

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA

TESE DE DOUTORADO

**INFLUÊNCIA DA LOCALIZAÇÃO DA ENTEROCOLITE
NECROSANTE NA MORTALIDADE
DE RECÉM-NASCIDOS SUBMETIDOS À
LAPAROTOMIA**

JOÃO CARLOS KETZER DE SOUZA

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Soares Fraga

Junho/2008
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA

**INFLUÊNCIA DA LOCALIZAÇÃO DA ENTEROCOLITE
NECROSANTE NA MORTALIDADE DE RECÉM-
NASCIDOS SUBMETIDOS À LAPAROTOMIA**

JOÃO CARLOS KETZER DE SOUZA

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Junho/2008

Ficha Catalográfica

S729I Souza, João Carlos Ketzer de
Influência da localização da enterocolite necrosante na mortalidade de recém-nascidos submetidos à laparotomia / João Carlos Ketzer de Souza; orient. José Carlos Soares Fraga. – 2008.
128 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Cirurgia. Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Enterocolite necrosante 2. Recém-nascido 3. Cirurgia 4. Mortalidade neonatal 5. Intestino delgado 6. Prognóstico I. Fraga, José Carlos Soares de II. Título.

NLM: WS 310

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

À **Maria Celeste, Carla e Paula**, minhas
incentivadoras, fontes de carinho, amor,
renovação e esperança.

Agradecimentos

- Ao Prof. Dr. **José Carlos Soares Fraga**, amigo e orientador, o meu reconhecimento e respeito pelos conselhos, sugestões, apoio e compromisso com a pesquisa.
- Aos meus **colegas, cirurgiões pediátricos do Hospital da Criança Conceição** – que, pela colaboração, competência, amizade e incentivo, tornaram possível a realização deste trabalho.
- Aos **colegas, neonatologistas do Hospital da Criança Conceição**, que, pela excelência dos seus cuidados pré e pós-operatórios, permitiram o desenvolvimento deste trabalho.
- Aos **funcionários do Bloco Cirúrgico e da Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal do Hospital da Criança Conceição**, pelo desprendimento, carinho e competência dedicados aos recém-nascidos portadores dessa grave doença.
- À **Dra. Jane Maria Ulbrich-Kulczynski**, patologista do Hospital Nossa Senhora da Conceição, pelo auxílio e dedicação com que me ajudou na realização dos exames histopatológicos.
- Ao **Dr. Mário Wagner**, meu reconhecimento pela dedicação e orientação competente na elaboração das análises estatísticas.
- À **Profa. Enilda Bemfica**, minha gratidão pela prestimosa colaboração, dedicação e competência na revisão do texto.
- A **todos** que, direta ou indiretamente, me auxiliaram nessa Tese com conselhos e sugestões.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	16
2 ARTIGO DE REVISÃO	23
2.1 HISTÓRIA	23
2.2 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA	24
2.3 ETIOPATOGENESE	26
2.3.1 Alimentação enteral	26
2.3.2 Germes	27
2.3.3 Eventos hipóxico-isquêmicos	28
2.3.4 Barreira da mucosa intestinal	28
2.4 QUADRO CLÍNICO	41
2.5 DIAGNÓSTICO	42
2.5.1 Exames por imagem	43
2.5.1.1 Radiografias de abdômen	43
2.5.1.2 Ultra-sonografia de abdômen	45
2.5.2 Avaliação laboratorial	46
2.6 ESTAGIAMENTO	47
2.7 INDICAÇÕES DE TRATAMENTO CIRÚRGICO	48
2.8 PATOLOGIA	49
2.9 TRATAMENTO CLÍNICO	51
2.10 TRATAMENTO CIRÚRGICO	52
2.10.1 Drenagem peritoneal (DP)	53
2.10.2 Laparotomia com ressecção e enterostomia	54
2.10.3 Laparotomia com ressecção e anastomose primária	55
2.10.4 Outras táticas operatórias	56
2.10.5 Fechamento da enterostomia	57
2.11 COMPLICAÇÕES	57

2.12 MORTALIDADE	59
2.13 CONSIDERAÇÕES SOBRE A PREVENÇÃO DA ECN.....	60
3 OBJETIVOS	77
3.1 OBJETIVO GERAL.....	77
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	77
4 ARTIGO	
Versão em Português: Influência da localização da enterocolite necrosante na mortalidade de recém-nascidos submetidos à laparotomia.....	79
5 ARTIGO	
Versão em Inglês: Is mortality rate influenced by the site of involvement in neonates undergoing laparotomy for necrotizing enterocolitis? Prospective study with 141 newborns	109
ANEXO	127

Lista de Abreviaturas

AIG	Adequado para a idade gestacional
Asc	Cólon ascendente
CI	<i>Confidence interval</i>
COX-2	Ciclooxigenase 2
CRP	Proteína C-reativa
Desc	Cólon descendente
DP	Drenagem peritoneal
ECN	Enterocolite necrosante neonatal
EGF	Fator de crescimento epidérmico (<i>epidermal growth factor</i>)
eNOS	Isoforma endotelial da sintetase do óxido nítrico (<i>endothelial nitric oxide synthase</i>)
FiO ₂	Fração de oxigênio inspirado
g	Gramas
G	Intestino grosso
H ⁺	Íon hidrogênio
I	Íleo; <i>ileum</i>
I κ B	Fator de inibição kappa B (<i>inhibitory kappa B</i>)
I κ K	Complexo inibidor kappa B quinase (<i>inhibitory kappa B kinase</i>)
I+G	Íleo + intestino grosso
I+LB	Ileum + large bowel
IC	Intervalo de confiança
IFN- γ	Citocina interferon-gama
IgA	Imunoglobulina tipo A
IGR	Restrição do crescimento intra-uterino (<i>intrauterine growth restriction</i>)
IL	Interleucina
iNOS	Isoforma induzível da sintetase do óxido nítrico (<i>inducible nitric oxide synthase</i>)
J+I	Jejuno + íleo; <i>jejunum + ileum</i>
J+I+G	Jejuno + íleo + intestino grosso
J+I+LB	<i>Jejunum + ileum + large bowel</i>
Jej	Jejuno (<i>jejunum</i>)
LPS	Lipopolissacarídeo (<i>lipopolysaccharide</i>). Componente estrutural da membrana externa das bactérias gram-negativas
MBPN	Muito baixo peso ao nascer
MMP	Metaloproteinases da matriz (<i>matrix metalloproteinases</i>)
NEC	<i>Necrotizing enterocolitis</i>
NF- κ B	Fator de transcrição nuclear kappa B (<i>nuclear factor-kappa B</i>)
NHE	Trocador Na ⁺ /H ⁺ (<i>sodium/proton exchanger</i>)
nNOS	Isoforma neuronal da sintetase do óxido nítrico (<i>neuronal nitric oxide synthase</i>)
NPT	Nutrição Parenteral Total
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Óxido nítrico
ONOO ⁻	Peroxinitrito

OR	Razão de chances (<i>odds ratio</i>)
ORa	<i>Odds ratio</i> ajustado (<i>adjusted odds ratio</i>)
ORb	<i>Odds ratio</i> bruto (<i>non-adjusted odds ratio</i>)
P	Significância estatística; <i>statistical significance</i>
p50 e p65	Proteínas ligadas à proteína inibidora I κ B
Pac.	Pacientes
PAF	Fator de ativação plaquetária (<i>platelet-activating factor</i>)
PAF-AH	Enzima acetilidrolase do fator de ativação plaquetária (<i>platelet-activating factor acetylhydrolase</i>)
PAMP	Padrões moleculares patógenos-associados (<i>pathogen-associated molecular pattern</i>)
pHi	Potencial de hidrogênio iônico intracelular
PIG, RNPIG	Pequeno para a idade gestacional, recém-nascido pequeno para a idade gestacional
PRR	Receptor de reconhecimento padrão (<i>pattern recognition receptor</i>)
PVG	Gás na veia porta (<i>portal vein gas</i>)
Rho-A-GTPases (Rho, Rac, Cdc42)	Proteínas responsáveis pela transmissão de sinais dos receptores de superfície (<i>ras homologous guanosine triphosphatase, member A</i>). Pertencem à família Rho de pequenas proteínas implicadas no controle de diversas atividades celulares
RN	Recém-nascido (s)
S/R	Sigmóide/reto
SGA	Small for gestational age
SIC	Síndrome do intestino curto
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (<i>systemic inflammatory response syndrome</i>)
SON	Sintetase do óxido nítrico (<i>nitric oxide synthase</i>)
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
Src	Família de proteínas tirosina-quinases (<i>steroid receptor coactivator</i>)
TD	Cólon transverso direito
TE	Cólon transverso esquerdo
TFF	Fator <i>trefoil</i>
TIMP	Inibidor tecidual das metaloproteinases (<i>tissue inhibitor of metalloproteinases</i>)
TLR	Receptor <i>toll</i> -equivalente (<i>toll-like receptor</i>). São receptores que reconhecem moléculas estruturalmente conservadas da parede bacteriana
TNF- α	Fator alfa de necrose tumoral (<i>tumor necrosis factor-α</i>)
UTIN	Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal

* Algumas siglas foram mantidas em inglês por serem conhecidas e adotadas internacionalmente.

Lista de Figuras

Artigo de Revisão

Figura 1	Múltiplos mecanismos de ação das proteínas <i>trefoil</i> (TFF).....	31
Figura 2	Mecanismos de regulação da inflamação pelas bactérias intestinais.....	34
Figura 3	Resposta inflamatória nos enterócitos maduros e imaturos	35
Figura 4	Comprometimento de ação do trocador Na ⁺ /H ⁺ (NHE) no recém-nascido estressado	37
Figura 5	Lesão da barreira mucosa intestinal e sua relação com o óxido nítrico.....	40

4 Artigo (Versão em Português)

Figura 1	Localização anatômica da enterocolite necrosante neonatal (ECN).....	86
Figura 2	Distribuição das complicações pós-operatórias.....	87
Figura 3	Curva de Kaplan-Meier representando a sobrevida global dos pacientes com ECN.....	88
Figura 4	Gráfico de dispersão de pontos apresentando a relação entre a extensão, a localização estratificada e a mortalidade da ECN.....	92
Figura 5	Gráfico de barras apresentando a relação entre a extensão e a mortalidade da ECN estratificadas pela presença de recém-nascido pequeno para a idade gestacional	94
Figura 6	Gráfico de dispersão de pontos representando o impacto do ajuste para extensão da ECN e recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG)	96

5 Artigo (Versão em Inglês)

Figure 1	Kaplan-Meier curve of overall survival of patients with neonatal necrotizing enterocolitis (NEC)	123
Figure 2	Scatter plot of association between disease extent, disease site, and mortality of patients with NEC.....	124
Figure 3	Impact of adjustment for disease extent and neonate small for gestational age on odds ratio (OR) values for disease site and relationship with death in patients with NEC.....	125

Lista de Tabelas

4 Artigo (Versão em Português)

Tabela 1	Descrição dos sítios anatômicos em pacientes com ECN e ocorrência de óbito.....	89
Tabela 2	Ocorrência de óbito de acordo com a localização estratificada da ECN.....	90
Tabela 3	Descrição dos sítios anatômicos comprometidos com ECN e a relação com a extensão da doença e ocorrência de óbito.....	91
Tabela 4	Ocorrência de óbito conforme graus de extensão da ECN.....	93
Tabela 5	Avaliação do impacto simultâneo de diversos fatores sobre a ocorrência de óbito em pacientes com ECN.....	95
Tabela 6	Influência da localização da doença e ocorrência de óbito quando ajustado e não-ajustado para os efeitos de extensão da doença e recém-nascido PIG.....	96

5 Artigo (Versão em Inglês)

Table 1	Death according to disease site in patients with NEC.....	120
Table 2	Impact of several factors on the occurrence of death in patients with NEC.....	121
Table 3	Influence of disease site on occurrence of death with and without adjustment for the effects of disease extent and neonate small for gestational age.....	122

RESUMO

Objetivo: Avaliar a influência da localização da enterocolite necrosante neonatal na mortalidade de recém-nascidos (RN) submetidos à laparotomia exploradora.

Métodos: Estudo de coorte prospectiva de 141 recém-nascidos com ECN submetidos consecutivamente à laparotomia exploradora no período de novembro de 1991 a dezembro de 2005. Foram avaliados dados epidemiológicos, localização e extensão da doença, crescimento intra-uterino e o número de óbitos no período de 60 dias após a cirurgia.

Resultados: Setenta e quatro (52,5%) crianças eram do sexo masculino, com peso médio de nascimento de 1.589 ± 665 gramas, com idade gestacional média de $33,6 \pm 2,9$ semanas. Prematuridade ocorreu em 84,4% (119/141) dos RN. Cinquenta e sete (40,4%) eram pequenos para a idade gestacional. Óbito ocorreu em 68 crianças (48,2%). Na análise bivariada, observou-se que o comprometimento do jejuno-íleo foi associado com alta mortalidade (20 óbitos - 76,9%; OR = 20; intervalo de confiança de 95% = 4,6 - 96,3; $p < 0,001$) e que a doença no jejuno estava associada à maior extensão da ECN. Entretanto, no modelo de regressão logística múltipla com controle individual de cada variável, a doença no jejuno-íleo (OR = 0,61; intervalo de confiança de 95% = 0,06 - 6,14; $p = 0,68$) e no intestino grosso (OR = 2,91; intervalo de confiança de 95% = 0,81 - 10,50; $p = 0,10$) não foram consideradas fatores de risco para o óbito.

Conclusões: Em análise adequada, com controle isolado de cada variável estudada, a mortalidade foi independente da localização da ECN no intestino delgado ou no intestino grosso. Porém, a localização da doença no jejuno foi um marcador de maior extensão da ECN e, conseqüentemente, de pior prognóstico. Extensão difusa da doença e recém-nascidos PIG foram os mais importantes fatores de risco de ocorrência de óbito nesses recém-nascidos submetidos à cirurgia.

Palavras-chave: Recém-nascidos; enterocolite necrosante neonatal; enterocolite necrosante localizada no intestino delgado; mortalidade cirúrgica; fatores prognósticos.

ABSTRACT

Aim of the study: To evaluate the effect of disease site on the mortality rate of newborns with necrotizing enterocolitis (NEC) undergoing exploratory laparotomy.

Methods: Prospective cohort of 141 consecutive newborns with NEC who underwent laparotomy from November 1991 to December 2005. The study variables included epidemiologic data, disease site and extent, intrauterine growth, and number of deaths in the 60 days after operation. The protocol was approved by the institution's Research Ethics Committee.

Main results: Seventy-four (52.5%) infants were male. Mean birth weight was $1,589 \pm 665$ g, and mean gestational age was 33.6 ± 2.9 weeks. One-hundred and nineteen (84.4%) newborns were premature. Small for gestational age was observed in 57 (40.4%). Sixty-eight (48.2%) infants died. Bivariate analysis revealed that involvement of the jejunum and ileum was associated with high mortality rates (20 deaths, 76.9%; OR = 20; 95% CI = 4.6 – 96.3; $p < 0.001$), and that involvement of the jejunum was associated with greater disease extent. After controlling for individual variables, logistic regression showed that the mortality associated with jejunum and ileum involvement (OR = 0.61; 95% CI = 0.06 - 6.14; $p = 0.68$) did not differ from that associated with large bowel involvement (OR = 2.91; 95% CI = 0.81 – 10.50; $p = 0.10$); however, jejunum involvement remained significantly associated with disease extent.

Conclusions: NEC-related mortality in newborns undergoing laparotomy was not influenced by disease site (small or large bowel). However, jejunum involvement was a marker of greater disease extent and therefore of poor prognosis. Diffuse disease extent and small for gestational age were the most important markers of risk of death in NEC newborns submitted to surgery.

Index words: Newborns; necrotizing enterocolitis; small-bowel involvement; operative mortality; prognostic factors.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A enterocolite necrosante neonatal é uma doença grave de origem multifatorial (1) que atinge o trato gastrointestinal do recém-nascido (RN), principalmente prematuro (1), provocando necrose parcial ou completa da parede intestinal (2), quadro clínico inespecífico (3), quadro radiológico clássico (4,5) e alterações histológicas características (6,7).

A doença inicia na mucosa intestinal (8), a camada mais suscetível à hipóxia (9), podendo atingir a submucosa e progredir para necrose parcial ou completa (2). Os casos com necrose parcial geralmente se recuperam com tratamento clínico. Os casos com necrose completa progredem para a perfuração livre ou bloqueada. Esses casos são denominados de enterocolite necrosante neonatal avançada, estágio III de Bell (10), e necessitam de tratamento cirúrgico. A percentagem de pacientes que necessita de intervenção cirúrgica varia entre os diversos serviços e instituições e costuma oscilar entre 20% e 63% (9,11-16).

A ECN é, no período neonatal, a mais comum urgência cirúrgica adquirida (1, 14,17,18), a mais comum urgência cirúrgica do trato gastrointestinal (19), a causa mais freqüente de peritonite e perfuração intestinal (20), a principal indicação de enterostomia (21, 22) e a principal causa de intestino curto (13,23) demonstrando sua importância em nossas unidades de tratamento intensivo.

Aproximadamente 90% dos RN com ECN são prematuros (24).

A ECN é, reconhecidamente, uma doença do RN prematuro que sobreviveu, razão pela qual se observa um aumento na sua prevalência em relação às outras doenças neonatais (8). Embora a maioria dos neonatos desenvolva a doença na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) durante o tratamento e a recuperação de doenças comuns da prematuridade, um número cada vez maior de ECN tem surgido em neonatos que já se encontram em unidades intermediárias aguardando adquirir peso suficiente para ter condições de alta hospitalar (25).

A ECN é a maior causa de óbito entre recém-nascidos submetidos a procedimentos cirúrgicos de urgência no trato gastrointestinal (26). As taxas de

morbidade e de mortalidade excedem as de todas as anomalias congênitas do trato gastrointestinal combinadas (17).

Aproximadamente 15% dos óbitos que ocorrem em recém-nascidos prematuros com peso inferior a 1.500 g, após a 1^a semana de vida, são devidos à ECN (27). A mortalidade global causada pela ECN difere em diferentes publicações, situando-se entre 10% e 70% (28).

Diversos fatores prognósticos têm sido citados na literatura como indicadores de má evolução da doença, sendo os principais: peso de nascimento inferior a 1.000 g (29), baixo peso e idade gestacional (9,27), recém-nascido pequeno para a idade (30,31), doença associada (32), portograma aéreo (4,9,29), presença de pneumoperitônio (33), necessidade de tratamento cirúrgico (34), doença com comprometimento ileal (35,36), doença com comprometimento extenso do intestino (37,38).

Trabalho publicado por Ketzer de Souza *et al.* (38) demonstrou, em uma série de 91 recém-nascidos submetidos à laparotomia exploradora para tratamento de ECN avançada, como únicos fatores prognósticos de mortalidade, o comprometimento difuso do intestino e o recém-nascido prematuro pequeno para a idade gestacional.

Alguns trabalhos têm referido que a morbidade e mortalidade dependem do local de ocorrência da doença. No relato de Horwitz *et al.* (36), verificou-se que os pacientes com comprometimento isolado de cólon tiveram uma taxa de sobrevida significativamente maior quando comparados com doença isolada do intestino delgado e combinada de intestino delgado e cólon (88% x 75% x 64%; $p < 0,05$). Höllwarth *et al.* (14) trataram operatoriamente, em um período de 15 anos, 83 recém-nascidos com ECN. Auxiliados por um diagrama, demonstraram que, quando a doença atingia o intestino delgado, a sobrevida era menor. Fashing *et al.* (35), em uma série retrospectiva de 19 pacientes com peso inferior a 1.500 g operados por ECN, observaram que, quando o intestino delgado era afetado, a mortalidade era de 57% (7/12) e, nos casos em que somente o cólon estava comprometido, a taxa de mortalidade era de 0% ($n = 8$). Significância estatística foi determinada pelo teste de Fisher devido ao pequeno número de pacientes, sendo considerado significativo $p < 0,05$.

