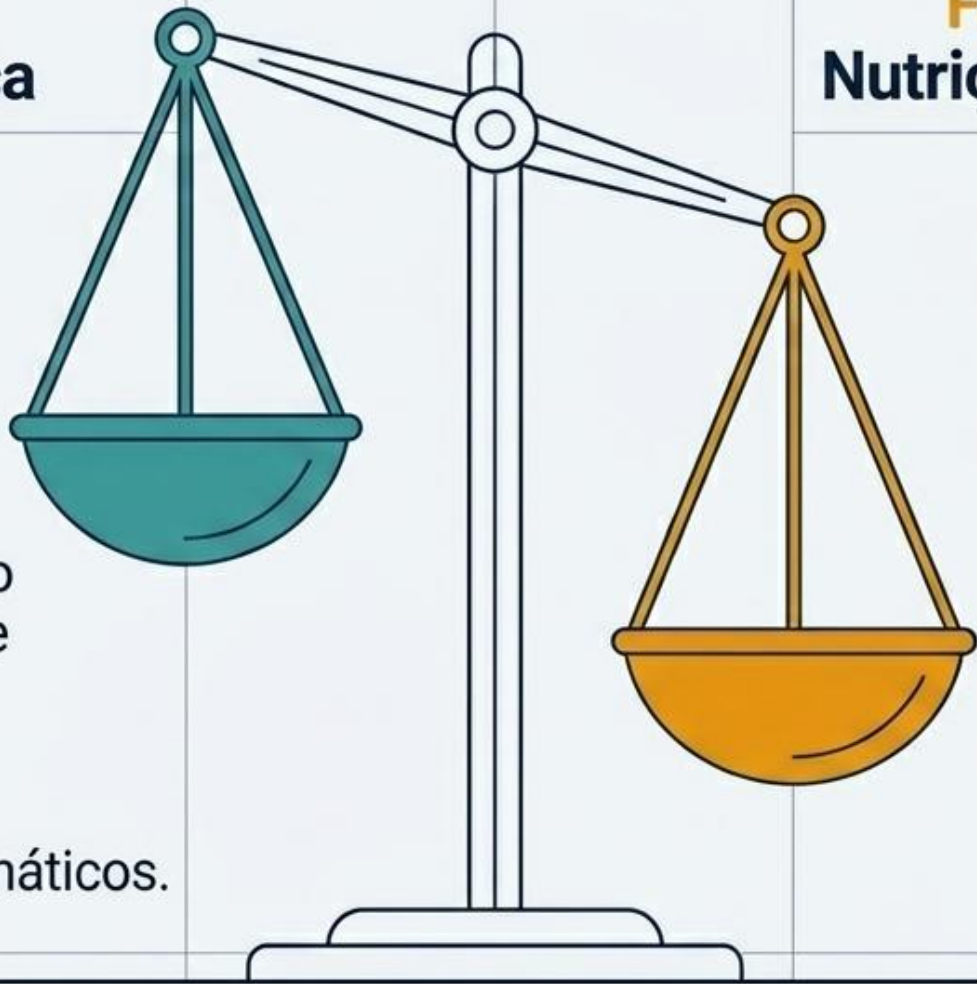
Mecanismo: Suspeita de alteração na flora probiótica e aumento de citocinas pró-inflamatórias.



# Quebrando o Mito do Jejum

## Efeito Protetor: Leite Materno e Dieta Trófica

- Leite cru materno =  $10^{5-6}$  bactérias benéficas/ml (pasteurização as destrói).
- A dieta enteral precoce NÃO aumenta o risco. Pacientes com alimentação enteral tiveram taxa nula de mortalidade.
- Faz o intestino crescer e amadurecer sistemas enzimáticos.



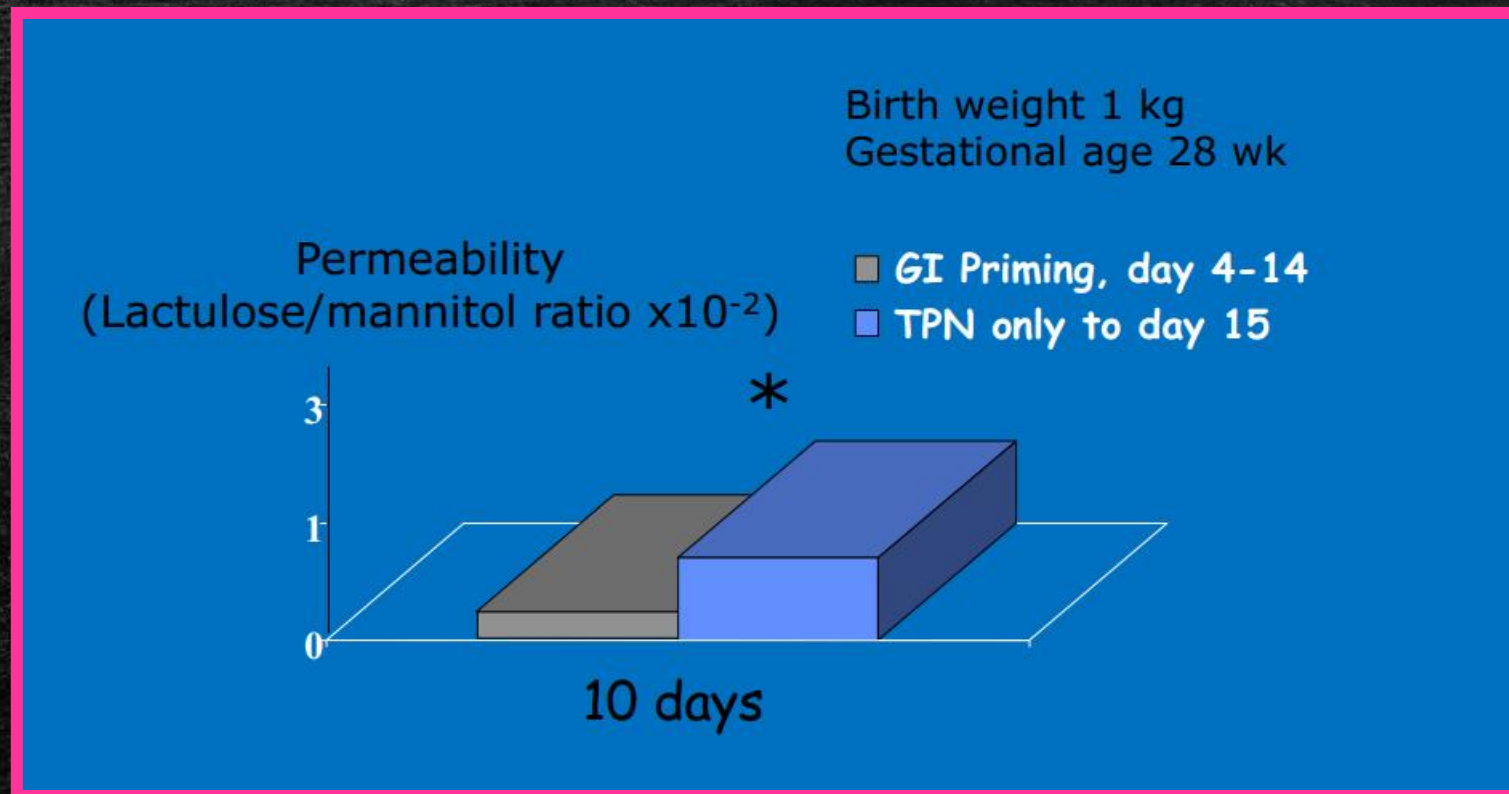
## Fator de Risco: Inutrição Nutrição Parenteral + Jejum

- Jejum prolongado aumenta o risco de ECN e infecção.
- NPT aumenta a permeabilidade intestinal.
- Ficar estagnado em 20ml/kg/dia retarda a adaptação; a progressão rápida é segura.

# Uso de Nutrição Enteral Mínima

## EFEITO NA PERMEABILIDADE INTESTINAL

O AUMENTO DA PERMEABILIDADE FACILITA A TRANSLOCAÇÃO DE BACTÉRIAS DEVIDO AO MALFUNCIONAMENTO DAS JUNÇÕES DE OCLUSÕES E DA MAIOR PERMEABILIDADE DO TRATO GASTROINTESTINAL



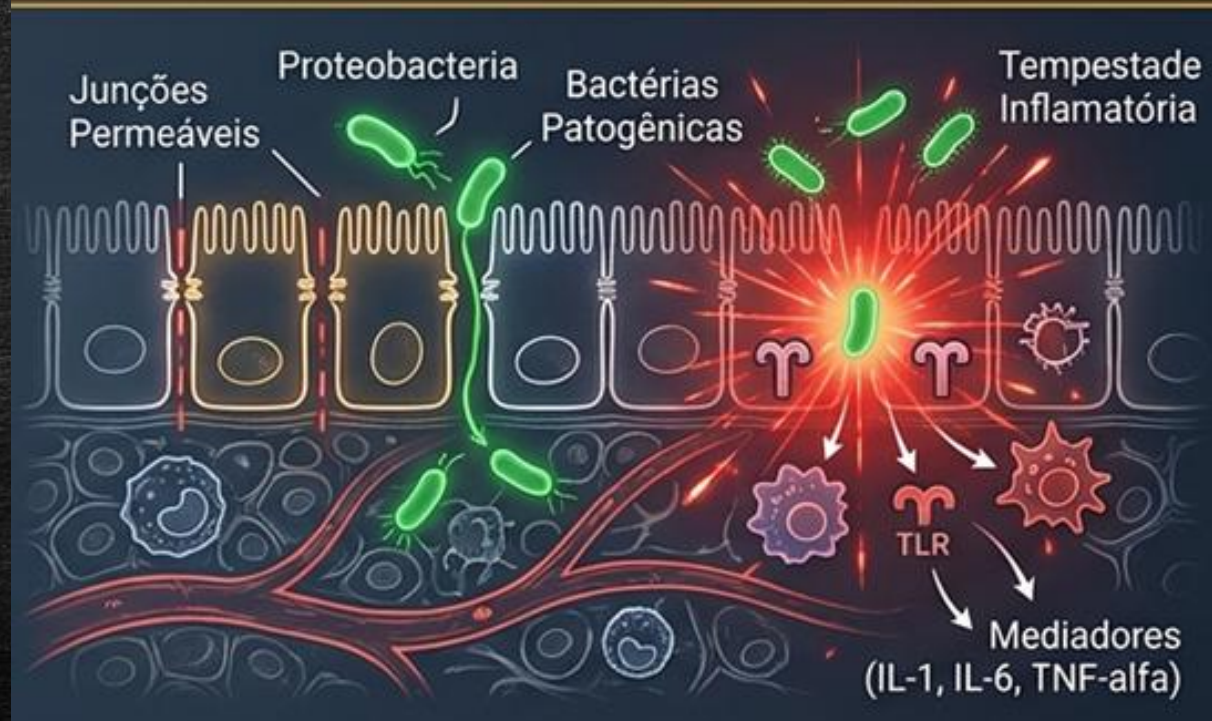
A nutrição parenteral aumenta a permeabilidade Intestinal

Neu J, 2018

[Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants.](#)

Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C et al. *Pediatr Res.* 1998 Oct;44(4):519-23