Beasley *et al.* (39), em estudo retrospectivo de 10 anos com 72 recém-nascidos operados por ECN, sugeriram que, quando o jejuno estava comprometido,

a doença tendia a ser mais generalizada e com pior prognóstico. Não foi realizado nenhum tipo de tratamento estatístico.

Esses estudos, realizados em décadas passadas, identificaram que a localização da doença em intestino delgado é mais grave, com maior morbidade e mortalidade. Entretanto, talvez por terem uma amostra pequena, não foi realizado tratamento estatístico adequado visando à identificação de potenciais fatores de confusão.

Naquela época, os autores estudaram muito os fatores prognósticos de mortalidade, preocupados com a alta incidência dessa doença nas UTIN e com sua mortalidade que, teimosamente, continuava inalterada, apesar dos avanços nos cuidados dos neonatos criticamente doentes. Nos últimos anos, raros estudos têm-se importado com os fatores prognósticos. Parece que a literatura médica saturou-se de pesquisas sobre o assunto, aceitando como fato comprovado os resultados obtidos até então. Tanto é assim, que as pesquisas e estudos voltaram-se para outros objetivos, como a comparação entre as vantagens e desvantagens da drenagem peritoneal versus a laparotomia com enterostomia nos neonatos de muito baixo peso e, ultimamente, ao reestudo da patogênese dessa doença, de difícil entendimento, mas agora em nível celular e molecular.

O que nos levou a realizar esse trabalho foi a alta taxa de mortalidade observada em crianças com enterocolite necrosante submetidas à cirurgia e a busca de outros fatores prognósticos que possam reverter essa tendência, que tem se mantido imutável nas últimas décadas.

A identificação do comprometimento de um segmento intestinal, que possa funcionar como alerta de doença mais grave e/ou mais extensa, poderia permitir um tratamento mais individualizado e intensivo, melhorando, talvez, a sobrevida desses recém-nascidos criticamente doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Albanese GT, Rowe MI. Necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 1996;4:200-6.
- (2) Gupta SK, Burke G, Herson VC. Necrotizing enterocolitis: laboratory indicators of surgical disease. *J Pediatr Surg* 1994;29:1472-5.
- (3) Kleinhaus S, Weinberg G, Gregor MB. Necrotizing enterocolitis in infancy. *Surg Clin North Am* 1992;72:261-76.
- (4) Kosloske AM, Musemeche CA, Balls Ws. Necrotizing enterocolitis: value of radiographic findings to predict outcome. *AJR* 1988;151:771-4
- (5) Kogutt MS. Necrotizing enterocolitis of infancy. *Radiology* 1979;130:367-70.
- (6) Swanson VL, Landing BH. Pathology. In Brown EG, Sweet AY, editors. Neonatal necrotizing enterocolitis. New York: Grune & Stratton; 1980. p.129-41.
- (7) Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr* 1990;117 (1 Pt 2):S6-13.
- (8) Kliegman RM. Neonatal necrotizing enterocolitis: bridging the basic science with the clinical disease. *J Pediatr* 1990;117:833-5.
- (9) Cikrit D, Mastrandea J, West KW, Schreiner RL, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis: factors affecting mortality in 101 surgical cases. *Surgery* 1984;96:648-53.
- (10) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- (11) Ross MN, Wayne ER, Janik JS, Hanson JB, Burrington JD, Chang JHT. A standard of comparison for acute surgical necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1989;24:998-1002.
- (12) Jackman S, Brereton RJ, Wright VM. Results of surgical treatment of neonatal necrotizing enterocolitis. *Br J Surg* 1990;77:146-8.
- (13) Grosfeld JL, Cheu H, Schlatter M, West KW, Rescorla FJ. Changing trends in necrotizing enterocolitis. *Ann Surg* 1991;214:300-6.
- (14) Hölwarth ME, Schober P, Pflieger A, Sauer H. Necrotizing enterocolitis. Results of surgery. *Pediatr Surg Int* 1992;7:421-7.
- (15) Parigi GB, Bragheri R, Minniti S, Verga G. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: when? how? *Acta Pediatr Suppl* 1994;396:58-61.
- (16) Kabeer A, Gunnlaugsson S, Coren S. Neonatal necrotizing enterocolitis: a 12-year review at a County Hospital. *Dis Colon Rectum* 1995;38:866-71.
- (17) Pokorny WJ, Garcia-Prats JA, Barry YN. Necrotizing enterocolitis: incidence, operative care, and outcome. *J Pediatr Surg* 1986;21:1149-54.

- (18) Pierro A, Hall N. Surgical treatment of infants with necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003;8:223-32.
- (19) Staufer UG. Necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 1994;83:666-8.
- (20) Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Prob Pediatr* 1987;17:215-88.
- (21) Weber TR, Tracy TF, Silen ML, Powell MA. Enterostomy and its closure in newborns. *Arch Surg* 1995;130:534-7.
- (22) Petty JK, Ziegler MM. Operative strategies for necrotizing enterocolitis: the prevention and treatment of short-bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:191-8.
- (23) Grosfeld JL, Rescorla FJ, West KW. Short bowel syndrome in infancy and childhood. *Am J Surg* 1986;151:41-5.
- (24) Pellegrini M, Lagrasta N, García García C, Campos Serna J, Zicari E, Marzocca. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2002;6:19-25.
- (25) Kanto WP, Hunter JE, Stoll BJ. Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:335-46.
- (26) Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:349-55.
- (27) Wilson R, Kanto WB, McCarthy BJ, Burton T, Lewin P, Terry J et al. Epidemiologic characteristics of necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Am Epidemiol* 1981;114:880-7.
- (28) Rowe MI, O'Neill Jr JA, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG. *Essentials of Pediatric Surgery*. St. Louis: Mosby; 1995. p.526-35.
- (29) Ricketts RR, Jerles ML. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. *World J Surg* 1990;14:600-5.
- (30) Dykes EH, Fitzgerald RJ, O'Donnell B. Surgery for neonatal necrotising enterocolitis in Ireland 1980-1985. *Intensive Care Med* 1989;15:S24-6.
- (31) Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, Schiff E. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17:187-92.
- (32) Ehrlich PF, Sato TT, Short BL, Hartman GE. Outcome of perforated necrotizing enterocolitis in the very low-birth weight neonate may be independent of the type of surgical treatment. *Am Surg* 2001;67:752-6.
- (33) Kurscheid T, Holschneider AM. Necrotizing enterocolitis (NEC) – Mortality and long-term results. *Eur J Pediatr Surg* 1993;3:139-43.
- (34) Barnard JA, Cotton RB, Lutin W. Necrotizing enterocolitis. Variables associated with severity of disease. *Am J Dis Child* 1985;139:375-7.
- (35) Fashing G, Höllwarth ME, Schmidt B, Sauer H. Necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Surg Int* 1992;7:428-30.

- (36) Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vasquez WD, Grosfeld JL, Ziegler MM. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg* 1995;30:994-9.
- (37) Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Healey PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg* 1994;29:987-91.
- (38) Ketzer de Souza JC, Motta UIC, Ketzer CR. Prognostic factors of mortality in newborns with necrotizing enterocolitis submitted to exploratory laparotomy. *J Pediatr Surg* 2001;36:482-6.
- (39) Beasley SW, Auldish AW, Ramanujan TM, Campbell NT. The surgical management of neonatal necrotizing enterocolitis 1975-1984. *Pediatr Surg Int* 1986;1:210-7.

2 ARTIGO DE REVISÃO

2 ARTIGO DE REVISÃO

2.1 HISTÓRIA

A ECN foi relatada na literatura sob diversas designações antes de ser definida como uma entidade nosológica própria. As seguintes expressões são freqüentemente encontradas na literatura como sinônimos de ECN: íleo funcional, peritonite do RN, perfuração intestinal espontânea ou idiopática, apendicite neonatal, enterite maligna, enterocolite isquêmica do RN, colite necrosante do RN e infarto intestinal neonatal (1,2). Conforme Rowe (3), alguns autores consideram que o 1º caso de ECN foi relatado por Siebold em 1825. Tratava-se de uma perfuração de estômago, e é muito improvável que uma perfuração nesse local tenha sido causada por ECN. Outros autores creditam a Genersich, em 1891, também citado por Rowe (3), a publicação do primeiro caso de ECN. Parecia tratar-se de um caso de peritonite meconial. Paltauf, em 1888, igualmente referido por Rowe (3), parece ter sido quem, realmente, descreveu os primeiros casos de ECN. Ele relatou três casos de RN com necrose intestinal completa e múltiplas perfurações. Thelander (4), em 1939, publicou uma coletânea da literatura com 85 casos de perfurações gastrointestinais inexplicadas, isto é, perfurações não associadas com obstrução intestinal, alguns dos quais eram, provavelmente, secundários à ECN. Os locais das perfurações foram: estômago (dezesseis), duodeno (trinta) e intestino delgado e grosso (trinta e nove). Os primeiros casos da Europa, de acordo com Henley (5), foram descritos por Willi, em 1944, que revisou 62 casos, todos fatais, de enterite maligna, tendo procurado inutilmente uma teoria bacteriológica. Nove anos mais tarde, Schmidt e Quaiser, citados por Henley (5), chamaram de enterocolite necrosante a doença que atingia as crianças até três meses de idade, após estudarem, clínica e patologicamente, 85 crianças que morreram por lesões necróticas no trato gastrointestinal. Portanto a ECN adquiriu seu nome atual em 1953; sua causa, porém, continuava uma incógnita. Após essas publicações, ECN e

perfuração intestinal começaram a ser descritas com mais freqüência, muitas vezes com sobrevida após a cirurgia. Foi somente em 1964 que Berdon *et al.* (6) relataram a primeira série de 21 casos de ECN, compilados entre os anos de 1954 e 1964 no *Babies Hospital* de Nova York. A sobrevida foi de somente 19%. As características clínicas e radiológicas foram claramente descritas nesse estudo. A primeira experiência cirúrgica significativa foi publicada em 1967 por Touloukian *et al.* (1), também no *Babies Hospital* de Nova York. Santulli *et al.* (2), em 1975, atribuíram à interação de três componentes essenciais o desenvolvimento da doença: lesão mucosa intestinal, presença de bactérias no lúmen intestinal e alimentação por fórmula. Em 1978, Bell *et al.* (7) desenvolveram um sistema de estagiamento combinando exame clínico e achados laboratoriais e radiológicos. Esse estagiamento foi muito útil para determinar o diagnóstico de ECN e sua gravidade, para selecionar o tratamento e permitir a comparação de resultados.

2.2 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

ECN é uma doença adquirida predominantemente do recém-nascido prematuro, caracterizada por um grau de necrose intestinal aguda de variável extensão e profundidade (8,9), que ocorre durante as primeiras semanas de vida (10) e que pode ou não ser complicada por perfuração intestinal, sepse grave e significativa morbimortalidade (11,12).

Enterocolite necrosante neonatal é a emergência cirúrgica, intra-abdominal e gastrointestinal adquirida mais comum no RN e na UTIN (8-14).

Crianças com ECN são as mais graves da UTIN, exibindo uma mortalidade entre 20% e 50% (15).

Uma combinação de fatores tem melhorado a sobrevida dos neonatos prematuros, incluindo o melhor conhecimento da fisiopatologia das doenças neste período de vida, a melhora nos cuidados intensivos neonatais, o advento da terapia com surfactante, os recentes métodos de ventilação mecânica e a construção de modernas UTIN (13,16-19). Esses fatores, somados aos avanços nos cuidados

obstétricos, conseqüentemente, ocasionaram também um aumento da população em risco para ECN.

A incidência de ECN varia entre países, diferentes centros, regiões e hospitais (9). Ela afeta 0,5% de todos os recém-nascidos vivos, 2% a 5% de todos os RN de baixo peso ao nascer (8,20) e em torno de 10% de todos os RN de muito baixo peso ao nascer (peso < 1.500 g) (9). Séries selecionadas mostram uma taxa que varia entre 1% e 7% de todas as admissões de uma UTIN (20), entre 0,5 a 5 casos por 1.000 recém-nascidos vivos (20).

Aproximadamente 90% dos casos de ECN ocorrem em RN prematuros, com uma incidência inversamente relacionada com o peso e a maturidade (21). Na maioria das séries, ocorrem igualmente em ambos os sexos (20,22,23). O RN de muito baixo peso ao nascer do sexo masculino tem maior taxa de mortalidade (23).

Há uma variedade de condições que aumentam o risco de ECN, geralmente por causa de sua associação com isquemia intestinal ou colonização com bactérias patogênicas, que podem resultar em fluxo sanguíneo diminuído, aumento na atividade metabólica do intestino ou colonização precoce com bactérias patogênicas. Os fatores considerados importantes são: asfixia periparto e outros insultos hipóxico-isquêmicos, ducto arterial patente, tratamento com indometacina para fechamento do ducto, cateter em artéria umbilical, cardiopatia congênita, RN pequenos para a idade gestacional (PIG), imaturidade da barreira intestinal, UTIN superlotada (24,25).

Embora seja uma doença do prematuro, 7% a 13% dos RN com ECN podem ser RN a termo (8,26). Nesses neonatos, a ECN parece ser uma doença diferente, cuja patogênese está tipicamente associada às condições predisponentes ou doenças associadas (27).

Aproximadamente 20% a 63% dos RN com ECN vão desenvolver doença avançada e necessitar de tratamento cirúrgico (15).

A taxa de mortalidade global varia de 10% a 50% (28,29), aproximando-se de 100% nos neonatos com a forma mais grave da doença, caracterizada pelo comprometimento de todo o intestino (pancomprometimento) (30).

Diversos fatores prognósticos têm sido citados na literatura como indicadores de má evolução da doença, especialmente peso de nascimento inferior a 1.000 g (31,32), menor idade gestacional (33,34), RN pequeno para a idade gestacional

(35,36), doença associada (35,37), portograma aéreo (38-40), necessidade de tratamento cirúrgico (41,42), doença com comprometimento de intestino delgado (43,44) e doença com comprometimento extenso do intestino (37,45,46).

2.3 ETIOPATOGENESE

A ECN representa uma complexa interação de fatores lesivos à mucosa intestinal e a subsequente resposta do hospedeiro (15).

A patogênese continua incerta, com causa ou causas ainda desconhecidas (47-49). Estudos epidemiológicos apontam para a prematuridade como o único fator comprovado (19,48). Outros estudos acrescentam a alimentação por fórmula como outro fator epidemiológico importante (15,49). As evidências justificam o conceito de que ECN é o resultado da interação de um ou uma combinação de muitos fatores de diferentes graus agindo sobre um hospedeiro vulnerável (prematuro – barreira intestinal imatura) (16,49,50).

A etiologia é considerada multifatorial e dependente de (10,47,50): alimentação por fórmulas; colonização e invasão bacteriana e suas toxinas; eventos hipóxico-isquêmicos sustentados ou intermitentes e episódios de reperfusão-oxigenação. A contribuição relativa de cada um, como eles interagem e por que não se desenvolve ECN em pacientes com a presença dos três fatores sugere que a etiologia é extremamente complexa (48).

2.3.1 Alimentação enteral

Alimentos enterais têm sido implicados como fatores contribuintes significantes no desenvolvimento de ECN (15). Embora a ECN possa ocorrer em crianças que nunca se alimentaram, 90% a 95% dos casos ocorrem em recém-nascidos com história recente de aumento de volume ou reinício de alimentos enterais (20).

2.3.2 Germes

A ECN não ocorre em um ambiente sem germes (51-53). O germe faz parte da patogênese; ele é encontrado nos espécimes de intestino afetado, no sangue, e sua presença é sugerida pela observação de pneumatose intramural (que é o gás hidrogênio elaborado pelas bactérias agindo sobre um substrato) e é excluída por medidas simples de controle de infecção nas epidemias de ECN (49,51,53).

Antes do nascimento, o intestino é estéril (54). Logo após, ele adquire bactérias do meio ambiente (55). O intestino é inicialmente colonizado com uma flora complexa que reflete a flora materna vaginal e intestinal e do meio ambiente (52,56). Enterobactérias (*Escherichia coli*) e estreptococos são os primeiros grupos a se estabelecerem (54). O prematuro é logo exposto às bactérias da UTIN, com a colonização freqüentemente afetada pelo uso de antibióticos de largo espectro, alimentação enteral retardada e microambiente hospitalar, todos eles contribuindo para o retardo da colonização intestinal pela flora comensal e para o aumento do risco de colonização por bactérias patogênicas (57). O tipo de parto tem um efeito significativo no desenvolvimento da flora intestinal. Com o parto cesáreo, o RN também é exposto à flora materna, mas é mais provável a exposição inicial decorrer do meio ambiente como equipamento, ar, outras crianças, com os cuidadores de saúde servindo como vetores para a transferência (54).

A alimentação é outra variável na aquisição da flora bacteriana. Em neonatos alimentados com leite materno, as bifidobactérias são os organismos primários, com os lactobacilos e estreptococos agindo como componentes menores (52). Em neonatos alimentados com fórmula, quantidades similares de bacteróides e bifidobactérias são encontradas, associadas com componentes menores de espécies mais virulentas de estafilococos, enterobactérias e clostrídeos (52,55).

A resposta do enterócito à estimulação por endotoxinas é considerada uma defesa inflamatória autolimitada apropriada contra a invasão de germes (58). É sugerido que os enterócitos imaturos respondem inapropriadamente (excessivamente) à estimulação das endotoxinas com elevados níveis de mediadores pró-inflamatórios (58).

2.3.3 Eventos hipóxico-isquêmicos

O achado histológico clássico da ECN é a necrose de coagulação, presente em mais de 90% dos casos nos espécimes obtidos (59). Esse achado denota a importância da isquemia na patogênese da ECN (13,19).

O íleo terminal e o cólon direito são os sítios mais comuns de doença e são implicados por fatores bacterianos e de fluxo sanguíneo, pois a flora é mais profusa nessa região, e o fluxo sanguíneo mais periférico (10). Os ramos arteriais dessa região ileocecal são muito distantes da suplementação principal originária da artéria mesentérica superior (60).

Estudos têm mostrado que a barreira intestinal imatura é muito sensível à hipoperfusão esplâncica (60). Os níveis de fluxo sanguíneo e de consumo de oxigênio (extração) são mais altos no intestino dos mamíferos jovens do que nos mais velhos por causa da demanda metabólica aumentada necessária para o crescimento e o desenvolvimento (60). O aumento do fluxo sanguíneo e de extração de oxigênio são os meios disponíveis para o intestino imaturo manusear essas demandas metabólicas maiores (61,62). Entretanto, durante os episódios de estresse cardiovascular, os mamíferos jovens são menos capazes de aumentar o fluxo sanguíneo e compensar a necessidade de extração aumentada de oxigênio (61-63). Quando as demandas metabólicas ultrapassam a habilidade do RN de aumentar a extração de oxigênio, ocorre hipóxia desses tecidos (61,62).

2.3.4 Barreira da mucosa intestinal

Para entender-se a barreira mucosa intestinal, deve-se conhecer os fatores mecânicos que contribuem para a sua integridade, os processos e as funções (55,64,65) e não esquecer que essas defesas de barreira são inadequadas no recém-nascido prematuro (55).

Componentes da barreira mucosa intestinal. Fatores mecânicos e imunidade inata

- Secreções ácidas gástricas e pancreato-biliares

As secreções ácidas e pancreato-biliares diminuem o número de microorganismos viáveis e de antígenos (55,66). A baixa atividade de enzimas pancreáticas proteolíticas suprime a hidrólise de toxinas (66).

- Peristaltismo intestinal

A motilidade imatura causa maior estase, com subsequente hipercrecimento bacteriano e maior distensão das alças pelos gases intestinais, bioproductos da fermentação. A peristalse ativa limita o tempo de exposição de antígenos com a mucosa intestinal, inibe a adesão de bactérias e promove a expulsão dos complexos antígenos-anticorpos (55,64-66).

- Epitélio intestinal

As células epiteliais mantêm-se interligadas por firmes junções impermeáveis à difusão de macromoléculas (66). Os enterócitos formam uma camada simples, mas dinâmica, servindo como barreira física ao transporte microbiano e de antígenos (66). As junções criam pontos de fusão entre células adjacentes e formam uma interface mecânica entre o lúmen e o citoplasma (65).