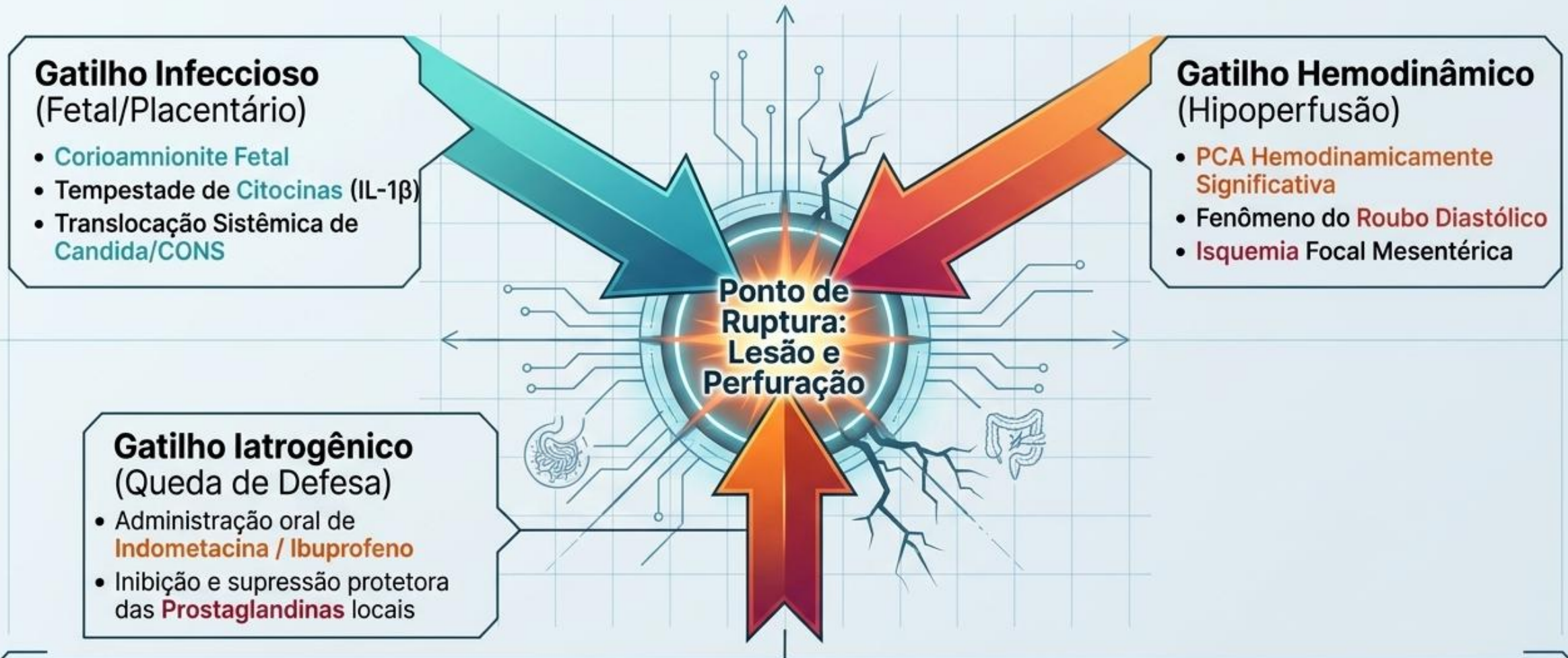
## A REALIDADE FISIOPATOLÓGICA: DISBIOSE E INFLAMAÇÃO



- **Resumo das alterações da sinalização epitelial induzida por nutrição parenteral total:** A falta de nutrição enteral leva a uma mudança na microbiota luminal, onde as Proteobacterias Gram-negativas dominam. O lipopolissacarídeo (LPS) derivado dessas bactérias sinaliza as células da lâmina própria (LP) via receptores Toll-like (TLR), levando ao aumento da transcrição de NF- $\kappa$ B. Isso cria um estado pró-inflamatório com aumento de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , perda de células Treg e diminuição de IL-10 e EGF derivadas de linfócitos intra-epiteliais (IEL). **Essas alterações levam à quebra das junções de oclusões, perda da função de barreira epitelial, translocação bacteriana e sepse.**

Demehri FR, 2013

# A Tríade da Injúria Intestinal Extrema



**Síntese Clínica:** A intersecção destas forças biológicas dita o destino clínico do neonato — variando entre o dano isolado e localizado da PIE precoce ou o **colapso sistêmico e letal da ECN tardia**. O diagnóstico diferencial rigoroso é a única e principal defesa do neonatologista.

# Qual dieta? Leite Humano Cru

- O leite humano facilita a absorção dos lipídeos pois contém a **lipase BSSL** (lipase induzida pelos ácidos biliares) que juntamente com a lipase gástrica **FACILITA A HIDRÓLISE DOS LIPÍDEOS** (mãe de prematuro tem mais lipase BSSL do que a termo)

**Ao pasteurizar o leite humano a lipase BSSL é eliminada!** As fórmulas não contém esta lipase.

- O leite humano facilita a formação de **butirato** (importante para os colonócitos) pela lactose através das bifidobactérias e lactobacilos

- **O RN É INTOLERANTE A LACOSE? MITO!**

Combustível mais importante para a célula colônica (facilita o desenvolvimento das junções de oclusões) ou seja a lactose não é prejudicial ao prematuro.

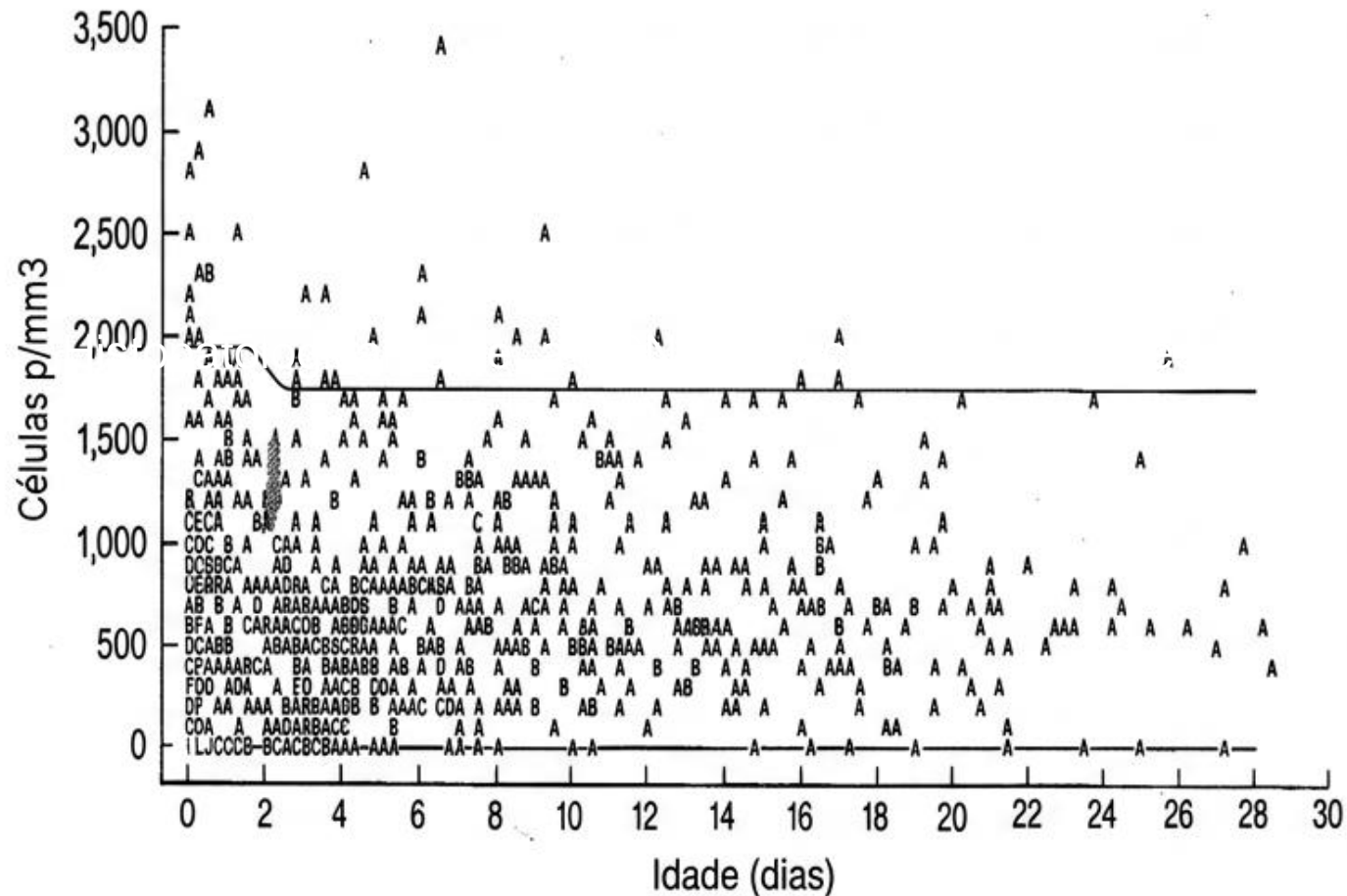
O leite materno contém  $10^{5-6}$  bactérias/ml! Estas são destruídas pelo processo de pasteurização. Assim, mesmo a mãe tendo pequena quantidade de leite, ao misturar com o pasteurizado pode haver expansão de uma grande parte do microbioma após 4-8 horas



**Refaunação do leite de doadora pasteurizado (ainda em estudo!)**

Neu J, 2018

# Biomarcadores de Alerta: A queda abrupta de Monócitos



**-43%**

## O Gatilho Periférico (AMC)

O dano epitelial na ECN ativa um influxo agudo de células imunes da periferia para o intestino. Em pacientes com **ECN Estágio 2 ou 3**, a contagem de monócitos cai, em média, **43%** em relação à linha de base no momento da suspeita clínica.

## Métrica de Precisão

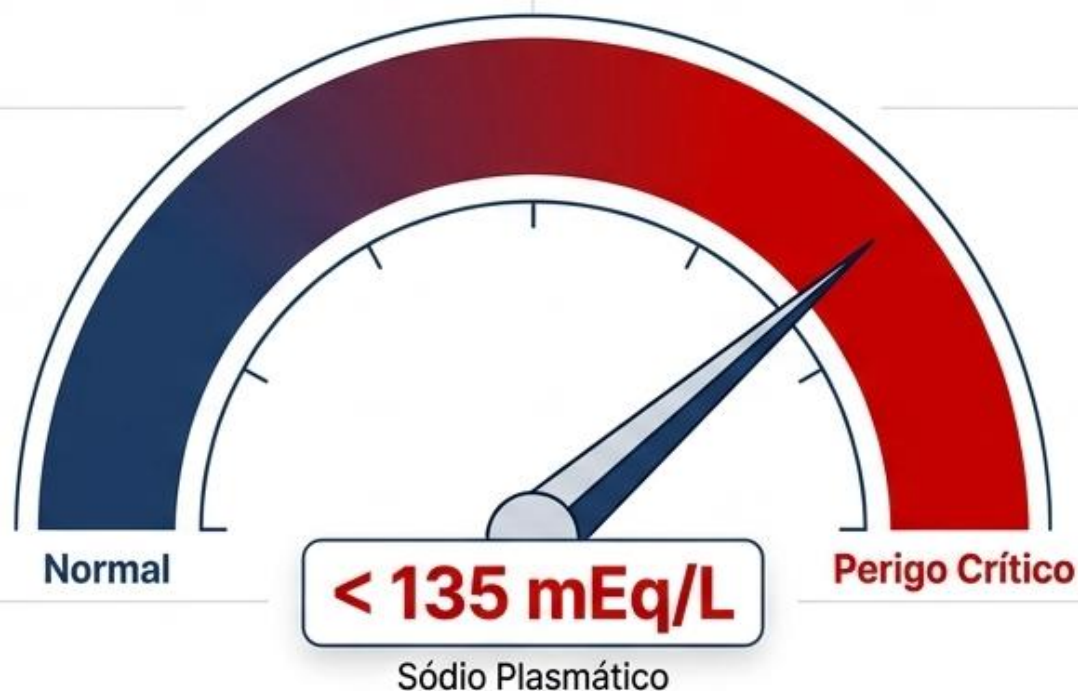
Uma queda **> 20%** na contagem absoluta de monócitos (AMC) em RNs com intolerância alimentar indica ECN com **Sensibilidade de 0.70 e Especificidade de 0.71**.

ECN Estágio 1 pode não apresentar essa queda devido à ausência de inflamação sistêmica.

# Biomarcadores de Alerta: O risco exponencial da Hiponatremia

## A Dinâmica

A inflamação severa ativa a arginina-vasopressina (AVP), resultando em retenção aguda de água e hiponatremia dilucional grave.



**9x** ↑  
**Mais**  
**Risco de**  
**Perfuração**

**A progressão do risco:** Para cada diminuição de 1 mmol/L no sódio plasmático inicial, as chances de ECN grave aumentam em 20%.



**Conduta Crítica:** A hiponatremia súbita é o marcador mais específico de falha do tratamento conservador, sinalizando transferência imediata a centros cirúrgicos para o salvamento do intestino viável.

# Monitoramento Contínuo e Sinais de Progressão



## Radiologia (Raio-X a cada 6h)

- **Pneumatose:** Contém **30%** de gás hidrogênio originado do metabolismo bacteriano.
- **Ar no Sistema Porta:** Marcador de altíssima gravidade, associado a uma mortalidade de até **70%**.