- Muco intestinal

As células caliciformes são aquelas que secretam muco/mucina, que é um protetor não-específico do intestino. O muco é um gel complexo que cobre a superfície vilosa do epitélio (65). Ele é secretado na luz intestinal pelos vacúolos de armazenamento das células caliciformes, que se encontram dispersas entre os enterócitos ao longo do eixo vilosidades/criptas (65). O muco é composto por água, eletrólitos, mucina, glicoproteínas, glicolipídeos, imunoglobulinas, albumina e peptídeos *trefoil* (50,66). A função do muco é limitar a adesão de antígenos patogênicos e de micróbios com o epitélio intestinal. A camada de muco alça apona os microorganismos invasores e, por meio do peristaltismo, elimina-os sem ativar respostas imunológicas (50). O RN imaturo tem menor produção de muco e composição diferente, quando comparado com uma criança maior.

- Reparo, restituição e regeneração epitelial

O reparo dos defeitos da mucosa intestinal ocorre em duas fases: 1) restituição epitelial que se caracteriza pela migração de enterócitos viáveis de uma área sem doença para o sítio da lesão (66); 2) regeneração formada pela proliferação e diferenciação epitelial, onde novos enterócitos crescem de células-tronco localizadas nas criptas intestinais (64).

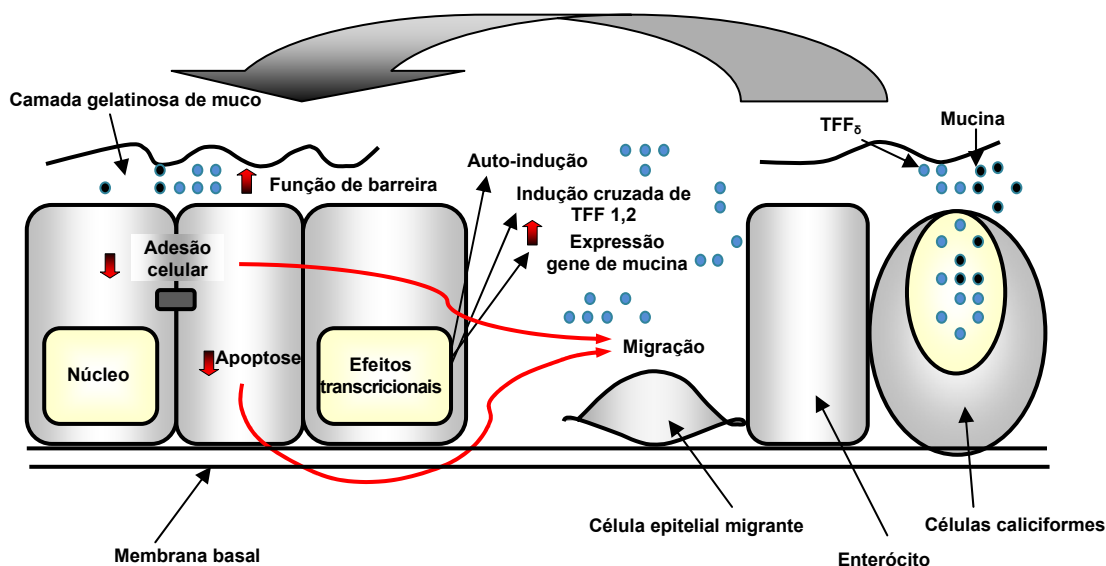
- Fatores humorais

Há numerosos fatores humorais que são secretados pelas glândulas exócrinas na superfície da mucosa intestinal. Correspondem às proteínas que são capazes de realizar funções protetoras na ausência de anticorpos específicos, protegem a mucosa contra patógenos e outros insultos antes de o sistema imunológico ter tempo de organizar respostas específicas. Os mais comuns são: lactoferrina, lisozima, peptídeos *trefoil*, angiogeninas, defensinas, criptinas (64,66).

Trefoil

A família do fator *trefoil* (TFF) tem papel essencial e necessário na restituição epitelial (67). São proteínas proteases-resistentes, abundantemente secretadas na superfície mucosa pelas células caliciformes secretoras de muco (67). Quando há lesão da barreira mucosa, a expressão do *trefoil* é rapidamente hiperregulada nas margens da lesão (67) (Figura 1).

Na ECN costuma haver falta de hiperregulação do TFF3 (68). Essa ausência de resposta TFF pode ser crucial na patogênese dessa doença. Há uma falha de reparo rápido da lesão mucosa, permitindo a translocação de bactérias e a absorção sistêmica de bactérias e suas toxinas (68). Estudos prévios observaram ausência da expressão do peptídeo TFF em prematuros humanos (68). A baixa regulação observada na expressão da proteína TFF3 pode ser em parte devida ao declínio no número de células caliciformes vistas na ECN aguda (68).



Fonte: Adaptada de CORFIELD *et al.*, 2005.

Fig. 1 - Visão esquemática dos múltiplos mecanismos de ação das proteínas TFF em seus papéis de protetor da mucosa gastrointestinal e da restituição. Essas proteínas facilitam a separação da célula migrante de suas vizinhas e da membrana basal; bloqueiam a rota de apoptose; agem com a mucina formando um gel complexo resistente às proteases gastrointestinais e agem por meio de seus efeitos transcricionais que incluem auto-indução, indução cruzada com outras proteínas TFF e indução do gene de expressão da mucina.

Defensinas

A monocamada epitelial do intestino delgado é continuamente repopulada pela progenia das células-tronco que residem nas criptas (69). As células de Paneth residem na base das criptas de Lieberkühn e preenchem papel crucial na imunidade inata (70). Essas células estão localizadas na vizinhança direta das células-tronco multipotentes que requerem uma particular proteção para assegurar sua habilidade na substituição de células epiteliais (70). As células de Paneth, estrategicamente localizadas próximas à zona de células-tronco, detectam bactérias que ocupam a luz das criptas e secretam defensinas e catelicidinas para destruí-las, inibindo assim a colonização do epitélio da cripta (69). Baixos níveis da expressão de defensinas são normalmente encontrados em prematuros (71).

- **Ecosistema intestinal**

O ecossistema intestinal é composto da interação de três componentes: células do hospedeiro, nutrientes e microflora (66). A redução do número de bactérias comensais no contexto da infecção ou após tratamento com antibióticos pode interferir na resposta imunológica gastrointestinal e selecionar a flora (66). A microflora do RN alimentado por fórmula é rica em enterobactérias (*Escherichia coli*) e outros organismos gram-negativos devido ao meio mais alcalino e à ausência de fatores prebióticos e probióticos encontrados no leite materno (52,57). No recém-nascido, as bactérias comensais colonizam as superfícies mucosas intestinais em um padrão típico denominado de sucessão. Na primeira fase, que dura do nascimento até duas semanas, predominam as bactérias gram-positivas e os anaeróbios não-formadores de esporos (bifidobactérias e lactobacilos) (54). Devido à escassez de anaeróbios na fase 1 da sucessão, bactérias patogênicas podem colonizar o intestino neonatal e contribuir na patogênese da ECN (64).

Papel da endotoxina na patogênese

- Sinalização e reconhecimento dos lipopolissacarídeos (LPS) pelos receptores *toll-like*

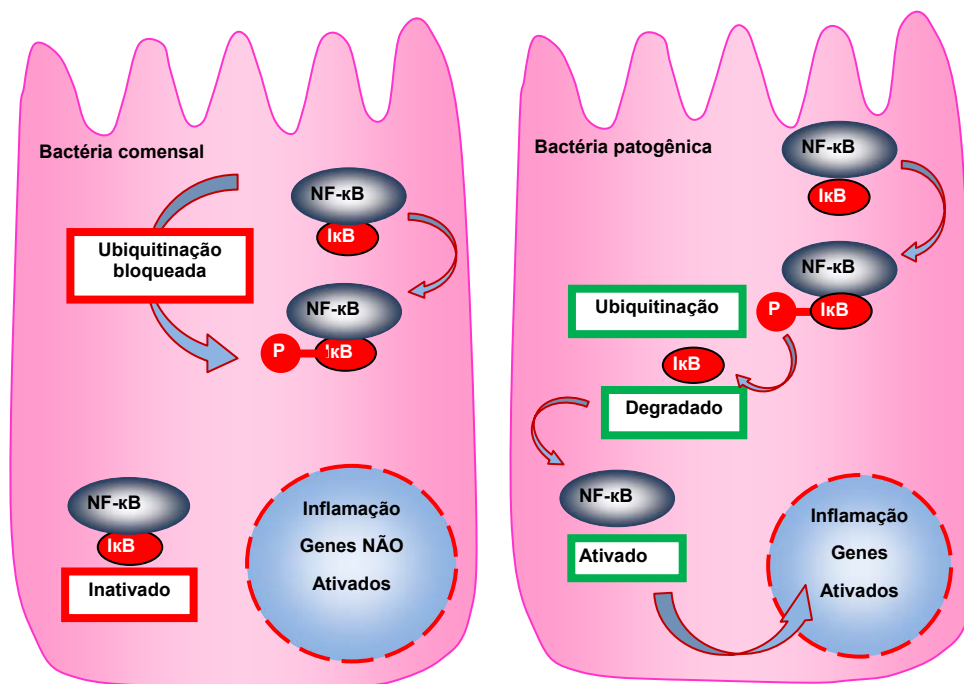
Receptor de reconhecimento padrão (PRR) é o termo operacional para denominar os receptores transmembranas ou intracitoplasmáticos que possuem habilidade de ligar-se especificamente a ligantes microbianos distintos, denominados padrões moleculares associados aos germes patogênicos (PAMP); eles não são restritos aos germes patogênicos, sendo também observados nos comensais (72,73). O sistema imune inato é baseado no reconhecimento de estruturas moleculares conservadas, exclusivamente encontradas nos microorganismos (74).

O receptor *toll-like* é expresso nas células epiteliais e tem papel importante na defesa da mucosa contra bactérias patogênicas (75). Tem papel central na ativação transcricional dos mecanismos de defesa do hospedeiro (72). O padrão microbiano mais estudado é o do lipopolissacarídeo, um constituinte essencial da membrana celular de todas as bactérias gram-negativas (72). Os receptores *toll*-equivalentes (TLR) funcionam como sensores da infecção microbiana e são críticos para o início da defesa inflamatória e imunológica (75). O TLR4, primeiro membro

descrito da família das moléculas TLR transmembranas (72), localiza-se no citoplasma perinuclear identificado como aparelho de Golgi (72,75,76). O contato físico entre o LPS e o TLR4 é necessário para mediar a ativação celular (76). A internalização e a coabitação do LPS com o TLR4 indicam que a captação do LPS representa um passo obrigatório no processo de reconhecimento da endotoxina (72,76). Os TLR iniciam uma cascata intracelular de sinalização levando à ativação transcricional de genes de resposta pró-inflamatória (72,74,75).

- Fator nuclear κ B de regulação e modulação da inflamação intestinal

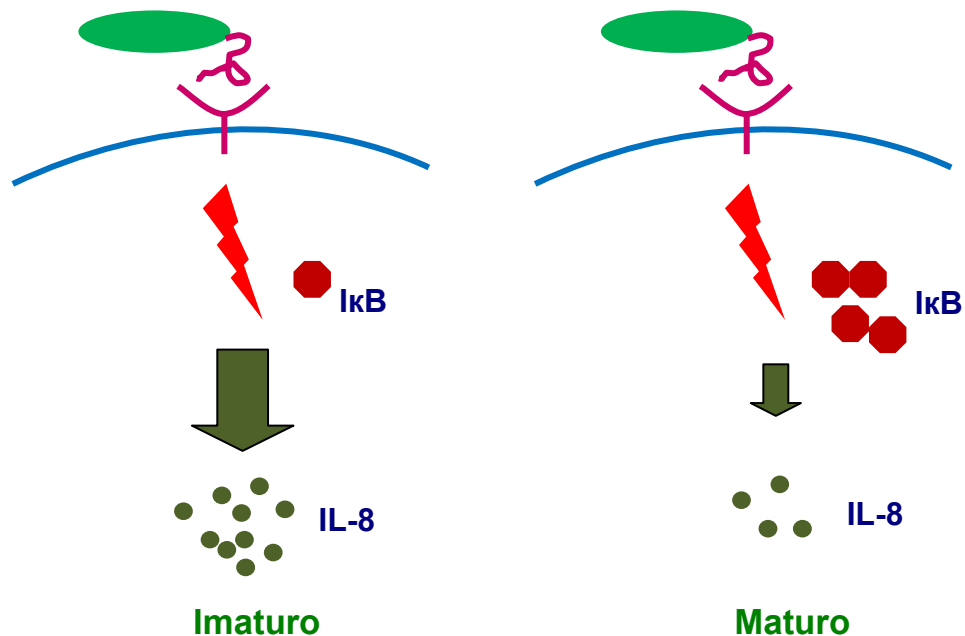
O fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B) é o fator de transcrição que tem papel chave na regulamentação de muitos genes pró-inflamatórios encontrados nos enterócitos (55). A ativação do NF- κ B é regulada pelo complexo inibidor kappa B quinase (I κ B), que se liga e retém o NF- κ B no citoplasma, prevenindo a transcrição nuclear do NF- κ B (77). A degradação de I κ B, causa liberação e ativação de NF- κ B, que entra no núcleo e ativa a transcrição genética dos genes responsáveis pela expressão de mediadores inflamatórios (55) (Figura 2).



Fonte: Adaptada de MARTIN & WALKER, 2006.

Fig. 2 - Mecanismo pelo qual bactérias comensais e patogênicas regulam a inflamação intestinal. No enterócito maturo, a bactéria comensal pode exercer efeito benéfico pela inibição da ativação de NF- κ B. A bactéria patogênica e antígenos associados ativam o NF- κ B, que se transloca para o núcleo e ativa os genes responsáveis pela expressão de mediadores inflamatórios. A proteína I κ B fosforilada recebe a ação da ubiquitina, sendo em seguida degradada. NF- κ B: fator nuclear *kappa* B; I κ B: fator inibidor *kappa* B; P: fosforilação.

É importante saber que, no recém-nascido prematuro, encontra-se reduzida a expressão do fator inibidor I κ B. Como resultado dessa situação, células epiteliais imaturas podem demonstrar inflamação excessiva quando a rota TLR é ativada tanto por bactérias patogênicas como por bactérias comensais (55) (Figura 3).



Fonte: Adaptada de MARTIN & WALKER, 2006.

Fig. 3 - A expressão reduzida de IκB causa resposta inflamatória excessiva no enterócito imaturo. IκB: fator inibidor *kappa* B; IL-8: interleucina 8.

- Inibição da migração do enterócito

Após ocorrer lesão da camada mucosa intestinal, inicia-se um processo de restituição celular, em que enterócitos adjacentes aos sítios da lesão vão migrar em direção à mucosa desnudada para cobrir o defeito (64,66,78). Presume-se que o defeito persistente da barreira mucosa não resulte somente da lesão direta do epitélio, mas também de anormalidades em sua restituição (64,78). A restituição envolve o rápido desmonte das adesões célula-célula e célula-substrato, desdiferenciação e difusão-propagação das células da superfície (68). A adesão celular e a migração são processos dinâmicos que requerem componentes integrados sob o ponto de vista temporal e espacial (79). A migração requer uma série de processos repetitivos, integrados para produzir movimento celular coordenado (80).

As ligações da célula com a matriz fazem-se por meio de fibras de estresse de actina e são mediadas por adesões focais, que são estruturas de adesão célula-substrato que ancoram as terminações dos microfilamentos de actina. A adesão focal conecta a matriz extracelular com o citoesqueleto de actina no citoplasma da célula por meio das integrinas (receptores transmembrana de adesão) e outras moléculas de sinalização (80,81).

A produção de protusões, a migração celular, a formação de novas adesões, a estabilização das adesões já existentes e o remodelamento da actina são regulados por membros da família Rho-A-GTPases (Rho, Rac e Cdc42) (80). A presença de fibras de estresse pode correlacionar-se negativamente com a migração (79). A RhoA é necessária para a formação de fibras de estresse nos enterócitos (78). A migração celular requer uma baixa regulação de RhoA, que facilite a ruptura das fibras de estresse e a perda das adesões focais (78,80).

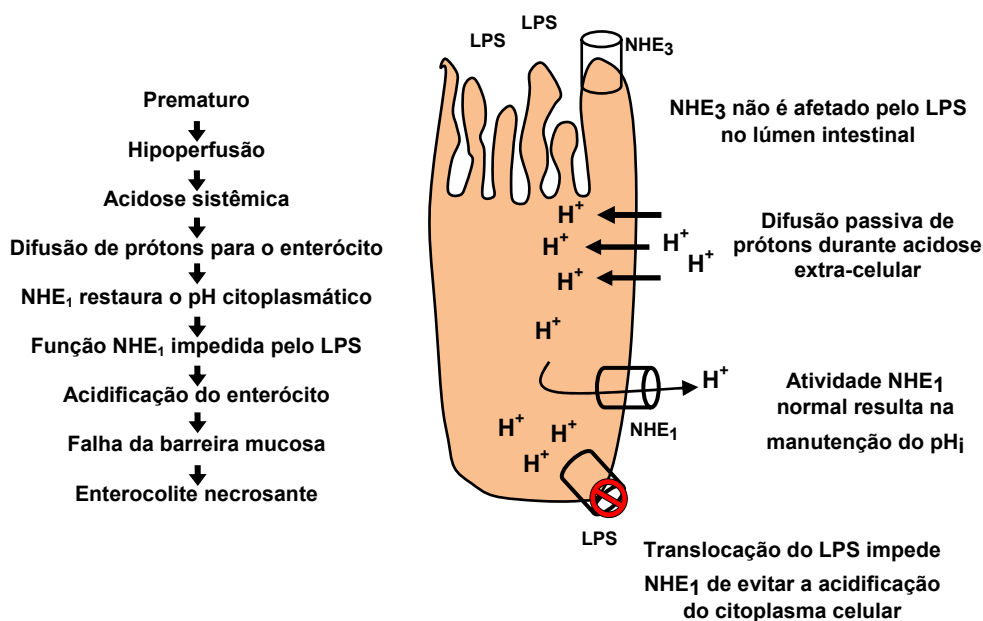
A endotoxina LPS, assim como outras citocinas pró-inflamatórias, parece ter a capacidade de impedir a migração do enterócito pelo aumento da atividade da Rho-A-GTPase (78). A endotoxina também aumenta a expressão das integrinas nos enterócitos, aumentando diretamente a integração do enterócito com a matriz subjacente, ocasionando inibição da migração do enterócito e da restituição epitelial (78). Em resumo, altos níveis de LPS costumam aumentar a ativação de RhoA nos enterócitos, levando ao aumento das adesões focais (78). Esse desvio do balanço em direção ao aumento da contração/adesão celular previne o movimento celular (78).

Na ECN também parece haver um aumento na expressão e atividade dos receptores que governam a adesão célula-matriz, as integrinas. Parece que a endotoxina aumenta a liberação ou expressão de integrinas na superfície celular, resultando em aumento da interação e adesão célula-matriz (78). Como RhoA é requerida para a formação de fibras de estresse e é ativada pela LPS, há um aumento na formação de adesão (78).

- Modulação do trocador sódio/hidrogênio (Na^+/H^+) no enterócito

A função normal do enterócito necessita do controle quase absoluto do pH intracelular (pHi) (82,83). No prematuro, a hipoperfusão sistêmica causa acidose

metabólica e difusão passiva de prótons para o interior do enterócito, ocasionando acidificação citoplasmática (82). Para contrabalançar essa situação, mecanismos reguladores do pH celular começam a agir, transportando prótons para fora da célula (84). O mecanismo regulador mais conhecido está relacionado ao trocador Na^+/H^+ (NHE), expresso no epitélio (82,83). O NHE mantém o pH citoplasmático pela troca eletroneutra de próton intracelular por sódio extracelular (83,84). A endotoxina costuma impedir esse mecanismo regulador (82). O efeito da endotoxina pode ser diferente nas diversas isoformas de NHE, dependendo de sua posição intracelular (82). No ápice celular, o NHE3 costuma ser a isoforma predominante, enquanto na face basolateral predomina o NHE1 (82). Com a acidificação citoplasmática, ocorre inibição da atividade de NHE1, mas não da atividade de NHE3. Parece que o NHE3, que está localizado no ápice celular, está continuamente sendo exposto à endotoxina LPS e por isso não sofre alteração (82). O NHE1, localizado na superfície basolateral, só é exposto ao LPS após ocorrer translocação patológica de LPS (82) (Figura 4).