## Laboratório e Sangue

- **Proteína C Reativa:** Elevação da PCR em RN SGA no estágio II representa **39x mais risco de deterioração aguda**. Falta de alteração autoriza suspensão de ATB.
- **Eosinofilia:**  $\geq 5\%$  por  $\geq 5$  dias consecutivos atua como forte preditor de complicações tardias.



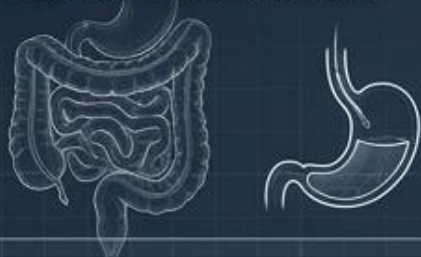
## Frequência Cardíaca

- O **Ritmo Cardíaco Anormal** muitas vezes precede a suspeita clínica formal.
- Se o paciente já estiver sob antibióticos por suspeita de infecção geral, uma nova alteração cardíaca é o principal indicador de um processo inflamatório intestinal ativo.

# ALGORITMO DE SUPORTE CLÍNICO: PROTEGENDO O TERRENO

## 1. O SILÊNCIO INTESTINAL

- **Suspeita (Est. I):** Dieta zero por 2-3 dias. Reiniciar com **Leite Humano** (20ml/kg/dia).
- **Avançada (Est. II/III):** Dieta zero obrigatória por 10 dias. NPT por 10-14 dias.
- **Descompressão:** Sonda orogástrica aberta contínua.



## 2. COBERTURA ANTIBIÓTICA

- **Esquema:** Amplo espectro garantindo cobertura para anaeróbios.
- **Duração:** 10-12 dias (clínica) a 14-17 dias (cirúrgica).

**⚠️ ALERTA:** Uso prolongado aumenta incidência de estenose cicatricial e retarda reabilitação.



## 3. MONITORAMENTO POR IMAGEM

- **Raio-X de abdome** a cada 6 horas.
- **Pneumatose:** Acúmulo de gás hidrogênio (metabolismo bacteriano).

**⚠️ ALARMES CRÍTICOS:** Gás no sistema portal (70% mortalidade) e alça fixa.



# A FRONTEIRA CIRÚRGICA

Intervenção Operatória (Necessária em 40-50% dos Casos)



## GATILHOS ABSOLUTOS PARA INTERVENÇÃO

- Pneumoperitônio ou gás portal venoso.
- Paracentese com líquido pardacento (Gram positivo).
- Choque endotóxico/sepses refratários.
- Trombocitopenia incontrolável.
- Alça intestinal fixa radiologicamente.

## DILEMA TERAPÊUTICO

### Extremos (< 1500g)

Drenagem Peritoneal Primária:  
Estabilização rápida.  
Ressalva: 38% necessitam  
laparotomia depois.  
Sem diferença estatística de  
mortalidade.



### Maiores (> 1500g) ou Pós-Drenagem

Laparotomia: Objetivo é  
preservar a válvula ileocecal  
e o intestino longo.  
Em instabilidade, realizar  
"second look" em 24-48h.

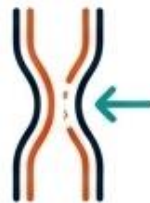


# Sobrevivência e Complicações de Longo Prazo



## Síndrome do Intestino Curto

ECN é a maior causa na pediatria. Afeta **5 a 10%** dos casos e exige nutrição parenteral prolongada (**risco de colestase**). O custo estimado de cuidado em 5 anos aproxima-se de **US\$ 1.5 milhões** por criança.



## Estenose Cicatricial

Ocorre em **10 a 35%** dos pacientes sobreviventes. Os sintomas obstrutivos começam sorrateiramente, surgindo de **3 a 12 semanas** após a aparente resolução clínica do quadro inicial de ECN.



## Neurodesenvolvimento

Problemas neurológicos severos e atrasos significativos de desenvolvimento chegam a atingir **até 50% dos sobreviventes** das formas mais graves, consolidando o **impacto sistêmico catastrófico** da doença.

# Prevenção Primária: O Escudo Materno e Riscos Ocultos



## O Fator Protetor: Leite Materno

**O Mecanismo:** O leite cru contém BH4 (tetrahydrobiopterina) e arginina, substratos cruciais para gerar Óxido Nítrico (NO), prevenindo isquemia intestinal.

**Repovoamento:** É o único veículo que garante colonização bacteriana benéfica imediata interagindo com a mucosa imatura, minimizando o tempo para alimentação plena.



## O Risco Latente: Fototerapia

**Alerta Estatístico:** Exposição a > 120 horas ou > 4 ciclos completos de fototerapia eleva significativamente o risco basal de ECN em prematuros.

**Fisiopatologia:** Hipótese de que a radiação luminosa intensa e prolongada altera severamente a flora intestinal e eleva citocinas pró-inflamatórias em bebês de muito baixo peso.

## MENSAGEM

**LEITE DA PRÓPRIA MÃE CRU  
PARA O SEU PRÉ-TERMO NA  
UTI NEONATAL  
(um trabalho diuturno  
de toda a Equipe! Começa ao nascer!)**



# PROBIÓTICOS NA ENTEROCOLITE NECROSANTE



**Há dados promissores que dão suporte ao uso de probióticos na redução do risco de ECN**

(é difícil não implementar algo na prática que se tem mostrado prevenir séria doença com risco de vida)

**NO ENTANTO...**

Roger Soll (EUA), 2025



# O DEBATE DOS PROBIÓTICOS: EFICÁCIA VS. INCERTEZA

## A PROMESSA (EFICÁCIA)

Metanálises de *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* mostram:

- Redução de ECN em 46–54%.
- Redução da mortalidade em 23–32%.

**Ação:** Exclusão competitiva e citocinas anti-inflamatórias.



## A RETICÊNCIA (AAP 2021) ⚠️

Contra indicação rotineira em <1000g: ⚠️

- Faltam cepas padronizadas como fármaco.
- Risco de sepse pelo probiótico (<0,1%) ⚠️
- Efeitos no microbioma a longo prazo são desconhecidos.



## O CÁLCULO DECISIVO (NNT)

Incidência de linha de base de NEC	Redução absoluta do risco	Número necessário para tratar (NNT) (IC 95%)
1,0%	0,5%	213 (172–294)
2,0%	0,9%	106 (86–147)
3,0%	1,4%	71 (57–98)
4,0%	1,9%	53 (43–74)
5,0%	2,4%	43 (34–59)
7,5%	3,5%	28 (23–39)
10,0%	4,7%	21 (17–29)
12,5%	5,9%	17 (14–24)

### A decisão matemática:

Se a incidência local for 1%, o NNT = 213.

Se for 10%, o NNT = 21.



Há um grande estudo que está sendo realizado agora que está avaliando com um produto investigacional específico que será comercializado COMO FÁRMACO o primeiro para neonatos

(produto: *Lactobacillus reuteri*). Roger Soll (EUA), 2025



# SÍNTESE TÁTICA: O CAMPO DE BATALHA DA UTIN

A ECN é o resultado da balança entre intervenção agressiva e preservação orgânica.

## FATORES DESTRUTIVOS (MINIMIZAR)

- Antibioticoterapia empírica prolongada (Disbiose). ⚠️
- Uso rotineiro de bloqueadores H2 (Neutralização da barreira). ⚠️
- Nutrição parenteral > 20 dias (Starvation/Atrofia). ⚠️
- Alimentação durante transfusão (Isquemia). ⚠️
- Indometacina + corticoide (Gatilho para PIE). ⚠️



## FATORES PROTETORES (MAXIMIZAR)

- Leite humano fresco da própria mãe (IgA, Microbioma). 🛡️
- Alimentação trófica enteral precoce. 🛡️
- Monitoramento de Monócitos e Sódio sérico. ✅
- Pausa rápida de antibióticos (culturas negativas). 🛡️

Mudar o paradigma exige que paremos de focar exclusivamente na cirurgia reativa e comecemos a defender a homeostase intestinal proativamente desde o minuto um.

# A "Bala de Prata" é um Sistema: O Pacote de Melhoria de Qualidade (QI)

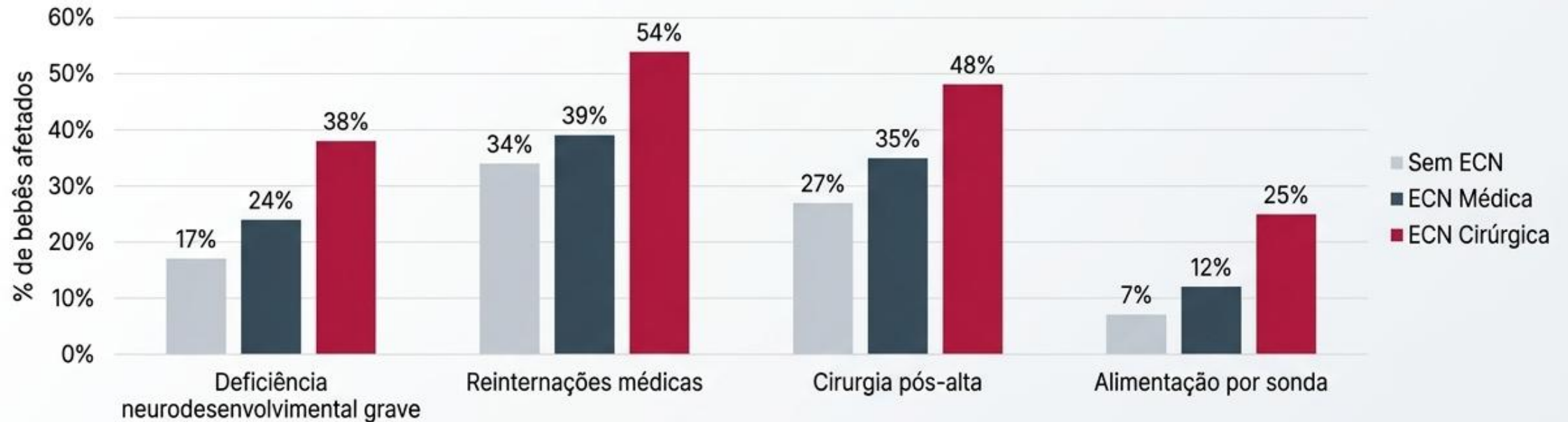
Additive Equation

[Leite da Mãe] + [Alimentação Padronizada] + [Transfusão Cautelosa]  
+ [Probióticos] + [Antibiotic Stewardship] = <2% ECN



**Resultado:** A incidência despenca de linhas de base históricas de ~8% para uma taxa sustentada abaixo de 2%. A padronização de múltiplos fatores sistêmicos remove a variabilidade fatal do cuidado.

## O Custo da Sobrevivência: Morbidade Pós-Alta (18-24 Meses)



### A Realidade aos 2 Anos de Idade:

A sobrevivência após a ECN cirúrgica carrega uma pesada sombra. 38% apresentam incapacidade neurológica grave (vs 17% sem ECN) e 54% necessitam de reinternações.

### Takeaway Clínico:

A prevenção da ECN não salva apenas vidas na UTI; ela resgata a trajetória neurológica e a qualidade de vida da criança a longo prazo.

Fullerton BS, 2017

# O Poder do Benchmarking: O Medo de Ficar Para Trás

Dados Globais Vermont Oxford Network (VON 2023 - >4600 UTIs)		
Métrica	Mediana Global	Top 25% (1º Quartil)
Taxa de ECN	2,9%	<b>0,0%</b>
Uso de Probióticos	0,0%	Uso de Rotina (>7,5%)
Leite Humano na Alta	50,0%	> 61,8%

“Para fazer a diferença, precisamos saber que outros conseguem – e que nós também podemos.”

## O Motivador Clínico

O maior impulsionador para a mudança de comportamento não é uma montanha de dados, mas o fato de que outras equipes já atingiram o nível de excelência.

## O Padrão Ouro Atual

As 25% melhores UTIs neonatais do mundo já operam com taxas de ECN e ECN cirúrgica de ZERO por cento.

# Síntese e Mandato Clínico

1

## Padronize a Nutrição sem Medo

Atrasar dietas ou progredir lentamente aumenta o risco de infecções sem prevenir a ECN.