Fonte: Adaptada de CETIN *et al.*, 2004.

Fig. 4 - Modelo pelo qual LPS media o comprometimento da atividade NHE₁, causando o desenvolvimento de ECN no prematuro estressado. H⁺: íon hidrogênio; NHE: trocador Na^+/H^+ ; LPS: lipopolissacarídeo; pH_i: pH intracelular.

- Liberação de ciclooxigenase 2 (COX-2)

Duas isoformas enzimáticas de COX podem ser identificadas nos tecidos: a COX-1, constitutivamente expressa em muitos tecidos, e a forma COX-2 induzível, normalmente expressa em concentrações muito baixas ou mesmo indetectáveis em células ou tecidos não estimulados (85). Expressão aumentada dessa isoforma tem sido encontrada em condições inflamatórias do trato gastrointestinal, como a ECN (85). A expressão de COX-2 pode ser rapidamente induzida pelas citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6, fator alfa de necrose tumoral (TNF- α), LPS, toxinas e estresse (85-87).

Enterócitos respondem à agressão de LPS pela expressão aumentada de COX-2 (85). A maioria dos autores acredita que certos níveis basais de atividade de COX-2 são críticos na manutenção de um epitélio intestinal saudável no RN (87). Altos níveis de COX-2 podem contribuir para a patogênese da inflamação intestinal, ao aumentar a permeabilidade da barreira intestinal e a translocação bacteriana (85,88). É possível, que COX-2 exerça efeito paradoxal na ECN: dano tecidual quando os níveis estão altos e proteção mucosa com níveis baixos ou intermediários (87,88). Atualmente, o papel de COX-2 na ECN permanece controverso e necessita de investigação adicional (88).

- Metaloproteinases da matriz

Células T e macrófagos da lâmina própria estão embebidos em uma matriz de tecido conectivo constituída de fibras de colágeno, elastina, ácido hialurônico e proteoglicanas (89). A renovação da matriz é mediada pela família de enzimas metaloproteinases (MMP), que são endopeptidases neutras zinco-dependentes (55,90,91). A atividade extracelular das MMP é regulada pelos inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMP), secretados pelas mesmas células que produzem MMP (55,89,90).

As MMP são normalmente produzidas em níveis baixos e exercem papel fisiológico na renovação da matriz, sendo capazes de degradarem todos os componentes da matriz extracelular (89-91).

As metaloproteinases da matriz, em particular a estromelina-1, freqüentemente se encontram hiperexpressadas na doença inflamatória do intestino

(90). A ECN representa a forma mais extrema de degradação da mucosa intestinal (90).

Papel do óxido nítrico na patogênese

- Propriedades bioquímicas do óxido nítrico (ON)

O ON é um radical livre de vida curta que reage com uma grande variedade de substâncias biologicamente ativas (92). A síntese de ON é regulada pela sintetase do ON (NOS) que catalisa a oxidação do aminoácido L-arginina, liberando citrulina e ON (93). A reação biológica mais relevante do ON é com o superóxido, produzindo o potente oxidante peroxinitrito, gerado nos sítios inflamatórios e que pode causar lesão tecidual por meio da peroxidação lipídica (92-94).

A interrupção da suplementação sanguínea pode resultar em lesão tecidual (95). Paradoxalmente, a restauração do fluxo sanguíneo no tecido isquêmico inicia uma cascata de eventos que vai causar injúria celular adicional, denominada de injúria de reperfusão (95).

- Isoformas de ON

Existem três isoformas: neuronal (nNOS) e endotelial (eNOS), expressas constitutivamente, e a forma induzível (iNOS) (96). As duas primeiras isoformas geram baixa concentração de ON e são reguladas pelo fluxo de cálcio intracelular (96).

A isoforma iNOS é induzida por uma variedade de citocinas, fatores de crescimento e inflamação, levando à liberação de altos níveis de ON (97). Todas as três isoformas são expressas no trato gastrointestinal (93). A expressão e a atividade do iNOS é normalmente baixa, mas pode aumentar até 15 vezes quando estimulada pelo LPS (98). A indução da expressão iNOS por mediadores inflamatórios sugere que o ON participe da patogênese da ECN.

- O papel do ON na patogênese

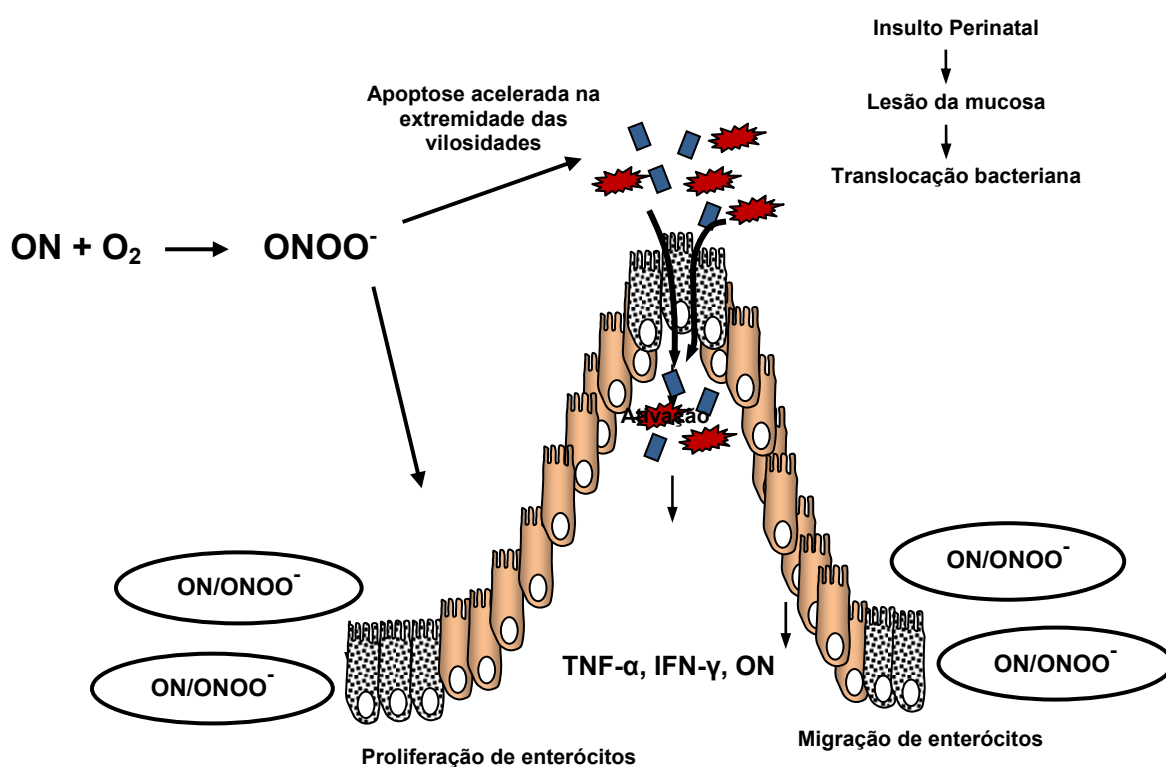
No evento isquemia-reperfusão, a reação mais rápida e mais biologicamente relevante é do ON com o superóxido, produzindo o potente oxidante peroxinitrito (ONOO^-) (97).

Pensa-se que a hiperexpressão sustentada de ON, e talvez mais especificamente de ONOO^- , media a morte celular **diretamente** pela interrupção da

função das mitocôndrias e inibição da respiração celular, resultando em baixos níveis de ATP celular e morte celular (93, 99, 100).

O peroxinitrito pode também induzir **apoptose** acelerada nas extremidades das vilosidades intestinais por ativação da maquinaria pró-apoptótica das células (93,100).

O ON também pode diminuir a capacidade de cicatrização da mucosa. A migração e a proliferação do enterócito são inibidas, causando profunda **redução na restituição celular** (93,99,100). O ONOO^- tem a capacidade de interromper a cascata de sinalização dos mecanismos de reparo tecidual (proliferação e diferenciação celular) (93,99,100) (Figura 5).



Fonte: Adaptada de FORD, 2006.

Fig. 5 - Mecanismo de falha da barreira mucosa intestinal, mediado pelo óxido nítrico. Lesão da mucosa por hipóxia ou outros insultos perinatais e a presença de microflora bacteriana predis põem o prematuro à invasão bacteriana. A liberação local de mediadores inflamatórios causa hiperregulação sustentada da síntese de ON, que reage com o superóxido para produzir peroxinitrito no epitélio intestinal. ON: óxido nítrico; ONOO^- : peroxinitrito; $\text{TNF-}\alpha$: fator alfa de necrose tumoral; $\text{IFN-}\gamma$: interferon-gama.

- Papel do oxidante na ativação de NF- κ B

O fator NF- κ B de transcrição é normalmente encontrado no citoplasma da célula sob a forma inativa (95). É uma proteína importante para a ativação de muitos mediadores inflamatórios e citocinas (95). As proteínas NF- κ B, p50 e p65 encontram-se seqüestradas no citoplasma, ligadas à proteína inibidora I κ B (77,95). A estimulação da célula por citocinas, oxidantes ou produtos bacterianos causa aumento dos metabólitos reativos de oxigênio, que vão ativar a I κ B quinase (95). Esta quinase vai fosforilar e degradar o complexo inibitório I κ B. A degradação de I κ B libera NF- κ B, permitindo sua translocação para o núcleo da célula, onde vai ativar e regular a transcrição de muitos genes (77,95).

Fatores genéticos

Tem sido postulado que a criança com ECN tem um genótipo pró-inflamatório que pode elicitar um fenótipo pró-inflamatório quando exposto aos estresses ambientais (hipóxia, alimentação por fórmula). Ocorreria uma hiperprodução de mediadores inflamatórios ou diminuição da expressão de citocinas antiinflamatórias (99).

2.4 QUADRO CLÍNICO

A apresentação clínica da ECN pode ter início súbito ou insidioso e ocorrência endêmica ou epidêmica (101). A ECN pode ocorrer na unidade de tratamento intensivo, na unidade de cuidados intermediários, na unidade em que se encontram os recém-nascidos convalescentes e nos berçários, onde se encontram os RN a termo (101). A maioria dos casos ocorre na unidade de cuidados intermediários, naquelas crianças que estão se recuperando da doença que a manteve na UTIN ou naqueles que não estão suficientemente doentes para necessitarem de cuidados intensivos (101).

A idade de apresentação é inversamente relacionada à idade gestacional e peso de nascimento (102,103).

Os recém-nascidos com ECN podem apresentar uma grande variedade de sintomas e sinais, que podem ser sistêmicos e/ou gastrointestinais (101). Geralmente iniciam com sintomas e sinais não específicos (101). Os principais sintomas e sinais sistêmicos são: letargia, apnéia, bradicardia, disfunção respiratória, instabilidade térmica, RN que não está evoluindo bem ou tem aspecto séptico, acidose, perfusão periférica diminuída, coagulopatia intravascular disseminada e choque (53,101,104,105). Os sintomas e sinais gastrointestinais são: distensão abdominal, sensibilidade abdominal, intolerância alimentar, resíduo gástrico, vômitos, sangue nas fezes, alteração no padrão evacuatório/diarréia, massa abdominal, ascite, eritema de parede abdominal (101).

Por não serem específicos os sinais iniciais de ECN, a presença de sepse pode ser conjecturada antes do diagnóstico de ECN (13).

A presença de massa abdominal fixa e eritema da parede abdominal são os sinais clínicos mais preditivos de ECN, com uma especificidade aproximada de 100% (106). Infelizmente, esses sinais são mais observados na doença mais avançada (106). Intolerância alimentar (resíduo gástrico aumentado), distensão abdominal, vômitos biliosos e diarréia são os achados clínicos mais comuns (10).

O quadro clínico pode variar desde uma doença leve, benigna, localizada, a uma doença grave, catastrófica, caracterizada por um início súbito, fulminante, com compromisso do sistema circulatório e respiratório, acidose metabólica, coagulopatia intravascular disseminada e falência de múltiplos órgãos (101).

2.5 DIAGNÓSTICO

Quando a suspeita de ECN é conjecturada, estudos laboratoriais e radiológicos devem ser obtidos para confirmar a suspeição diagnóstica e ajudar na forma de tratamento.

2.5.1 Exames por imagem

2.5.1.1 Radiografias de abdômen

No estágio precoce da ECN há falta de especificidade nos achados radiográficos (107). Sinais radiológicos precoces não específicos, mas suspeitos, são: distensão generalizada de alças, espessamento da parede de alças, ausência de ar no abdômen e assimetria do padrão aéreo das alças intestinais (40,49). A anormalidade radiológica mais freqüentemente detectada na suspeita de ECN é a distensão gasosa generalizada das alças intestinais (108).

Sinais definitivos de ECN incluem a presença de pneumatose intestinal (gás intramural) e gás na veia porta (109). A pneumatose pode ter padrão linear, delineando o formato da alça ao cursar paralelamente à luz intestinal (gás intramural subseroso) ou ter a forma de bolhas (gás intramural submucoso) (13). A incidência de pneumatose tem variado muito nos relatos médicos. Provavelmente ela ocorra em 3/4 dos casos (38,51), podendo ser localizada ou difusa (107). Pneumatose pode ser observada como um achado precoce em neonatos sem doença clínica grave (108,109). Pneumatose difusa é um marcador de doença mais grave (106). Embora a pneumatose tenha sido considerada como critério absoluto no diagnóstico de ECN, destaca-se que esse achado também pode ser encontrado em certas situações como alergia ou intolerância ao leite, diarréia grave e enterocolite da doença de Hirschsprung (49). O seu achado deve ser correlacionado com o quadro clínico (49).

A presença de pneumatose indica a realização de controles seriados com chapas anteroposterior (A-P) e em decúbito lateral esquerdo (110). O tempo de observação com chapas seriadas vai depender do estado clínico da criança (111). Se a criança estiver estável, podemos descontinuar esse período de observação após 2 a 3 dias, pois a maioria das perfurações ocorre nos dois primeiros dias do diagnóstico ou, segundo alguns autores, até o desaparecimento da pneumatose (107,111). É sugerida a realização de radiografias com a criança em decúbito lateral esquerdo a cada 6-8 horas para detectar ar livre, acrescida de uma chapa diária na posição supina por 2-3 dias (10,107,111).

Recém-nascidos com ECN podem não demonstrar pneumatose; esses casos são mais comuns em crianças que ainda não se alimentaram ou quando as bactérias causadoras não são produtoras de gás hidrogênio (104).

Gás no espaço porta é também sinal radiológico de ECN (107). Costuma ser encontrado em 10% a 30% das radiografias de abdômen realizadas para diagnóstico ou controle de crianças com ECN (108,109). Recém-nascidos com presença de gás na veia porta (PVG) são mais doentes e necessitam mais freqüentemente de cirurgia; a decisão de operá-los não deve basear-se somente na presença de PVG (40,106,112). É um sinal de aparecimento mais tardio (40). Esse achado é raro na criança ainda não alimentada pela falta de substrato (40). Recém-nascidos com peso menor de 1.000 gramas são três vezes menos prováveis de desenvolver gás na veia porta e gás intramural (30,40). O motivo dessa rara ocorrência deve-se à introdução mais tardia da alimentação e ao seu avanço mais gradual com freqüentes interrupções, diferentemente dos RN mais maduros ou quase a termo (40). O achado radiológico de gás na veia porta é geralmente transitório, durando no máximo o período de um dia, freqüentemente desaparecendo em poucas horas (113).

Outro sinal que é certamente um marcador de doença mais avançada é o da alça persistente, uma alça dilatada de intestino que permanece relativamente sem mudança em sua aparência e posição em chapas radiográficas obtidas com 24-36 horas de intervalo (49).

Ascite também pode ser considerada um sinal de doença mais avançada. Ultra-sonografia é mais útil na detecção de pequenas quantidades de líquido intraperitoneal (114). O desenvolvimento de um abdômen sem gás com acúmulo de líquido peritoneal tem sido proposto como sinal de perfuração oculta (115). Porém Kosloske foi incapaz de correlacionar o achado radiográfico de ausência de ar no abdômen com gangrena ou perfuração (106).

Pneumoperitônio massivo não é difícil de detectar, pois o ar livre dá uma transparência global ao abdômen, podendo delinear/esboçar estruturas intraperitoneais como o ligamento falciforme, artéria umbilical e o úraco (49,107), sinal esse denominado de "bola de futebol". Pequenas quantidades de ar podem ser difíceis de ser detectadas, mesmo por médico especialista (107). Ar livre peritoneal só é detectado em 50% a 75% dos pacientes com perfuração (49,106).

2.5.1.2 Ultra-sonografia de abdômen

Na ultra-sonografia de abdômen, a presença de ar na parede intestinal é identificada pela presença de imagens lineares, pontilhadas ou granulares de alta ecogeneidade (116).

Portograma aéreo caracteriza-se pelo aparecimento de microbolhas hiperecogênicas na veia porta (< 1 mm de diâmetro) e imagens ramificadas que se estendem do porta *hepatis* em direção à periferia do fígado, contrastando com a opacidade do fígado (13,116,117). É mais bem observado nas projeções laterais (112). A presença de sombra acústica não costuma ser um achado constante dessas bolhas (117). A maior sensibilidade da ultra-sonografia em relação à radiografia deve-se à característica do gás, que é um refletor de som muito eficiente, permitindo a detecção de pequenas quantidades de gás intravascular e intraparenquimatoso (117). A ultra-sonografia é claramente mais sensível do que a radiografia convencional em detectar gás venoso portal (118).

A ultra-sonografia também tem sido utilizada para avaliar a presença e o caráter da ascite e ajudar a definir o local da paracentese (118). A presença de líquido intraperitoneal, particularmente se complexo (com partículas) ou ecogênico, é sugestivo de perfuração (118).

No ano de 2007, Silva e colaboradores (119) observaram, em casos mais graves que necessitaram de cirurgia e analisados pela ultra-sonografia, que o prognóstico adverso esteve associado aos seguintes achados ultra-sonográficos: gás peritoneal livre, coleções focais de líquido ou três ou mais dos seguintes: ecogeneidade aumentada da parede intestinal, ausência de perfusão do intestino no Doppler, gás na veia porta, adelgaçamento da parede intestinal (< 1 mm), espessamento da parede intestinal ($\geq 2,7$ mm), líquido livre com ecos, gás intramural. Concluíram que a ultra-sonografia foi útil em duas situações: quando os achados clínicos e radiológicos de ECN foram não-específicos e indeterminados e quando o diagnóstico de ECN já estava definido, mas os RN não estavam respondendo bem à terapêutica clínica.

Faingold *et al.* (120) estudaram a viabilidade do intestino com ultra-sonografia em escala cinza e com Doppler colorido. Na ultra-sonografia convencional, a

avaliação incluiu a ecotextura da parede intestinal (se havia perda da visualização individual das camadas da parede intestinal), a medida da espessura da alça, a presença de ar intramural, a presença de ascite e peristalse). A ultra-sonografia com Doppler estudou a presença ou ausência de fluxo sanguíneo mural, comparando com as alças adjacentes. O adelgaçamento da parede intestinal (< 1 mm) foi altamente sugestivo de isquemia grave. Concluíram que a ultra-sonografia, principalmente com Doppler colorido, é mais acurada do que o exame clínico e a radiografia de abdômen no momento de predizer necrose de alças em ECN (120).

2.5.2 Avaliação laboratorial

Crianças afetadas com ECN podem exibir anormalidades laboratoriais como leucopenia, leucocitose, anemia, trombocitopenia, hipo ou hiperglicemia, anormalidades eletrolíticas e acidose metabólica (15).