2

## Proteja a Barreira

O leite humano doado (RR 0,53) e cepas probióticas combinadas (Lactobacillus + Bifidobacterium, RR 0,46) são intervenções primárias de alta evidência.

3

## Refoque o Risco Transfusional

Trate a anemia grave com base em protocolos. A transfusão em si não é a causa direta da isquemia intestinal.

4

## Implemente Pacotes de Melhoria (QI)

ECN não é azar anatômico; é uma falha de sistema. Hospitais de ponta provam que ZERO ECN é uma meta clínica alcançável através de protocolos estritos, redução empírica de antibióticos e benchmarking rigoroso.

# REFERÊNCIAS

Do capítulo ENTEROCOLITE NECROSANTE (Paulo R. Margotto) do Livro *Assistência ao Recém-Nascido de Risco*, 5ª Edição, Lançamento em Novembro de 2026

- Stoll JB, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis. Clin Perinatol. 1994;21:205.
- Heng Y, Schuffer MD, Haggitt RC, Rohrmann CA. Pneumatosis intestinalis: a review. Am J Gastroenterol. 1995;90:1747.
- Neu J. Necrotizing enterocolitis. Pediatr Clin North Am. 1996;43:409.
- Kays DW. Surgical conditions of the neonatal intestinal tract. Clin Perinatol. 1996;23:353.
- Januario CG, Neto LS. Enterocolite necrosante. In: Marba STM, Mezzacappa Filho F, editores. Manual de Neonatologia. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 77.
- Rayyis SF, Ambalavanan N, Wright L, Carlo WA. Randomized trial of "slow" versus "fast" feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. J Pediatr. 1999;134:293.
- Pereira G. Enterocolite necrosante. In: Margotto PR, editor. Boletim Informativo Pediátrico (BIP). Brasília; 1999. n. 62.
- Tammela O, Ojala R, Iivainen T, et al. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. J Pediatr. 1999;134:552.
- Brown FAM, Mirochnick B, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. J Perinatol. 2002;22:535.
- Hoecker C, Nelle M, et al. Caffeine impairs cerebral and intestinal blood flow velocity in preterm infants. Pediatrics. 2002;109:784.

- Travadi N, Patole SK, et al. Pneumatosis coli: a benign form of necrotizing enterocolitis. *Indian Pediatr.* 2003;40:349.
- Vieira MTC, Lopes JMA. Fatores associados à enterocolite necrosante. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:15.
- Guthrie SO, Gordon PV, et al. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol.* 2003;23:278.
- Hunter CJ, Podd B, et al. Evidence versus experience in neonatal practices in necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2008;28:S9.
- Blakely ML, Gupta H, et al. Surgical management of necrotizing enterocolitis and isolated intestinal perforation in premature neonates. *Semin Perinatol.* 2008;32:126.
- Martin CR, Walker WA. Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2008;32:127.
- Thompson AM, Bizarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and treatment. *Drugs.* 2008;68(9):1227.
- Indrio F, Giuseppe G. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr.* 2008;152:801.
- Lin PW, Nasr TL. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol.* 2008;32:70.
- Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13:256.
- Gordon PV, Swanson JR, et al. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol.* 2007;27:661.

- Stout G, Lambert DK, et al. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study. *J Perinatol*. 2008;28:556.
- Hunter CJ, Choksi N, et al. Evidence vs experience in the surgical management of necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation. *J Perinatol*. 2008;28:S14.
- Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology*. 2009;97:93.
- Guillet R, Stoll BJ, et al. Association of H<sub>2</sub>-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117:e137.
- 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*. 2009;123:58.
- Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011;159:392.
- Neu J. Novidades em enterocolite necrosante: considerações clínicas e cirúrgicas. In: 7º Simpósio Internacional de Neonatologia do Rio de Janeiro; 24-26 jun 2010; Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br). Acesso em 20/4/2020
- Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364:255.
- Kuppala VS, Menzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159:720.
- Terrin G, Passariello A, De Curtis M, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*. 2012;129:e40.
- Neu J. Enterocolite necrosante-Como prevenir. In: XX Congresso Brasileiro de Perinatologia; 21-24 nov 2010; Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br). Acesso em 20/5/2020

- Gepahart SM, McGrath JM, Effken JA. Necrotizing enterocolitis risk - State of the Science. *Adv Neonatal Care*. 2012;12:77.
- 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*. 2012;102:276.
- Been JV, Lievens S, Zimmermann LJI, et al. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2013;162:236.
- Ragouilliaux CJ, Keeney SE, Hawkins HK, Rowen JL. Maternal factors in extremely low birth weight infants who develop spontaneous intestinal perforation. *Pediatrics*. 2007;120:e1458.
- Yimaz Y, Kutman HGK, Ulu HO, et al. Preeclampsia is an independent risk factor for spontaneous intestinal perforation in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:1248-51.
- Stone ML, Tatum PM, Weitkamp JH, Mukherjee AB. Abnormal heart rate characteristics before clinical diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2013;33:847.
- Maitre NL, Marchall DD, Gosdtein RF, et al. Necrotizing enterocolitis in infant with periventricular hemorrhagic infarction: associations and outcomes. *Neonatology*. 2011;99:97.
- Abrahamsson TR, Rautava S, Moore AM, et al. The time for a confirmative necrotizing enterocolitis probiotics Prevention Trial in the Extremely Low Birth Weight Infant in North America Is Now! *J Pediatr*. 2014;165(2):389-394.
- 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. Brasília; 2014.
- Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8:e83304.
- 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*. 2014;165:23.

- Freedberg DE, Lebowitz B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. Clin Lab Med. 2014;34:771.
- Belik J. Leite materno e a regulação intestinal e pulmonar no recém-nascido. In: XXI Congresso Brasileiro de Perinatologia; 14-17 nov 2012; Curitiba, Brasil. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br). Acesso em 20/10/2014
- Rattray BN, Kraus DM, Drinker LR, et al. Antenatal magnesium sulfate and spontaneous intestinal perforation in infants less than 25 weeks gestation. J Perinatol. 2014;34:819.
- Remon J, Kampanatkosol R, Kaul RR, et al. Acute drop in blood monocyte count differentiates NEC from other causes of feeding intolerance. J Perinatol. 2014;34:549.
- Wahidi LS, Sherman J, Miller MM, et al. Early persistent Blood eosinophilia in necrotizing enterocolitis is a predictor of late complications. Neonatology. 2015;108:137.
- 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. 2014;34:858.
- 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. 2016;315:889.
- 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. 2014;165:464.
- 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. 2016;29:2828.
- Leaf A, Dorling J, Kempley S, et al. Early or Delayed enteral Feeding for Preterm Growth-Restricted Infants: A Randomized Trial. Pediatrics. 2012;129:1.
- 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. 2016;99:F6.

- Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364:255.
- Neu J. Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18:285.
- Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current research on the epidemiology, pathogenesis and management of necrotizing enterocolitis. *Neonatology*. 2017;111:383.
- Luo L, Dong W, Zhang L, et al. Correlative factors of the deterioration of necrotizing enterocolitis in small for gestational age newborns. *Sci Rep*. 2018;8:13.
- 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*. 2018;223:93.
- Neu J. Fatores que modificam o microbioma nos períodos perinatal e neonatal. In: 11º Simpósio Internacional de Neonatologia do Rio de Janeiro; 20-23 jun 2018; Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br). Acesso em 20/5/2020
- Neu J. Enterocolite necrosante: uma atualização. In: 11º Simpósio Internacional de Neonatologia do Rio de Janeiro; 20-23 jun 2018; Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br). Acesso em 20/5/2020
- Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding Feeds and Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2017;8:764.
- Hay S, Zupancic JA, Flannery DD, Kirpalani H, Dukhovny D. Should we believe in transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature. *Semin Perinatol*. 2017;41:80.
- Kane AF, Bhatia AD, Denning PW, et al. Routine Supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*. 2018;195:73.
- Hilditch C, Keir A. Do feeding practices during transfusion influence the risk of developing necrotizing enterocolitis in preterm infants? *J Paediatr Child Health*. 2018;54:582.

- Saroha V, Josephson CD, Patel RM. Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis: New Considerations Regarding the Influence of Red Blood Cell Transfusions and Anemia. *Clin Perinatol.* 2019;46:101.
- Moroze M, Morphew T, Sayrs LW, et al. Blood absolute monocyte count trends in preterm infants with suspected necrotizing enterocolitis: an adjunct tool for diagnosis? *J Perinatol.* 2024;44:1768
- Patel R. Transfusão de sangue em recém-nascidos pré-termo. In: VIII Encontro Internacional de Neonatologia; 13-15 abr 2023; Gramado, Brasil. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br). Acesso em 20/12/2024
- Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease I. Reference values for neutrophilic cell. *J Pediatr.* 1979;95:89 Farghaly MAA, Alzayyat S, Kassim D, et al. Maternal chorioamnionitis and the risk for necrotizing enterocolitis in the United States: A national cohort study. *Early Hum Dev.* 2024;197:106108.
- Palleri E, Frimmel V, Fläring U, et al. Hyponatremia at the onset of necrotizing enterocolitis is associated with intestinal surgery and higher mortality. *J Pediatr.* 2022;181:1557
- Li Y, Du X, Zhao X, et al. Hyponatremia as a Specific Marker of Perforation in Infants with Necrotizing Enterocolitis. *Indian J Pediatr.* 2022;89:725.
- Wang Y, Liu S, Lu M, Huang T, Huang L. Neurodevelopmental outcomes of preterm with necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2024;183:3147.
- Jeziorczak PM, Frenette RS, Aprahamian CJ. Lack of Enteral Feeding Associated with Mortality in Prematurity and Necrotizing Enterocolitis. *J Surg Res.* 2022;270:266.
- Dantes G, Keane OA, Raikot S, Do L, et al. Necrotizing enterocolitis following spontaneous intestinal perforation in very low birth weight neonates. *J Perinatol.* 2025;45:642.
- Li J, Zhong XY, Zhou LG, Wu Y, et al. Phototherapy: a new risk factor for necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants? a retrospective case-control study. *J Perinatol.* 2023;43:1363.
- Fundora JB, Binenbaum G, Tomlinson L, Yu Y, et al. Association of Surgical Necrotizing Enterocolitis and Its Timing with Retinopathy of Prematurity. *Am J Perinatol.* 2023;40:1178.

- Janjindamai W, Prapruettrong A, Thatrimontrichai A, et al. Risk of Necrotizing Enterocolitis Following Packed Red Blood Cell Transfusion in Very Low Birth Weight Infants. Indian J Pediatr. 2019;86:347.
- Gasperini R. Probióticos na UTI Neonatal: Em que ponto estamos. In: XXXII Encontro Internacional de Neonatologia da Santa Casa de São Paulo; 15-17 mai 2025; São Paulo, Brasil. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br). Acesso em 20/12/2024
- Barbian ME, Buckle R, Denning PW, Patel RM. To start or not: Factors to consider when implementing routine probiotic use in the NICU. Early Hum Dev. 2019;135:66/.
- Meier PP. Priorização da iniciação e manutenção da estabilidade da lactação em mães com pré-termos na UTI Neonatal. In: 25º Congresso Brasileiro de Perinatologia; 1-4 dez 2021; Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br) . Acesso em 30/12/2024
- Urbaniak C, Cummins J, Brackstone M, et al. Microbiota of human breast tissue. Appl Environ Microbiol. 2014;80:3007.
- Soll R. **Enterocolite necrosante (ECN): da evidência científica à prática clínica**. In: 27º Congresso Brasileiro de Perinatologia; 10-22 nov 2021; Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br) . Acesso em 10/1/2026

**MUITO OBRIGADO!**



**Dr. Paulo Roberto Margotto,**

Nossa eterna gratidão ao homem que redefiniu a Neonatologia no Distrito Federal. O senhor não formou apenas médicos; formou seres humanos. Com livros, aulas e, principalmente, com seu exemplo, semeou dedicação e colheu gerações de profissionais que hoje lutam pela vida nas UTIs de todo o país. Seus ensinamentos romperam as paredes do HMIB e se tornaram um farol de excelência para o Brasil.

Sua marca inapagável reside em cada recém-nascido salvo e em cada profissional inspirado pelo seu rigor e humanidade.

O senhor permanece sendo a nossa maior inspiração!

Brasília, 2026.