RN com ECN costumam desenvolver trombocitopenia (121). A incidência de trombocitopenia varia de 65% a 90% (121). Trombocitopenia tem sido definida pela contagem de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$ (122). Trombocitopenia também é freqüentemente encontrada associada com infecção neonatal. Trombocitopenia é observada freqüentemente nos RN com ECN grave, e sua prevalência é particularmente alta em neonatos necessitando de laparotomia (122). O valor da trombocitopenia, na definição da extensão da doença e da necessidade de cirurgia, é controverso (122). Uma trombocitopenia persistente ou com queda súbita, profunda na contagem das plaquetas parece predizer a presença de intestino com gangrena e pode indicar a necessidade de intervenção cirúrgica (123).

Neutrofilia costuma ser observada na ECN menos grave, como resultado de uma resposta de adaptação à inflamação (121). Neutropenia, definida pela contagem de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$, costuma estar associada com pior prognóstico (121). Está presente em aproximadamente 37% dos casos. Resulta da produção diminuída e aumento da utilização de leucócitos (124).

A proteína C-reativa (CRP) aumenta (normal = ≤ 1 mg/dL) no sangue na presença de inflamação causada por infecção ou lesão tecidual (necrose) (49,125). Pourcyrous (125) mostrou a utilidade do uso do CRP na discriminação dos estágios I (geralmente causado por intolerância alimentar, íleo ou doença gastrointestinal não específica) e II da classificação de Bell (7). Recomenda a determinação seriada da CRP, conjuntamente com a radiografia de abdômen, no diagnóstico de ECN. Uma vez estabelecido o diagnóstico, considera a determinação diária valiosa na observação da regressão da doença ou piora do processo, que pode requerer cirurgia.

A acidose, que freqüentemente acomete essas crianças, pode ter origem respiratória ou metabólica. A acidose metabólica pode refletir a hipoperfusão mesentérica ou a presença de intestino isquêmico ou necrótico (110). A acidose respiratória pode resultar de depressão do centro respiratório pela sepse ou pela distensão abdominal com compressão diafragmática (110).

Instabilidade da glicose é freqüente com episódios de hipoglicemia ou hiperglicemia (125).

Hiponatremia súbita é indicativa de sepse com significativa perda de líquido para o 3º espaço (10,53).

2.6 ESTAGIAMENTO

Bell e colaboradores (7) desenvolveram um sistema de estagiamento clínico que combina exame físico, dados laboratoriais e radiográficos. Essa escala ainda é usada atualmente, definindo a presença de ECN e sua gravidade. Esse sistema mostra a progressão de sinais e o avanço da doença, mas sua utilidade em determinar o momento da cirurgia não é adequada nem validada.

Os três estágios originalmente descritos por Bell, e resumidamente mencionados aqui, são: estágio I, que consiste nas crianças com achados leves sugestivos de ECN (distensão abdominal, vômitos, intolerância alimentar), e íleo adinâmico na radiografia de abdômen; estágio II, que consiste de crianças com achados definitivos de ECN (preenchem o diagnóstico, todos os sinais do estágio I + sangramento gastrointestinal + pneumatose e/ou portograma), mas sem indicação

de intervenção cirúrgica; estágio III, que consiste nas crianças com necrose intestinal, sinais de piora clínica e perfuração intestinal (pneumoperitônio).

2.7 INDICAÇÕES DE TRATAMENTO CIRÚRGICO

A única indicação cirúrgica absoluta é a evidência de perfuração intestinal (34,38,106). Pneumoperitônio, observado na radiografia de abdômen, é a evidência mais definitiva de perfuração intestinal e a indicação mais comum de tratamento operatório (38,106,126).

Outro método utilizado na indicação cirúrgica é a paracentese abdominal, que pesquisa a presença intraperitoneal de líquido tipo bile, de líquido com aspecto marrom por necrose intestinal e a presença de bactérias (127). É considerada positiva quando se aspira mais de 0,5 ml de líquido marrom, meconial ou com bactérias visíveis na coloração de Gram. Líquido amarelo claro indica que necrose ou perfuração ainda não ocorreram ou estão septadas na cavidade peritoneal. Por causa desta possibilidade, todo líquido retirado deve ser submetido a exame microbiológico em busca de bactérias (110). Paracentese é um método seguro que, acuradamente, prediz gangrena intestinal, quando positiva. Uma paracentese negativa não garante viabilidade intestinal (128). Os resultados da paracentese devem ser interpretados e relacionados com os parâmetros clínicos e laboratoriais. Uma paracentese positiva indica a necessidade de cirurgia imediata. Uma paracentese negativa não exclui a necessidade de cirurgia no futuro, se os recém-nascidos continuarem a piorar clinicamente (129).

Na tentativa de identificar os melhores indicadores de gangrena intestinal, Kosloske, em 1994 (106), testou a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e prevalência de 12 critérios. Os melhores indicadores foram definidos com especificidade e valor preditivo positivo próximos de 100% e prevalência > 10%. Somente três critérios atingiram esses parâmetros: pneumoperitônio, paracentese positiva e radiografia de abdômen com gás na veia porta. A presença de gás na veia porta tem sido proposta como um indicador de cirurgia, embora esse sinal não seja universalmente aceito como indicação cirúrgica (34,38). Três

indicadores alcançaram especificidade e valor preditivo positivo perto de 100%, embora sua prevalência tenha sido abaixo de 10%: alça fixa e dilatada em radiografias seriadas de 24-36 horas, eritema de parede abdominal e massa abdominal palpável. Aproximadamente 50% dos pacientes que apresentam alça fixa e dilatada vão recuperar-se clinicamente sem a necessidade de cirurgia (128). Pierro acredita que a presença de massa abdominal só é indicação cirúrgica se associada com obstrução intestinal ou sepse persistente (8).

Em suma, após mais de 30 anos de estudos, ainda não alcançamos as indicações precisas.

2.8 PATOLOGIA

As alterações histopatológicas que comprovam o diagnóstico de ECN costumam ser uma combinação dos seguintes achados (59,63,130):

- necrose isquêmica ou de coagulação da mucosa, eventualmente progredindo para necrose completa da mesma até a necrose total da parede intestinal. A necrose de coagulação da mucosa costuma ser a lesão microscópica mais comum e precoce. É definida como aquela que causa perda do detalhe celular, mas com preservação fantasma das estruturas celular e tecidual semelhantes a uma autólise *post mortem*. Observa-se a perda das vilosidades que, apesar de quase acelulares, ainda mantém o seu citoesqueleto e esboço preservados. Costuma ser o achado histológico dominante;
- ulceração da mucosa ou da mucosa e submucosa;
- edema e hemorragia da submucosa que costumam seguir-se à necrose completa da mucosa;
- alterações inflamatórias agudas e/ou crônicas, geralmente limitadas à mucosa e à submucosa. Na inflamação aguda os neutrófilos predominam, e na inflamação crônica predominam os linfócitos, células plasmáticas e histiócitos. Costumam ser pouco intensas no início do processo, tornando-se proeminentes mais tardiamente, acompanhando a cicatrização. Frequentemente a necrose de

coagulação e a inflamação apresentam-se de modo alternativo em campos microscópicos adjacentes ou até no mesmo campo microscópico;

- alterações reparativas são observadas sob a forma de regeneração epitelial, distorção ou perdas das glândulas, tecidos de granulação, atrofia das vilosidades e fibrose. Essas áreas de cicatrização e fibrose situam-se adjacientemente às áreas de necrose ativa da mucosa e submucosa. A presença de epitélio de regeneração é uma fase transitória, ocorrendo após a destruição do epitélio de superfície, mas antes do desenvolvimento de novos enterócitos de características maduras;

- colônias de bactérias que podem ser visualizadas no lúmen intestinal, na base de uma úlcera, dentro da parede intestinal e, mais raramente, dentro de bolhas da pneumatose;

- gás na parede intestinal (pneumatose);

- formação de pseudomembranas (em áreas desnudadas de mucosa) e constituídas por células inflamatórias, muco, fibrina e debris de células epiteliais. Algumas poucas vezes, podem ser vistas em continuidade com abscessos de criptas;

- trombos que costumam ser identificados em capilares ou em vasos muito pequenos da parede intestinal em áreas de necrose de coagulação.

Necrose de coagulação e inflamação estão usualmente presentes alternadamente em campos microscópicos adjacentes e/ou até no mesmo campo microscópico. Geralmente a necrose de coagulação é mais intensa do que a inflamação. Essas áreas de isquemia, de inflamação e de tecidos francamente necróticos, além de poderem não se encontrar no mesmo estágio evolutivo, podem-se alternar com áreas intestinais de aspecto normal ou em cicatrização.

2.9 TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento clínico baseia-se em:

- Nada por via oral para prevenir lesão adicional da mucosa e reduzir as necessidades metabólicas do intestino (51). Reduz a distensão, remove substrato fermentável e diminui as necessidades de oxigênio nos intestinos estressados (104). Holzman e Brown (31) afirmam que o reinício da alimentação está indicado 72 horas após a resolução das anormalidades radiográficas e, aproximadamente, entre 7 a 14 dias após a cirurgia. O reinício da via oral deve ser realizado por meio de fórmulas hiposmolares diluídas com progressão gradual até atingir a fórmula indicada e tolerada (131). Porém o tempo de realimentação ainda é controverso (9).

- Sonda gástrica é indicada para manter o trato gastrointestinal descomprimido e minimizar a quantidade de ar introduzida (51,110).

- Nutrição parenteral deve ser iniciada para facilitar a cicatrização dos tecidos doentes e desenvolver crescimento e desenvolvimento (51).

- Tratamento da anemia, da coagulopatia, dos distúrbios eletrolíticos, da insuficiência respiratória, da hipoperfusão e da hipotensão (51). Concentrado de hemácias (10-15 ml/kg) é apropriado na presença de anemia e para manter o hematócrito acima de 40% (118). Se há evidências de coagulopatia, devem ser administrados plaquetas, plasma fresco congelado ou crioprecipitado (118). O uso de colóides torna-se necessário após o aparecimento da síndrome de extravasamento capilar e subsequente hipoalbuminemia com acúmulo de líquido no 3^o espaço e edema generalizado (124).

- Antibióticos devem ser instituídos contra enterococos, enterobactérias e anaeróbios (110). Pela prevalência aumentada de *Staphylococcus aureus* e *epidermidis* metilina-resistentes, a vancomicina deve ser acrescentada ao esquema pensado (110). Também exerce ação sobre o enterococos e estreptococos. A cefalosporina de 3^a geração, cefotaxima, cobre a maioria dos outros organismos relevantes (110).

Faix (51) inicia com vancomicina e gentamicina. Voss *et al.* (45) usam o seguinte esquema: cefotaxima, amicacina e metronidazol. Chandler e Hebra (132) afirmam que o RN de muito baixo peso para a idade está em risco de bacteremia pelo estafilococo coagulase-negativa. O tratamento deve constar de vancomicina,

cefalosporina de 3^a geração e outro agente para combater os germes anaeróbios que costumam ser adquiridos na 1^a semana de vida (132). O tempo de tratamento sugerido varia de 14 a 21 dias (8,104).

Tratamento antifúngico pode ser considerado em prematuros com terapia antibiótica prolongada e que continuam graves e piorando (21).

- A reposição hídrica deve ser realizada com 125 a 300 mL/kg/dia, sempre acompanhada com a monitoração do débito urinário e gravidade específica (104,110).

- Culturas de sangue, urina, cicatriz umbilical e fezes devem ser obtidas.

- Hipotensão, acidose metabólica, perfusão tecidual periférica diminuída e oligúria, que não respondem à ressuscitação volumétrica, podem indicar a necessidade de suporte inotrópico (110). Dopamina tem efeito mais específico na artéria renal e é a primeira escolha na presença de oligúria (104).

- Suporte ventilatório (oxigênio, ventilação) é de vital importância para manter boa oxigenação dos tecidos com hipoperfusão (124). A distensão abdominal costuma reduzir o volume torácico, comprimindo os pulmões e diminuindo a complacência pulmonar (110).

2.10 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Não há consenso geral em relação ao tratamento cirúrgico ideal (12).

Embora o tratamento clínico da ECN tenha permanecido o mesmo por muitas décadas, há um acirrado debate sobre a melhor estratégia cirúrgica nos pacientes que vão necessitar de intervenção cirúrgica (133).

As opções de tratamento são altamente variáveis entre os cirurgiões e, muitas vezes, influenciadas pelo sítio, extensão da doença, estado clínico e peso do RN (12,133).

As lesões podem ser difusas contíguas ou multisegmentares (50%) e focais (50%) (24). Quinze a 20% podem apresentar pan-necrose (19).

A necessidade de tratamento cirúrgico reduz a sobrevivência, independente do peso de nascimento, idade gestacional e idade de apresentação (134).

2.10.1 Drenagem peritoneal (DP)

O tratamento da perfuração intestinal em recém-nascidos de extremo baixo peso com ECN (definidos como menores de 1.000 g), permanece controverso (124).

Em 1975, Marshall e Ein, no Encontro da Associação Canadense de Cirurgias Pediátricas, em Winnipeg, Canadá, relataram pela primeira vez o uso de DP na perfuração intestinal de recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer e que estavam muito instáveis clinicamente. No início, a DP não foi usada como alternativa à laparotomia, mas sim como um método inovador, temporário e desesperado na tentativa de estabilizar estes RN antes da laparotomia (135,136). A drenagem de ar e fezes do abdômen de um RN instável aliviaria sintomas provocados por uma síndrome compartimental e infecção e melhoraria a tolerância para uma laparotomia. Trabalhos posteriores relataram o uso de DP como terapêutica definitiva, sem a necessidade de laparotomia adicional, em casos selecionados (137-139).

As desvantagens enumeradas da DP é que não permite a confirmação da doença, não avalia a extensão do comprometimento intestinal, não consegue uma boa lavagem da cavidade peritoneal e não retira o intestino com necrose (37,140).

As vantagens preconizadas da DP é que se trata de um procedimento tecnicamente fácil, a evacuação do líquido e ar intraperitoneal melhora a síndrome compartimental, o RN não necessita ser transportado ao bloco cirúrgico, não necessita de anestesia geral, não requer estoma e, em 25%-30%, pode não requerer outra cirurgia complementar (136,141).

Várias séries mostraram as vantagens da DP sobre a laparotomia nos recém-nascidos de muito baixo peso (132,142,143), enquanto outras mostraram maior taxa de complicações e maior morbidade (44,144).

Alguns autores sugerem que todos os pacientes submetidos à DP, mesmo quando há melhora da situação clínica, mas que continuam instáveis, com persistência da acidose e coagulopatia, devem submeter-se a um procedimento mais definitivo, precoce, aproveitando a melhora hemodinâmica. A DP deve ser usada para aliviar a situação emergente e permitir algum tempo para estabilizar o RN criticamente doente (145).

Na tentativa de esclarecer relatos conflitantes acerca do tratamento cirúrgico, Moss *et al.* (146) utilizaram metanálise para estudar essas crianças. A metanálise revelou que os pacientes submetidos à DP eram menores e mais prematuros do que os pacientes tratados por laparotomia. Esses autores concluíram que, por causa do marcado viés e da falta de informação sobre a determinação de esses pacientes serem alocados para DP ou laparotomia, a efetividade das duas técnicas não pode ser determinada pela metanálise. Entretanto, a correção do efeito do peso de nascimento na sobrevida não mostrou diferença significativa na sobrevida entre laparotomia e DP.

Moss e colaboradores (147) publicaram um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado, com 117 recém-nascidos com peso menor de 1.500 g com ECN perfurada em 15 centros pediátricos dos E.E.U.U. e Canadá, comparando a DP primária e a laparotomia com ressecção intestinal. Concluíram que o tipo de cirurgia realizada para correção de ECN perfurada não influencia a sobrevida em 90 dias de pós-operatório. O exame clínico nos primeiros dias após a DP não mostra diferenças discerníveis naqueles que vão sobreviver ou não. Isso sugere que não há um meio confiável de determinar quais os pacientes que poderiam ser candidatos a uma laparotomia de resgate. Os melhores sinais citados são acidose metabólica persistente, instabilidade hemodinâmica, coagulopatia e insuficiência respiratória.

Laparotomia subsequente à DP é muitas vezes tecnicamente difícil por causa da peritonite organizada, adesões e escarificação massiva do intestino gangrenoso e isquêmico (148). Os casos que não respondem à DP e, portanto, têm indicação de laparotomia de resgate, devem ser operados em poucos dias. O tempo de resgate é crítico, se deixado para muito tarde o prognóstico é pior (148).

2.10.2 Laparotomia com ressecção e enterostomia

Laparotomia com ressecção e enterostomia tem sido considerada, tradicionalmente, a técnica mais segura. Os principais objetivos da laparotomia são o controle da sepse, a remoção do intestino gangrenoso, de ar e de líquidos intestinais infectados e a preservação do comprimento intestinal tanto quanto seja possível

(12,128,149). A confecção de enterostomia permite a resolução da peritonite e da doença, antes do restabelecimento da continuidade intestinal (149). Em adição, o estoma permite uma cicatrização adequada e o repouso do intestino distal e possibilita a avaliação da viabilidade e do aspecto externo do estoma proximal, que pode refletir a progressão da doença. A alça proximal exteriorizada deve ser saudável, enquanto a distal pode estar em condições marginais de vascularização, em um esforço para preservar a maior extensão possível de intestino (51,110).

As desvantagens que surgem com a enterostomia baseiam-se na dificuldade de restabelecer uma alimentação enteral adequada suficiente para adequado ganho de peso; estomas altos apresentam altas taxas de desidratação e desequilíbrio eletrolítico; enterostomias têm sido associadas com significativa morbidade, incluindo estenose, prolapso, escoriação da pele adjacente; há frequência maior de estenose em alças distais desfuncionalizadas; o fechamento da enterostomia envolve uma segunda anestesia geral e outra cirurgia que requer uma anastomose com seus riscos inerentes (12,150).

2.10.3 Laparotomia com ressecção e anastomose primária

Muitos pesquisadores têm advogado a ressecção com anastomose primária, citando a alta incidência de complicações com enterostomias e as dificuldades de se conseguir adequada alimentação enteral na presença delas (12,151-154). A maioria dos autores reconhece a ressecção intestinal com anastomose primária como alternativa aceitável em algumas situações bem definidas, como doença localizada sem doença distal ao sítio da anastomose, em perfuração recente ou cicatrizada, para evitar uma jejunostomia alta ou se ressecção extensa for necessária (49,151,154,155).

As desvantagens da anastomose primária baseiam-se na possibilidade de ressecção de intestino viável para assegurar uma anastomose em tecido “saudável”; tempo operatório aumentado que pode ser intolerável para estes recém-nascidos gravemente doentes; a inspeção visual do intestino pode não ser confiável em determinar a viabilidade e isto pode colocar em risco a anastomose; a violação de

princípios cirúrgicos tradicionais ao realizar uma anastomose em meio de contaminação peritoneal e o compromisso cardiorespiratório do paciente (32,156).

Embora os relatos iniciais advogassem essa técnica somente na doença focal, a anastomose primária tem, nos últimos anos, ganho muitos adeptos e tem sido sugerida como uma opção válida para pacientes com ECN grave e, mesmo, para aqueles com doença multifocal, quando for possível confirmar a viabilidade do intestino distal (8,150,157). As contra-indicações da anastomose primária, para esses autores, incluíam um intestino distal de viabilidade duvidosa e pacientes instáveis no perioperatório (8,140,157).

Na comparação entre essas duas técnicas cirúrgicas, observam-se relatos que mostram grupos muito diferentes, não permitindo traçar comparações entre as técnicas (149). Geralmente os pacientes escolhidos para enterostomia são mais doentes, com doença mais extensa. Os dados sugerem que a possibilidade de realizar anastomose primária pode ser uma opção em pacientes selecionados. Estudos adicionais são necessários em pacientes que sejam randomizados e distribuídos entre os dois tratamentos (149).

2.10.4 Outras táticas operatórias

Muitas vezes, a preservação de um intestino com uma extensão adequada pode requerer a ressecção de múltiplos segmentos intestinais, com a conseqüente construção de múltiplas enterostomias, ou a conservação de um intestino de viabilidade questionável e uma reexploração cirúrgica em 24-48 horas (158). A reexploração cirúrgica pode ser indicada na presença de intestinos marginalmente viáveis no procedimento primário, em estomas não viáveis, na piora aguda da condição geral do paciente e sepse persistente (156).

Quando há doença extensa, algumas técnicas cirúrgicas têm sido propostas, tentando evitar múltiplas enterostomias ou a realização de anastomose primária em tecido de viabilidade questionável. As principais são mencionadas a seguir. Martin & Neblett (159) utilizaram jejunostomia alta derivativa sem ressecção do intestino doente, reexploração cirúrgica em 6-8 semanas e reconstrução da continuidade

intestinal com o intuito de preservar mais intestino. Schneider & Harrison (160) preconizaram uma técnica bastante peculiar nos casos de intestinos francamente necróticos separados por áreas de viabilidade duvidosa, evitando múltiplas anastomoses ou enterostomias. Ressecaram os segmentos francamente necróticos, construindo diversos segmentos de alças fechadas de intestino potencialmente viável e enterostomia proximal. Após 48 horas, realizaram reexploração, e os segmentos viáveis de intestino foram reanastomosados. Vaughan *et al.* (161) utilizaram a técnica que denominaram de *clip and drop-back*, em que áreas de necrose óbvias eram ressecadas, com irrigação e aspiração da contaminação peritoneal, e os cotos intestinais ligados e devolvidos para dentro do abdômen. A reexploração cirúrgica era programada para ser realizada dentro de 48-72 horas, as áreas necróticas ressecadas e a continuidade intestinal restabelecida.

2.10.5 Fechamento da enterostomia

O fechamento da enterostomia é geralmente realizado eletivamente em 6 a 8 semanas após o episódio inicial de ECN, durante o período de estabilidade fisiológica (32). O tempo de fechamento da enterostomia permanece controverso e deve ser individualizado para cada criança, mas há uma tendência para a restauração precoce da continuidade (162). A maior vantagem em retardar o fechamento advém do fato de que as estenoses intestinais pós-inflamatórias geralmente ocorrem após 6 a 10 semanas da cirurgia primária (32). O pré-requisito essencial é a resolução do processo inflamatório intra-abdominal e um RN clinicamente estável. O fechamento mais precoce é admissível na jejunostomia proximal, ileostomia de alto débito com desequilíbrio hidreletrolítico difícil de ser tratado e perda de peso do neonato (140).

Não há peso ou idade ideal universalmente aceita para fechar uma enterostomia (49).

2.11 COMPLICAÇÕES

O grande percentual de complicações observadas após o tratamento cirúrgico deve-se principalmente às reservas metabólicas diminuídas para sustentar uma adequada resposta metabólica a esta grave doença, ao procedimento cirúrgico e anestésico realizado e também à função imunológica imatura do RN prematuro (163). Outro fator potencial que contribui para as complicações pós-operatórias é a força tecidual diminuída desses recém-nascidos (163). Esse problema relaciona-se às complicações associadas com a integridade tecidual, como deiscência de parede, deiscência de anastomose e prolapso do estoma (163).

A maioria das complicações relacionadas com o estoma costuma ser tratada facilmente (133). As taxas de complicações podem ser altas (32%) (164), porém o verdadeiro impacto é relativamente baixo (133).

O frágil fígado do RN pode sangrar intensamente por qualquer lesão da cápsula de Glisson (110). Hemorragia hepática grave, com ou sem lesão iatrogênica óbvia durante a laparotomia exploradora, tem sido relatada como relativamente comum em recém-nascidos com hipotensão pré-operatória e administração de grandes volumes intravasculares (> 250 ml/kg/dia) (165).

Estenose intestinal é uma complicação tardia relativamente comum e representa a cicatrização fibrótica circunferencial do intestino lesado que ocorre em até 36% dos casos tratados clinicamente e em até em 30% dos casos tratados com cirurgia (32,166). Dois terços das estenoses são encontradas no cólon, geralmente cólon esquerdo (51). O sítio mais comum no intestino delgado é o íleo terminal (51).

ECN recorrente pode acontecer em até 5%-6% dos casos (15,32). Parece não ter correlação com o sítio inicial da doença e área, tempo de realimentação ou técnica operatória (15). Setenta por cento são não-cirúrgicas (15).

Síndrome do intestino curto (SIC) pode ocorrer entre 9% e 25% das crianças sobreviventes (124,131). A SIC nos pacientes sobreviventes com ECN cirúrgica é função da perda de intestino pela isquemia e necrose, ressecção cirúrgica de segmentos intestinais e disfunção absorptiva residual ou de motilidade do intestino remanescente após a resolução da enterocolite aguda (158). ECN é considerada, atualmente, como a principal entidade associada com SIC, suplantando as atresias intestinais, volvo, gastrosquise e doença de Hirschsprung de segmento longo (167-170). A longo prazo, somente alguns pacientes (8%-9%) continuarão a ter disfunção

intestinal importante (44,171). Parece ser um fenômeno temporário. O intestino do prematuro mantém a capacidade de crescimento no último trimestre de gestação, e essa característica torna-se uma vantagem teórica para o ganho de maior extensão intestinal e de adaptação mais precoce com o decorrer do tempo (167,169,172).

Enterostomia de alto débito costuma causar perda de líquidos e eletrólitos e má nutrição. O débito aumentado surge quando grande extensão de intestino é ressecada, quando a exteriorização é muito proximal e quando há dano isquêmico extenso da mucosa intestinal residual. Os neonatos com enterostomia de delgado, independentemente se foram submetidos ou não à ressecção intestinal, sofrem freqüentemente de hiponatremia, crescimento corporal deficiente e acidose metabólica (173). O rim imaturo do prematuro é incapaz de secretar adequadamente ácido (íons hidrogênio) em troca de sódio que está depletado (173). Com depleção grave de sódio, a aldosterona estimula a absorção da maioria do sódio filtrado no túbulo proximal. Isso ocasiona um sódio bastante limitado para as trocas entre o sódio e íons hidrogênio, que ocorrem no túbulo distal, causando acidose metabólica (173). A perda de sódio é acompanhada pela perda de água, mantendo a concentração do líquido extracelular constante (173).

O desenvolvimento neurosensorial e o desenvolvimento somático costumam ser adversamente afetados pela ECN, principalmente nos recém-nascidos de muito baixo peso que necessitam de tratamento cirúrgico (174,175). A ECN cirúrgica aumenta o risco de hemorragia intraventricular em crianças de peso muito baixo ao nascer (176). É possível que ambos, ECN e tratamento cirúrgico, sejam fatores de risco independentes para o desenvolvimento ou progressão de hemorragia intraventricular (176).

2.12 MORTALIDADE

Embora a mortalidade global da ECN tenha declinado nos últimos anos, ela ainda permanece alta nas crianças que requerem cirurgia, entre 20% e 50% (23,29,32,132). As causas dos óbitos estão intimamente relacionadas à sepse, falência de múltiplos órgãos e síndrome do extravasamento capilar (177,178).

Os fatores prognósticos mais identificados na literatura são a extensão difusa da doença (45,46,134), o RN com restrição do crescimento intra-uterino (35,36,46) e a presença de co-morbidades associadas (37).

2.13 CONSIDERAÇÕES SOBRE A PREVENÇÃO DA ECN

Nos últimos anos, diferentes estratégias na prevenção de ECN têm sido desenvolvidas (15). Nenhuma das estratégias foi realmente uma descoberta (15). Verdadeiramente, poucas têm provado serem eficazes em diminuir a incidência de ECN.

- Leite materno

Em alguns estudos, não tem sido gratificante a expectativa de que o leite materno seja fator protetor na prevenção da ECN (15). ECN tem ocorrido em crianças alimentadas exclusivamente com leite humano, especialmente aquele que foi refrigerado, congelado ou pasteurizado (15). Alguns autores têm observado doença mais leve naqueles alimentados por leite materno (179).

Porém a maioria dos estudos epidemiológicos e em animais mostrou que o leite materno é fator protetor na prevenção de ECN (180,181). Recém-nascidos prematuros alimentados exclusivamente por fórmula têm risco quatro a dez vezes maior de ECN quando comparados com os alimentados por leite humano (180,182). Múltiplos fatores imunoprotetores parecem prevenir o desenvolvimento de ECN, incluindo imunoglobulinas, lisozima, lactoferrina, eritropoetina, fator de crescimento epidérmico (EGF) e a enzima PAF-acetilidrolase (183).

O leite materno pasteurizado apresenta menor teor protéico do que o leite da própria mãe, porém a presença de fatores anti-infecciosos, imunológicos e o fator de crescimento epidérmico podem trazer proteção à criança (184).

- Esteróides antenatal

Induzem e aceleram a maturação das microvilosidades intestinais por indução dos sistemas enzimáticos. Seu uso como medida preventiva de ECN ainda necessita de mais sustentação científica (183,184).

- Imunoglobulinas

Evidências mostram que a administração de imunoglobulinas orais, principalmente IgA, não previnem ECN. *The Cochrane Neonatal Collaborative Review Group* recentemente concluiu, baseado nos ensaios disponíveis, não existirem ainda evidências que suportem a administração de imunoglobulinas orais na prevenção de ECN (185).

- Eritropoetina

O leite materno contém uma grande quantidade do fator de crescimento denominado eritropoetina, cuja ação é estimular a eritropoiese e melhorar a migração do enterócito, quando há lesão epitelial, restabelecendo a continuidade da mucosa (186,187).

- Antibióticos orais profiláticos

Os antibióticos orais podem reduzir a incidência ou a gravidade da ECN, mas não têm sido recomendados de rotina pelo risco, em potencial, do desenvolvimento de bactérias resistentes e absorção indiscriminada (15).

- Alimentos tróficos, nutrientes protetores

Os alimentos considerados tróficos não-nutritivos são o fator de crescimento epidérmico e as poliaminas que estimulam o crescimento epitelial (15). Os tróficos nutritivos são a glutamina, a arginina e os ácidos graxos tipo ômega-3 (15).

Os alimentos tróficos melhoram a atividade das enzimas digestivas, aumentam a liberação de hormônios digestivos e aumentam o fluxo sanguíneo e a motilidade intestinal nos prematuros (188).

O aminoácido arginina é o mais rico em nitrogênio e é o precursor da formação de óxido nítrico endotelial, potente vasodilatador local e de grande utilidade na manutenção da integridade da mucosa (15). Regula o tônus basal das arteríolas, exercendo importante papel no controle do fluxo sanguíneo para a mucosa intestinal (184,188,189).

O ácido graxo ômega-3 tem efeitos antiinflamatórios, e essa modulação é principalmente dependente da produção de prostaglandinas, tromboxanes e leucotrienes. Também tem efeito imunomodulador por meio da ativação de sinais de transdução intracelulares e alterações da expressão genética e modificações no ecossistema bacteriano por ruptura da membrana da parede da bactéria (189,190).

- Probióticos

De acordo com Chen e Walker (191), probióticos são produtos que contêm microorganismos viáveis em número suficiente para alterar a microflora existente no intestino e exercer efeitos benéficos. Os efeitos dos probióticos compreendem a regulação da permeabilidade intestinal, a produção e a secreção de substâncias antimicrobianas, o estímulo para respostas imunológicas e a proteção da mucosa contra a colonização por germes patogênicos (191).

Recentes estudos têm sugerido que a administração de probióticos nos prematuros pode prevenir a ECN (191).

A segurança com a suplementação com probióticos ainda não foi determinada em ensaios clínicos prospectivos. Poderiam causar infecções em humanos, principalmente nos imunocomprometidos (192). Porém, até o presente momento, nenhum dos ensaios clínicos relatou efeitos adversos e nenhum episódio de infecção patogênica causado por organismo probiótico foi detectado (15). Maior número de ensaios clínicos é para avaliar a segurança e a eficácia dos probióticos e para melhor definir os benefícios e riscos no RN prematuro (192,193).

- Prebióticos

Prebióticos são suplementos dietéticos não-digestivos, como os carboidratos de cadeia longa ou mucinas, que estimulam seletivamente a proliferação de bactérias comensais benéficas (probióticos). Essa proliferação de comensais deve-se à alteração do microambiente intestinal, formação de um meio ácido e aumento dos produtos de fermentação (ácidos graxos de cadeia curta) (191).

Muito poucas estratégias têm-se mostrado eficazes na diminuição da incidência de ECN. As medidas que parecem ser razoáveis são a diminuição de nascimentos prematuros, o uso de esteróides antenatais, a alimentação com leite materno e o uso de alimentos tróficos (15).

2.14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Touloukian RJ, Berdon WE, Amoury RA, Santulli TV. Surgical experience with necrotizing enterocolitis in the infant. *J Pediatr Surg* 1967;2:389-96.
- (2) Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics* 1975;55:376-87.
- (3) Rowe MI. Necrotizing enterocolitis. In: Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neill Jr JA, Rowe MI, editors. *Pediatric Surgery*. 4th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1986. p. 944-58.
- (4) Thelander HE. Perforation of the gastrointestinal tract of the newborn infant. *Am J Dis Child* 1939;58:371-4.
- (5) Henley WL. History. In: Brown E.G, Sweet AY, editors. *Neonatal necrotizing enterocolitis*. New York: Grune & Stratton; 1980. p.1-10.
- (6) Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA. Necrotizing enterocolitis in the premature infant. *Radiology* 1964;83:879-87.
- (7) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- (8) Pierro A. The surgical management of necrotising enterocolitis. *Early Human Development* 2005;81:79-85.
- (9) Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:349-55.
- (10) Lugo-Vicente H. Necrotizing enterocolitis. *Bol Asoc Med PR* 2003;95:17-22.
- (11) Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984; 310:1093-101.
- (12) Pierro A, Hall N. Surgical treatment of infants with necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003;8:223-32.
- (13) Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-83.
- (14) Höllwarth ME, Schober P, Pfleger A, Sauer H. Necrotizing enterocolitis. Results of surgery. *Pediatr Surg Int* 1992;7:421-7.
- (15) Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003;8:449-59.
- (16) Albanese CT, Rowe MI. Necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 1995; 4:200-6.

- (17) Llanos AR, Moss ME, Pinzón MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinatol Epidemiol* 2002;16:342-9.
- (18) Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD Neonatal Research Network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 2003;27:281-7.
- (19) Henry MCW, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2004;28:221-33.
- (20) Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:205-18.
- (21) Pellegrini M, Lagrasta N, García García C, Campos Serna J, Zicari E, Marzocca. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2002;6:19-25.
- (22) Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:2-7.
- (23) Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Publ Health* 1997;87:2026-31.
- (24) Noerr B. Part 1. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. *Adv Neonatal Care* 2003;3:107-20.
- (25) McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Pereira G, Stafford PW, Gaynor JW et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2000;106:1080-7.
- (26) Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine-year experience. *Am J Child* 1981;135:603-7.
- (27) Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg* 2003;38:1039-42.
- (28) Holman RC, Stehr-Green JK, Zelasky MT. Necrotizing enterocolitis mortality in United States, 1979-1985. *Am J Public Health* 1989;79:987-9.
- (29) Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:111-5.
- (30) Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Healey PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg* 1994;29:987-91.
- (31) Holzman IR, Brown DR. Necrotizing enterocolitis: a complication of prematurity. *Semin Perinatol* 1986;10:208-16.
- (32) Ricketts RR, Jerles ML. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. *World J Surg* 1990;14:600-5.

- (33) Spigland N, Yazbeck S, Dejardins JG. Surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 1990;5:355-8.
- (34) Cikrit D, Mastrandrea J, West KW, Schreiner RL, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis: factors affecting mortality in 101 surgical cases. *Surgery* 1984;96:648-53.
- (35) Dykes EH, Fitzgerald RJ, O'Donnell B. Surgery for neonatal necrotizing enterocolitis in Ireland 1980-1985. *Intensive Care Med* 1989;15(Suppl 1):S24-6.
- (36) Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, Schiff E. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17:187-92.
- (37) Ehrlich PF, Sato TT, Short BL, Hartman GE. Outcome of perforated necrotizing enterocolitis in the very low-birth weight neonate may be independent of the type of surgical treatment. *Am Surg* 2001;67:752-6.
- (38) Kosloske AM, Musemeche CA, Ball WS. Necrotizing enterocolitis: value of radiographic findings to predict outcome. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:771-4.
- (39) Molik KA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA, Grosfeld JL. Portal venous air: the poor prognosis persists. *J Pediatr Surg* 2001;36:1143-5.
- (40) Sharma R, Tepas III JJ, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005;40:371-6.
- (41) Barnard JA, Cotton RB, Lutin W. Necrotizing enterocolitis. Variables associated with severity of disease. *Am J Dis Child* 1985;139:375-7.
- (42) Buras R, Guzzeta P, Avery G, Naulty C. Acidosis and hepatic portal gas venous: indications for surgery in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1986;78:273-7.
- (43) Fashing G, Höllwarth ME, Schmidt B, Sauer H. Necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Surg Int* 1992;7:428-30.
- (44) Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vazquez D, Grosfeld JL, Ziegler MM. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg* 1995;30:994-9.
- (45) Voss M, Moore SW, van der Merwe I, Pieper C. Fulminating necrotizing enterocolitis: outcome and prognostic factors. *Pediatr Surg Int* 1998;13:576-80.
- (46) Ketzer de Souza JC, Motta UIC, Ketzer CR. Prognostic factors of mortality in newborns with necrotizing enterocolitis submitted to exploratory laparotomy. *J Pediatr Surg* 2001;36:482-6.

- (47) Neu J. Necrotizing enterocolitis: an update. *Acta Paediatr* 2005; 94(Suppl 449):100-5.
- (48) Engum SA, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:123-30.
- (49) Kim SS, Albanese CT. Necrotizing enterocolitis. In: Grosfeld JL, O'Neill Jr JA, Coran AG, Fonkalsrud EW, editors. *Pediatric surgery*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p.1427-52.
- (50) Simmonds A, LaGamma EF. Addressing the "New" NEC: Part I: rediscovering the basics. *Indian J Pediatr* 2006;73:1011-8.
- (51) Faix RG, Adams JT. Neonatal necrotizing enterocolitis: current concepts and controversies. *Adv Pediatr Infect Dis* 1994;9:1-37.
- (52) Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J* 2001;15:1398-403.
- (53) Singh J, Sinha S. Necrotizing enterocolitis: an unconquered disease. *Indian Pediatr* 2002;39:229-37.
- (54) Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(Suppl):1035S-45S.
- (55) Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:369-77.
- (56) McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cell Microbiol* 2001;3:1-11.
- (57) Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999;80:F167-73.
- (58) Walker WA. Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 Suppl 2:S2-7.
- (59) Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr* 1990;117(1 Pt 2):S6-13.
- (60) Horton KK. Pathophysiology and current management of necrotizing enterocolitis. *Neonatal Netw* 2005;24:37-46.
- (61) Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. Physiology and pathophysiology. *Clin Perinatol* 2002;29:23-39.
- (62) Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:152-8.

- (63) Hsueh W, Caplan MS, Qu X-W, Tan X-D, De Plaen IG, Gonzales-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol* 2002;6:6-23.
- (64) Hackam DJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. Disordered enterocyte signaling and intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:49-57.
- (65) Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, Hackam DJ. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock* 2007;27:124-33.
- (66) Neu J, Chen M, Beierle E. Intestinal innate immunity: how does it relate to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:137-44.
- (67) Taupin D, Podolsky DK. Trefoil factors: initiators of mucosal healing. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2003;4:721-33.
- (68) Vieten D, Corfield A, Carroll D, Ramani P, Spicer R. Impaired mucosal regeneration in neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2005;21:153-60.
- (69) Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ. Secretion of microbicidal α -defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nature Immunol* 2000;1:113-8.
- (70) Müller CA, Autenrieth IB, Peschel A. Innate defenses of the intestinal epithelial barrier. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:1297-307.
- (71) Salzman NH, Polin RA, Harris MC, Ruchelli E, Hebra A, Zirin-Butler S et al. Enteric defensin expression in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 1998;44:20-6.
- (72) Bäckhed F, Hornef M. Toll-like receptor 4-mediated signaling by epithelial surfaces: necessity or threat? *Microbes Infect* 2003;5:951-9.
- (73) Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004;118:229-41.
- (74) Gibbs K, Lin J, Holzman IR. Necrotising enterocolitis: the state of the science. *Ind J Pediatr* 2007;74:67-72.
- (75) Hornef MW, Frisan T, Vandewalle A, Normark S, Richter-Dahlfors A. Toll-like receptor 4 resides in the Golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells. *J Exp Med* 2002;195:559-70.
- (76) Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003;21:351-76.
- (77) De Plaen IG, Liu SXL, Tian R, Neequaye I, May MJ, Han XB et al. Inhibition of nuclear factor- κ B ameliorates bowel injury and prolongs survival in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2007;61:716-21.

- (78) Cetin S, Ford H, Sysko LR, Agarwal C, Wang J, Neal MD et al. Endotoxin inhibits intestinal epithelial restitution through activation of Rho-GTPase and increased focal adhesions. *J Biol Chem* 2004;279:24592-600.
- (79) Larsen M, Tremblay ML, Yamada KM. Phosphatases in cell-matrix adhesion and migration. *Nature Rev* 2003; 4:700-11.
- (80) Horwitz AR, Parsons JT. Cell migration- movin' on. *Science* 1999;286:1102-3.
- (81) Basson MD. In vitro evidence for matrix regulation of intestinal epithelial biology during mucosal healing. *Life Sci* 2001;69:3005-18.
- (82) Cetin S, Dunklebarger J, Li J, Boyle P, Ergun O, Qureshi F et al. Endotoxin differentially modulates the basolateral and apical sodium/proton exchangers (NHE) in enterocytes. *Surgery* 2004;136:375-83.
- (83) Putney LK, Denker SP, Barber DL. The changing face of the Na⁺/H⁺ exchanger, NHE1: structure, regulation, and cellular actions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:527-52.
- (84) Masereel B, Pochet L, Laeckmann D. An overview of inhibitors of Na⁺/H⁺ exchanger. *Eur J Med Chem* 2003;38:547-54.
- (85) Chung DH, Ethridge RT, Kim S, Owens-Stoval S, Hernandez A, Kelly DR, Evers BM. Molecular mechanisms contributing to necrotizing enterocolitis. *An Surg* 2001;233:835-42.
- (86) Tan XD, Chen YH, Liu QP, Gonzalez-Crussi F, Liu XL. Prostanoids mediate the protective effect of trefoil factor 3 in oxidant-induced intestinal epithelial cell injury: role of cyclooxygenase-2. *J Cell Sci* 2000;113:2149-55.
- (87) Grishin A, Wang J, Hackam D, Qureshi F, Upperman J, Zamora R, Ford HR. p38 MAP kinase mediates endotoxin-induced expression of cyclooxygenase-2 in enterocytes. *Surgery* 2004;136:329-35.
- (88) Zamuner SR, Warriar N, Buret AG, MacNaughton WK, Wallace JL. Cyclooxygenase 2 mediates post-inflammatory colonic secretory and barrier dysfunction. *Gut* 2003;52:1714-20.
- (89) Pender SLF, Tickle SP, Docherty AJP, Howie D, Wathen NC, MacDonald TT. A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut. *J Immunol* 1997;158:1582-90.
- (90) Pender SLF, Braegger C, Günther U, Monteleone G, Meuli M, Schuppan D, Macdonald TT. Matrix metalloproteinases in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2003;54:160-4.
- (91) Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling. *Nature Rev* 2007;8:221-33.
- (92) Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001;357:593-615.

- (93) Potoka DA, Nadler EP, Upperman JS, Ford H. Role of nitric oxide and peroxynitrite in gut barrier failure. *World J Surg* 2002;26:806-11.
- (94) Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol* 1996;271 (5 Pt 1):C1424-37.
- (95) Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004;49:1359-77.
- (96) Hoffman RA, Zhang G, Nüssler C, Gleixner SL, Ford HR, Simmons RL, Watkins SC. Constitutive expression of inducible nitric oxide synthase in the mouse ileal mucosa. *Am J Physiol* 1997;272 (2 Pt 1):G383-92.
- (97) Lu H, Zhu B, Xue XD. Role of neuronal nitric oxide synthase and inducible nitric oxide synthase in intestinal injury in neonatal rats. *World J Gastroenterol* 2006;12:4364-8.
- (98) Tepperman BL, Brown JF, Whittle BJR. Nitric oxide synthase induction and intestinal cell viability in rats. *Am J Physiol* 1993;265 (2 Pt 1):G214-8.
- (99) Upperman JS, Potoka D, Grishin A, Hackam D, Zamora R, Ford HR. Mechanisms of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:159-66.
- (100) Ford H. Mechanism of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2006;41:294-9.
- (101) Kanto WP, Hunter JE, Stoll BJ. Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:335-46.
- (102) Stoll BJ, Kanto WP, Glass RI. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr* 1980;96:447-51.
- (103) Wilson R, Kanto WP, McCarthy BJ. Short communication. Age at onset of necrotizing enterocolitis: an epidemiologic analysis. *Pediatr Res* 1982;16:82-4.
- (104) Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Prob Pediatr* 1987;17:219-87.
- (105) Santos MM. Enterocolite necrosante. In: Maksoud, editor. *Cirurgia Pediátrica*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003.p.650-9.
- (106) Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1994;29:663-6.
- (107) Buonomo C. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Radiol Clin North Am* 1999;37:1187-98.
- (108) Daneman A, Woodward S, da Silva M. The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). A review of 47 cases and the literature. *Pediatr Radiol* 1978;7:70-7.

- (109) Rabinowitz JG, Siegle RL. Changing clinical and roentgenographic patterns of necrotizing enterocolitis. *Am J Roentgenol* 1976;126:560-6.
- (110) Nakayama DK. Necrotizing enterocolitis. In: Nakayama DK, Bose CL, Chescheir NC, Valley RD. *Critical care of the surgical newborn*. New York: Futura; 1997. p. 383-406.
- (111) Frey EE, Smith W, Franken EA, Wintermeyer KA. Analysis of bowel perforation in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* 1987;17:380-2.
- (112) Cikrit D, Mastandrea J, Grosfeld JL, West KW, Schreiner RL. Significance of portal vein air in necrotizing enterocolitis: analysis of 53 cases. *J Pediatr Surg* 1985;20:425-30.
- (113) Bell RS, Graham CB, Stevenson JK. Roentgenologic and clinical manifestations of neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Roentgenol* 1971;112:123-34.
- (114) Morrison SC, Jacobson JM. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:347-63.
- (115) Leonidas JC, Krasna IH, Fox HA, Broder MS. Peritoneal fluid in necrotizing enterocolitis: a radiological sign of clinical deterioration. *J Pediatr* 1973;82:672-5.
- (116) Bömelburg T, von Lengerke HJ. Sonographic findings in infants with suspected necrotizing enterocolitis. *Eur J Radiol* 1992;15:149-53.
- (117) Merritt CRB, Goldsmith JP, Sharp MJ. Sonographic detection of portal venous gas in infants with necrotizing enterocolitis. *Am J Roentgenol* 1984;143:1059-62.
- (118) Chandler JC, Smith SD. Necrotizing enterocolitis. In: Mattei P, editor. *Pediatric Surgery. Surgical directives*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.293-301.
- (119) Silva CT, Daneman A, Navarro OM, Moore AM, Moineddin R, Gerstle JT et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* 2007;37:274-82.
- (120) Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color Doppler US. *Radiology* 2005;235:587-94.
- (121) Kling PS, Hutter JJ. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis: 25 years later. *J Perinatol* 2003;23:523-30.
- (122) Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Eaton S, Pierro A. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001;36:799-803.
- (123) Foglia RP. Necrotizing enterocolitis. *Curr Probl Surg* 1995;32:757-823.

- (124) Dimmitt RA, Moss RL. Clinical management of necrotizing enterocolitis. *NeoReviews* 2001;2:E110-7.
- (125) Porcyrus M, Korones SB, Yang W, Boulden TF, Bada HS. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;116:1064-9.
- (126) Fraga JC. Urgências cirúrgicas no recém-nascido: detecção e conduta. In: Procianoy RS, Leone CR, editors. Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN) – Sistema de Educação Médica Continuada a Distância. Porto Alegre: Artmed/Panamericana Editora; 2005. p. 149-215.
- (127) Kosloske AM, Goldthorn JF. Paracentesis as an aid to the diagnosis of intestinal gangrene. *Arch Surg* 1982;117:571-5.
- (128) Albanese CT, Rowe MI. Necrotizing enterocolitis. In: O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG, editors. *Pediatric surgery*. 5th ed. St Louis: Mosby; 1998. p.1297-320.
- (129) Ricketts RR. The role of paracentesis in the management of infants with necrotizing enterocolitis. *Am Surgeon* 1986; 52:61-5.
- (130) Swanson VL, Landing BH. Pathology. In: Brown EG, Sweet AY (eds.). *Neonatal necrotizing enterocolitis*. New York: Grune & Stratton; 1980. p.129-41.
- (131) Ricketts RR. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis. *Ann Surg* 1984;200:653-7.
- (132) Chandler JC, Hebra A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg* 2000;9:63-72.
- (133) Nadler EP, Upperman JS, Ford HR. Controversies in the management of necrotizing enterocolitis. *Surg Infect* 2001;2:113-20.
- (134) Kanto WP, Wilson R, Ricketts RR. Management and outcome of necrotizing enterocolitis. *Clin Pediatr* 1985;24:79-82.
- (135) Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1977;12:963-6.
- (136) Cheu HW, Sukarochana K, Lloyd DA. Peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1988;557-61.
- (137) Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler RM. A 13-year experience with peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis perforation. *J Pediatr Surg* 1990;25:1034-7.
- (138) Morgan LJ, Shochat SJ, Hartman GE. Peritoneal drainage as primary management of perforated NEC in the very low birth weight infant. *J Pediatr Surg* 1994;29:310-4.

- (139) Azarow KS, Ein SH, Shandling B, Wesson d, Superina R, Filler RM. Laparotomy or drain for perforated necrotizing enterocolitis: who gets what and why ? *Pediatr Surg Int* 1997;12:137-9.
- (140) Sato TT, Oldham KT. Abdominal drain placement versus laparotomy for necrotizing enterocolitis with perforation. *Clin Perinatol* 2004;31:577-89.
- (141) Dzakovic A, Notrica DM, Smith E, Wesson DE, Jaksic T. Primary peritoneal drainage for increasing ventilatory requirements in critically ill neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001;36:730-2.
- (142) Lessin MS, Luks FI, Wesselhoeft CW, Gilchrist BF, Iannitti D, DeLuca FG. Peritoneal drainage as definitive treatment for intestinal perforation in infants with extremely low birth weight (< 750 g). *J Pediatr Surg* 1998;33:370-2.
- (143) Demestre X, Ginovart G, Figueras-Aloy J, Porta R, Krauel X, Garcia-Alix A, Raspall F. Peritoneal drainage as primary management in necrotizing enterocolitis: a prospective study. *J Pediatr Surg* 2002;37:1534-9.
- (144) Ahmed T, Ein S, Moore A. The role of peritoneal drains in treatment of perforated necrotizing enterocolitis: recommendations from recent experience. *J Pediatr Surg* 1998;33:1468-70.
- (145) Romero RM, Garcia-Casillas MA, Matute JA, Barrientos G, Zamora E, Megías A, Cerdá J et al. Papel del drenaje peritoneal en la enterocolitis del prematuro crítico. *Cir Pediatr* 2005;18:88-92.
- (146) Moss RL, Dimmitt RA, Henry MC, Geraghty N, Efron B. A meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001;36:1210-3.
- (147) Moss L, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006;354:2225-34.
- (148) Camberos A, Patel K, Applebaum H. Laparotomy in very small premature infants with necrotizing enterocolitis or focal intestinal perforation: postoperative outcome. *J Pediatr Surg* 2002;37:1692-5.
- (149) Henry MCW, Moss RL. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis: bringing evidence to the bedside. *Sem Pediatr Surg* 2005;14;181-90.
- (150) Hall NJ, Curry J, Drake DP, Spitz L, Kiely EM, Pierro A. Resection and primary anastomosis is a valid surgical option for infants with necrotizing enterocolitis who weigh less than 1.000 g. *Arch Surg* 2005;140:1149-51.
- (151) Kiesewetter WB, Taghizadeh F, Bower RJ. Necrotizing enterocolitis: is there a place for resection and primary anastomosis? *J Pediatr Surg* 1979;14:360-3.
- (152) Harberg FJ, McGill CW, Saleem MM, Halbert R, Anastassiou P. Resection with primary anastomosis for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1983;18:743-5.

- (153) Pokorny WJ, Garcia-Prats JA, Barry YN. Necrotizing enterocolitis: incidence, operative care, and outcome. *J Pediatr Surg* 1986;21:1149-54.
- (154) Griffiths DM, Forbes DA, Pemberton PJ, Penn IA. Primary anastomosis for necrotising enterocolitis: a 12-year experience. *J Pediatr Surg* 1989;24:515-8.
- (155) Sparnon AL, Kiely EM. Resection and primary anastomosis for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 1987;2:101-4.
- (156) Fasching G, Höllwarth ME, Schmidt B, Mayr J. Surgical strategies in very-low-birthweight neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:62-4.
- (157) Singh M, Owen A, Gull S, Morabito A, Bianchi A. Surgery for intestinal perforation in preterm neonates: anastomosis vs stoma. *J Pediatr Surg* 2006;41:725-9.
- (158) Petty JK, Ziegler MM. Operative strategies for necrotizing enterocolitis: the prevention and treatment of short-bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:191-8.
- (159) Martin LW, Neblett WW. Early operation with intestinal diversion for Necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1981;16:252-5.
- (160) Schneider PA, Harrison MR. Sausage resection of ischemic intestine. *J Pediatr Surg* 1987;22:1011-2.
- (161) Vaughan WG, Grosfeld JL, West K, Scherer III LR, Villamizar E, Rescorla FJ. Avoidance of stomas and delayed anastomosis for bowel necrosis: the "clip and drop-back" technique. *J Pediatr Surg* 1996;31:542-5.
- (162) Musemeche CA, Kosloske AM, Ricketts RR. Enterostomy in necrotizing enterocolitis: an analysis of techniques and timing of closure. *J Pediatr Surg* 1987;22:479-83.
- (163) Chwals WJ, Blakely ML, Cheng A, Neville HL, Jaksic T, Cox CS, Lally KP. Surgery-associated complications in necrotizing enterocolitis: a multiinstitutional study. *J Pediatr Surg* 2001;36:1722-4.
- (164) Haberlik A, Höllwarth ME, Windhager U, Schober PH. Problems of ileostomy in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:74-6.
- (165) Vanderkolk WE, Kurz P, Daniels J, Warner BW. Liver hemorrhage laparotomy in patients with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1996;31:1063-7.
- (166) Schwartz MZ, Hayden CK, Richardson CJ, Tyson KRT, Lobe TE. A prospective evaluation of intestinal stenosis following necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1982;17:764-9.
- (167) Grosfeld JL, Rescorla FJ, West KW. Short bowel syndrome in infancy and childhood. Analysis of survival in 60 patients. *Am J Surg* 1986;151:41-6.

- (168) Georgeson KE, Breaux CW Jr. Outcome and intestinal adaptation in neonatal short-bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1992;27:344-8.
- (169) Galea MH, Holliday H, Carachi R, Kapila L. Short-bowel syndrome: a collective review. *J Pediatr Surg* 1992;27:592-6.
- (170) Sigalet DL. Short bowel syndrome in infants and children: an overview. *Semin Pediatr Surg* 2001;10:49-55.
- (171) Ricketts RR. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel syndrome. *Clin Perinatol* 1994;21:365-87.
- (172) Touloukian RJ, Smith GJW. Normal intestinal length in preterm infants. *J Pediatr Surg* 1983;18:720-3.
- (173) Bower TR, Pringle KC, Soper RT. Sodium deficit causing decreased weight gain and metabolic acidosis in infants with ileostomy. *J Pediatr Surg* 1988;23:567-72.
- (174) St Peter SD, Ostlie DJ. Necrotizing enterocolitis. In: Ashcraft KW, Holcomb III GW, Murphy JP, editors. *Pediatric surgery*. 4 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.461-76.
- (175) Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115:696-703.
- (176) Jen HC, Graber JJ, Hill JL, Alaish SM, Voigt RW, Strauch ED. Surgical necrotizing enterocolitis and intraventricular hemorrhage in premature infants below 1.000 g. *J Pediatr Surg* 2006;41:1425-30.
- (177) Morecroft JL, Spitz L, Hamilton PA, Holmes SJK. Necrotizing enterocolitis - multisystem organ failure of the newborn? *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:21-3.
- (178) Sonntag J, Wagner M, Waldschmidt J, Wit J, Obladen M. Multisystem organ failure and capillary leak syndrome in severe necrotizing enterocolitis of very low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 1998;33:481-4.
- (179) Dvorak B, Halpern MD, Holubec H, Dvorakova K, Dominguez JA, Williams CS et al. Maternal milk reduces severity of necrotizing enterocolitis and increases intestinal IL-10 in a neonatal rat model. *Pediatr Res* 2003;53:426-33.
- (180) McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F11-4.
- (181) Berseth CL. Feeding strategies and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:170-3.
- (182) Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990;336:1519-23.

- (183) Reber KM, Nankervis CA. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatol* 2004;31:157-67.
- (184) Oliveira ND, Miyoshi MH. Avanços em enterocolite necrosante. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(1 Supl):S16-22.
- (185) Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001816.
- (186) Ledbetter DJ, Juul SE. Erythropoietin and the incidence of necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *J Pediatr Surg* 2000;35:178-82.
- (187) Coombs RC. The prevention and management of necrotizing enterocolitis. *Curr Pediatr* 2003;13:184-9.
- (188) McClure RJ. Trophic feeding of the preterm infant. *Acta Paediatr Suppl* 2001;90:19-21.
- (189) Neu J. Arginine supplementation and the prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2002;140:389-91.
- (190) Teitelbaum JE, Walker WA. Review: the role of omega 3 fatty acids in intestinal inflammation. *J Nutr Bioch* 2001;12:21-32.
- (191) Chen CC, Walker WA. Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states. *Adv Pediatr* 2005;52:77-104.
- (192) Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeier J, Vaara M et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis* 2003;36:775-80.
- (193) Caplan MS, Jilling T. Neonatal necrotizing enterocolitis: possible role of probiotic supplementation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S18-22.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a importância da localização da enterocolite necrosante (ECN) na mortalidade dos recém-nascidos submetidos à laparotomia exploradora.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar a influência da localização da doença por sítio anatômico de comprometimento e por estratificação na ocorrência de óbito.
- Analisar a influência da localização da doença (sítio anatômico e estratificação) na ocorrência de óbito relacionada à extensão da doença.
- Analisar a influência da extensão estratificada da doença e do recém-nascido pequeno para a idade gestacional na ocorrência de óbito.
- Desenvolver modelo prognóstico de mortalidade, incluindo as variáveis: localização da doença, recém-nascido pequeno para a idade gestacional e extensão da doença.

4 ARTIGO

**INFLUÊNCIA DA LOCALIZAÇÃO DA ENTEROCOLITE
NECROSANTE NA MORTALIDADE - ESTUDO PROSPECTIVO DE
141 RECÉM-NASCIDOS SUBMETIDOS À LAPAROTOMIA**

(Versão em Português)

INFLUÊNCIA DA LOCALIZAÇÃO DA ENTEROCOLITE NECROSANTE NA MORTALIDADE - ESTUDO PROSPECTIVO DE 141 RECÉM-NASCIDOS SUBMETIDOS À LAPAROTOMIA

Enterocolite necrosante neonatal (ECN) representa um espectro de doença intestinal caracterizada por necrose segmentar ou difusa de variável extensão e profundidade (1,2), podendo ser complicada por perfuração intestinal, sepse grave e significativa morbimortalidade (3,4). É a emergência cirúrgica, intra-abdominal e gastrointestinal adquirida mais comum no recém-nascido (RN) na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) (1,2,5,6).

A incidência de ECN varia entre países, diferentes centros, regiões e hospitais (7). Ela afeta 0,5% de todos os recém-nascidos vivos, 2% a 5% de todos os RN de baixo peso ao nascer (1,8) e em torno de 10% de todos os RN de muito baixo peso ao nascer (peso < 1.500 g) (2). Séries selecionadas mostram uma taxa que varia entre 1% e 7% de todas as admissões de uma UTIN e entre 0,5 a 5 casos por 1.000 recém-nascidos nascidos vivos (8,9).

Aproximadamente 20% a 63% dos recém-nascidos com ECN vão desenvolver doença avançada e necessitar de tratamento cirúrgico (10-12).

A taxa de mortalidade global varia de 10% a 50%, aproximando-se de 100% nos recém-nascidos com a forma mais grave da doença, caracterizada pelo pancomprometimento intestinal (13). Diversos fatores prognósticos têm sido citados na literatura como indicadores de má evolução da doença, sendo os principais: peso de nascimento inferior a 1.000 g (14,15), idade gestacional baixa (16,17), RN pequeno para a idade gestacional (18,19), doença associada (18,20), portograma aéreo (12,21,22), necessidade de tratamento cirúrgico (23,24), doença com comprometimento de intestino delgado (25,26) e doença com comprometimento extenso do intestino (20,27).

A literatura mundial tem mostrado que a doença localizada no intestino delgado tem maior mortalidade do que a doença localizada no cólon ou região

ileocecal. Diversos trabalhos, em décadas passadas, demonstraram essa afirmação (25,26,28-31). Esses estudos não se preocuparam em realizar uma análise estatística mais profunda (multivariável) relacionada à localização da doença. Baseados em nossa observação de que os recém-nascidos com doença do intestino delgado pareciam mais doentes e apresentavam taxa de óbito maior, resolvemos realizar este trabalho prospectivo com a finalidade de testar essa hipótese.

Pacientes e Método

Pacientes

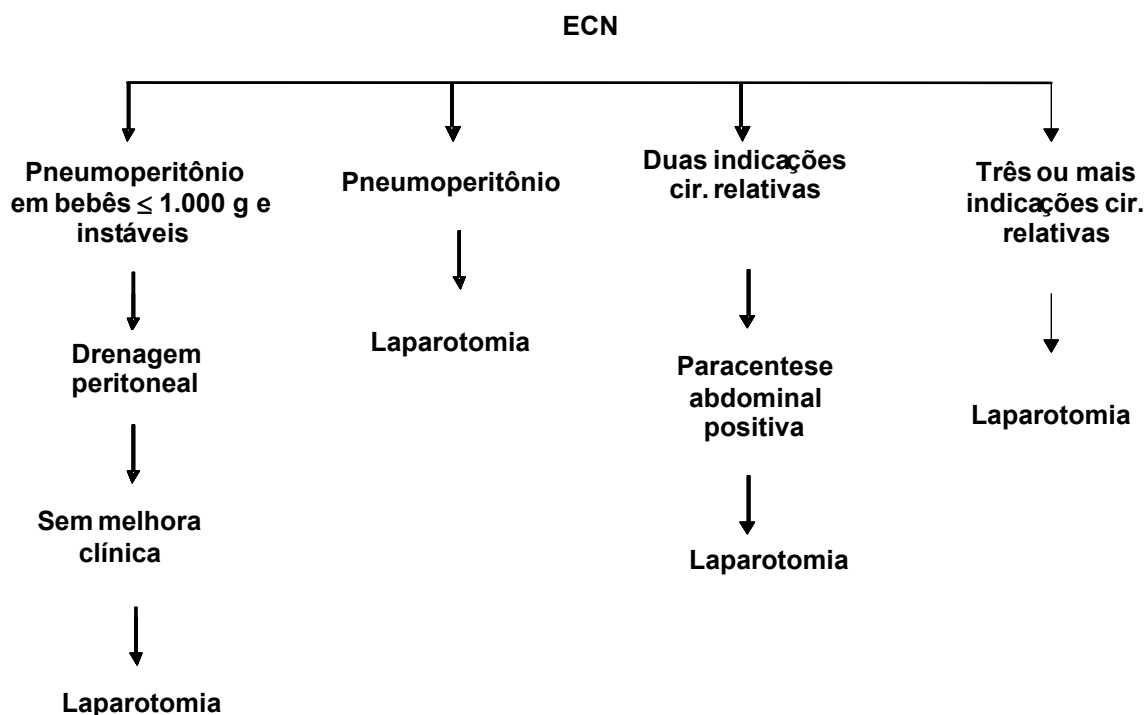
Entre novembro de 1991 e dezembro de 2005 (14 anos), 141 recém-nascidos com ECN necessitaram de laparotomia exploradora como forma de tratamento no Hospital da Criança Conceição, em Porto Alegre, sul do Brasil. Os critérios para a inclusão no estudo foram: achados cirúrgicos e achados histopatológicos de tecidos obtidos na laparotomia exploradora compatíveis com ECN (32). Nos casos sem ressecção intestinal, além dos achados cirúrgicos compatíveis, era necessária a presença de pneumatose intestinal e/ou gás na veia porta nas radiografias de abdômen. Casos de perfuração espontânea idiopática de intestino foram excluídos da casuística.

Todos os casos foram operados no Bloco Cirúrgico do Hospital da Criança Conceição por um dos integrantes do Serviço de Cirurgia Pediátrica, usando o mesmo protocolo prospectivo de atendimento. O pesquisador responsável operou pessoalmente 85 dos casos de ECN (60,3%).

Foram coletados os seguintes dados demográficos dos pacientes: idade gestacional, peso ao nascimento, crescimento intra-uterino e gênero. Também se documentou a idade da criança no início da doença, se recebeu ou não alimentação prévia, as indicações cirúrgicas e a técnica operatória.

Laparotomia exploradora foi realizada na presença de pneumoperitônio, de drenagem peritoneal sem melhora, na presença de duas indicações relativas com paracentese positiva ou na presença de três ou mais indicações relativas de cirurgia. As indicações relativas de cirurgia foram: massa abdominal dolorosa e fixa, piora clínica, celulite de parede abdominal, alça fixa persistente em radiografias seriadas

de abdômen, pneumatose intestinal difusa (4 quadrantes), portograma aéreo (ver algoritmo adotado).



Algoritmo de indicações de laparotomia exploradora

Os sítios de perfuração intestinal e os tecidos necróticos foram ressecados; estomas foram confeccionados de extremidades marginalmente viáveis com o objetivo de derivar o trânsito intestinal, sempre tentando preservar o máximo possível de intestino. Ressecção intestinal com anastomose primária foi indicada somente nos seguintes casos: doença localizada, perfuração intestinal bloqueada com mínima contaminação peritoneal ou como alternativa a uma jejunostomia muito alta. As descrições cirúrgicas tinham o objetivo de detalhar precisamente os locais de comprometimento da doença, a extensão da doença, a extensão da ressecção intestinal, a extensão do intestino residual e a técnica cirúrgica adotada. No pós-operatório, os recém-nascidos foram mantidos com suporte ventilatório e cardiopulmonar e adequada reposição de líquidos e eletrólitos, nutrição parenteral, antibióticos e decompressão oral.

As complicações pós-operatórias foram classificadas e relacionadas à presença de estoma; à ferida operatória; à cavidade abdominal e à origem sistêmica.

Método

O delineamento do estudo foi do tipo coorte, não-controlado, histórico e individual. Os dados foram coletados segundo protocolo elaborado no ano de 1991, ano em que se iniciou o acompanhamento dos pacientes. A coorte foi constituída de pacientes com ECN no período neonatal que necessitaram de laparotomia exploradora. Os pacientes foram acompanhados, no pós-operatório, durante um período de 60 dias, observando os desfechos clínicos: morte e sobrevida, relacionando-os com a localização da doença em intestino delgado, intestino grosso ou ambos. Também foram analisados como fatores de risco no óbito o papel da extensão da doença e do recém-nascido pequeno para a idade gestacional.

Os óbitos causados por condições associadas ou doenças coexistentes não foram suprimidos da análise estatística, porque as consideramos como parte do espectro da doença ECN, algumas delas até co-participando na sua etiologia.

Já que não existe uma diferença anatômica precisa para definir onde termina o jejuno e onde começa o íleo no recém-nascido, considerou-se, arbitrariamente, que os dois quintos proximais, a partir do ângulo de Treitz correspondiam ao jejuno; os três quintos distais até a válvula ileocecal, ao íleo. O intestino grosso foi dividido, também arbitrariamente, em 6 segmentos: ceco, ascendente, transversos direito, transversos esquerdo, descendente e sigmóide/reto. Considerou-se o ceco, apesar de sua pequena extensão, com a mesma importância na divisão participativa dos segmentos do intestino grosso por nele estar situada a válvula ileocecal. O cólon transversos (o segmento mais extenso do intestino grosso) foi subdividido em dois segmentos com o objetivo de facilitar a classificação das lesões e por possuir uma vascularização diferenciada; na metade direita pela artéria mesentérica superior e na metade esquerda pela artéria mesentérica inferior.

A localização da doença foi classificada de acordo com o sítio anatômico de comprometimento: jejuno, íleo, ceco, cólon ascendente, cólon transversos direito, cólon transversos esquerdo, cólon descendente e sigmóide/reto. Como a localização assim

definida não era mutuamente exclusiva, pois diversos segmentos comprometidos do intestino foram incluídos mais de uma vez, e com a finalidade de aumentar o poder estatístico e eliminar estas variáveis não mutuamente exclusivas, estratificou-se a variável localização da doença em grupos de acordo com sua distribuição topográfica: jejuno – quando a localização era exclusiva do jejuno; íleo - quando a localização era exclusiva do íleo; jejuno-íleo – quando a localização englobava o jejuno e o íleo, independentemente da extensão de comprometimento; grosso – quando a localização era exclusiva do intestino grosso, em qualquer um dos seis segmentos; íleo + grosso – quando a localização atingia o íleo e algum segmento do cólon, independentemente da extensão; delgado (jejuno-íleo) e grosso – quando a localização englobava os intestinos delgado e grosso.

A extensão da doença foi calculada por percentual de intestino envolvido no processo. Determinou-se que o comprometimento do jejuno correspondia a $\frac{2}{5}$ de todo o intestino delgado, o comprometimento do íleo a $\frac{3}{5}$ de todo o intestino delgado e a soma dos dois à extensão de $\frac{2}{3}$ de todo o intestino. O comprometimento do intestino grosso correspondia a $\frac{1}{3}$ de todo o intestino e foi subdividido em seis segmentos, cada um correspondendo a 5,5% de todo o intestino. Comprometimento difuso do intestino foi definido como o que atinge mais de 50% da sua extensão; pancomprometimento como o que envolve mais de 75% de sua extensão e pan-necrose como a presença de necrose transmural maior do que 75% do intestino.

Para melhorar o poder estatístico da análise, a extensão ou comprometimento intestinal também foi estratificado em quatro grupos. **Grupo 1:** extensão de comprometimento menor de 25%; **grupo 2:** extensão de comprometimento de 25% até 50%; **grupo 3:** extensão de comprometimento maior de 50% até 75%; grupo 4: extensão de comprometimento maior de 75%.

O crescimento intra-uterino foi definido pelos critérios de Battaglia e Lubchenco (33). Todo RN com peso ao nascimento abaixo do percentil 10 para a idade gestacional, de acordo com a curva de crescimento intra-uterino desses autores, foi considerado pequeno para a idade gestacional.

Análise estatística

Os dados dos protocolos foram utilizados na formação de um banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2003, Versão 7, que foi, posteriormente, transferido para o programa *Statistical Package for the Social Sciences for Windows* (SPSS), *version* 12.0, nos quais foram analisados. As características gerais da amostra foram apresentadas em tabelas de frequência simples e percentuais para variáveis qualitativas. Para as variáveis quantitativas de distribuição simétrica, foram calculadas a média e o desvio padrão e para as de distribuição assimétrica, a mediana e a amplitude interquartil ($P_{75} - P_{25}$).

A ocorrência de óbito e as complicações pós-operatórias foram, inicialmente, calculadas por incidência cumulativa e suas causas identificadas. Em seguida, foi obtida uma curva de sobrevida pelo método proposto por Kaplan-Meier (34), para o desfecho de interesse, o óbito.

Análise bivariada foi realizada para estabelecer a associação entre localização da doença e o evento óbito. A força dessa associação foi estimada pelo *odds ratio* (razão de chances) e seu respectivo intervalo de confiança.

Foram calculadas estimativas de efeito entre a variável de interesse, localização da doença e duas outras variáveis consideradas fatores de risco prognóstico, extensão da doença e restrição de crescimento intra-uterino, obtendo-se valores de *odds ratio* em uma análise de regressão logística múltipla. Esse modelo foi usado para controlar e ajustar potenciais influências dessas duas variáveis.

Para essas estimativas foram calculados os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e sua respectiva significância. A contribuição independente de cada fator no modelo foi avaliada por sua relevância clínica e seu impacto no teste de Wald. O nível de significância estatística para a análise foi de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Atendendo às normas do Conselho Nacional de Saúde, o projeto de pesquisa, sob o número 004/04, foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição, recebendo sua aprovação.

Resultados

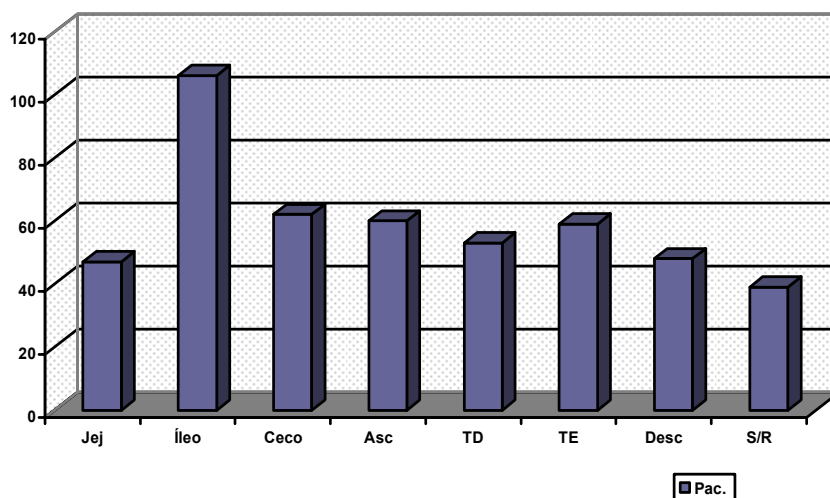
A média do peso de nascimento foi de 1.589 ± 665 g. O peso mínimo foi de 660 g e o máximo de 3.920 g. Cento e vinte e cinco RN (88,7%) pesaram menos de 2.500 g ao nascimento, e vinte e um (14,9%) pesaram menos de 1.000 g ao nascimento. A idade gestacional média, estimada pelo método de Capurro (35), foi de $33,6 \pm 2,9$ semanas. A idade gestacional mínima foi de 26 semanas e a máxima de 42 semanas. A prematuridade afetou 84,4% (119/141) dos RN. Cinquenta e sete recém-nascidos (40,4%) foram pequenos para a idade gestacional. Setenta e quatro RN foram do sexo masculino e sessenta e sete do sexo feminino. Cento e vinte e nove RN (91,5%) receberam alimentação oral antes do início da ECN. A mediana do início dos sintomas foi de 8 dias, o quartil inferior de 4 dias e o quartil superior de 12 dias.

As indicações cirúrgicas foram pneumoperitônio em 76 crianças, presença de três ou mais indicações cirúrgicas relativas em 41 crianças e de duas indicações cirúrgicas relativas com paracentese positiva em 24 crianças. Do total de 41 crianças com três ou mais indicações relativas, 25 submeteram-se também à paracentese abdominal. De todas as paracenteses realizadas (49 casos) houve três falsos-negativos e apenas um falso-positivo.

Em 132 RN a laparotomia foi o primeiro procedimento. Nove RN com ECN submeteram-se à drenagem peritoneal e posterior laparotomia complementar. As indicações de laparotomia complementar foram: piora clínica/celulite persistente em 6 crianças, drenagem persistente em duas e pneumoperitônio em um paciente.

Nove crianças foram submetidas à ressecção intestinal e anastomose primária, 126 crianças à ressecção intestinal com enterostomia única ou enterostomias múltiplas, somente laparotomia exploradora em 5 crianças (casos de pan-necrose) e, em uma criança, foi realizada somente enterostomia descompressiva alta, sem ressecção intestinal associada.

As freqüências cumulativas, não mutuamente exclusivas dos vários sítios anatômicos de comprometimento da ECN, estão representadas na Figura 1. Na maioria das vezes, a doença comprometeu mais de um sítio anatômico.



Abreviaturas: Jej: jejuno; Asc.: cólon ascendente; TD: transverso direito; TE: transverso esquerdo; Desc.: cólon descendente; S/R: sigmóide/reto; Pac.: pacientes

Fig. 1 - Localização da ECN de acordo com dados obtidos das descrições cirúrgicas e achados histológicos.

Quando estratificada em grupos, a localização, agora mutuamente exclusiva, apresentou a seguinte distribuição: só jejuno, nenhum caso; só íleo 35 (24,8%); só grosso 35 (24,8%); jejuno-íleo 26 (18,4%); íleo-grosso 24 (17%) e jejuno-íleo-grosso 21 (14,9%).

Sessenta crianças (42,6%) apresentaram comprometimento intestinal menor do que 25%; trinta e quatro (24,1%) entre 25% e 50%; trinta e uma (22%) entre 50% e 75% (comprometimento difuso) e dezesseis (11,3%) maior do que 75% (pancomprometimento).

Setenta e cinco pacientes apresentaram complicações pós-operatórias (53,2%). Mais de uma complicação pode ter ocorrido em um mesmo paciente. O número total de complicações foi de 178. Dezenove casos necessitaram de relaparotomia para correção de complicações pós-operatórias. As complicações relacionadas ao **estoma** foram: retração 4, prolapso 3, hérnia paraestomal 4, estoma escuro 14. Quatro estomas com aspecto escuro sofreram necrose por ECN progressiva. As complicações **intra-cavitárias** foram: intestino curto 15, estenose distal à enterostomia 13, ECN progressiva/recorrente 5, estenose proximal à enterostomia 3, obstrução por bridas 3, trauma hepático 2, abscesso intra-abdominal 1, deiscência da anastomose 1. As complicações da **ferida operatória** foram: infecção da ferida em 20 pacientes,

deiscência da parede em 4 e fístula enterocutânea em 4. As complicações **sistêmicas** foram: sepse pós-operatória em 67 pacientes e hiponatremia em 15 (Figura 2).

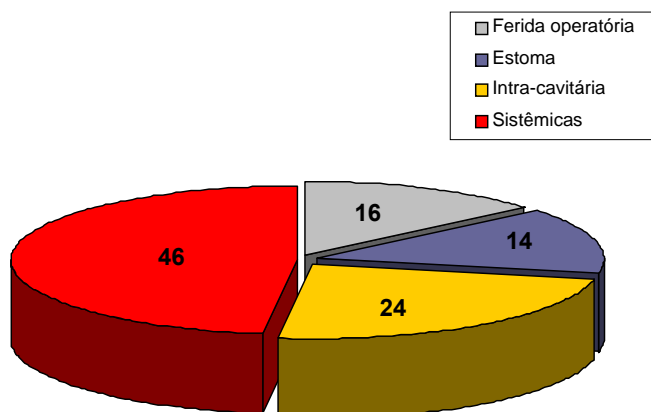


Fig. 2 - Distribuição percentual das complicações pós-operatórias.

Um total de 68 crianças foi ao óbito em um período de 60 dias de pós-operatório, com taxa de mortalidade cirúrgica de 48,2%. Em 18 casos (12,8%), o óbito ocorreu no 1º dia pós-operatório e, em 33 casos (23,4%), o óbito ocorreu nos primeiros três dias de pós-operatório. Esses dados geraram uma curva de sobrevivência global de Kaplan-Meier para um grupo de 141 RN com ECN cirúrgicas no período especificado (Figura 3).

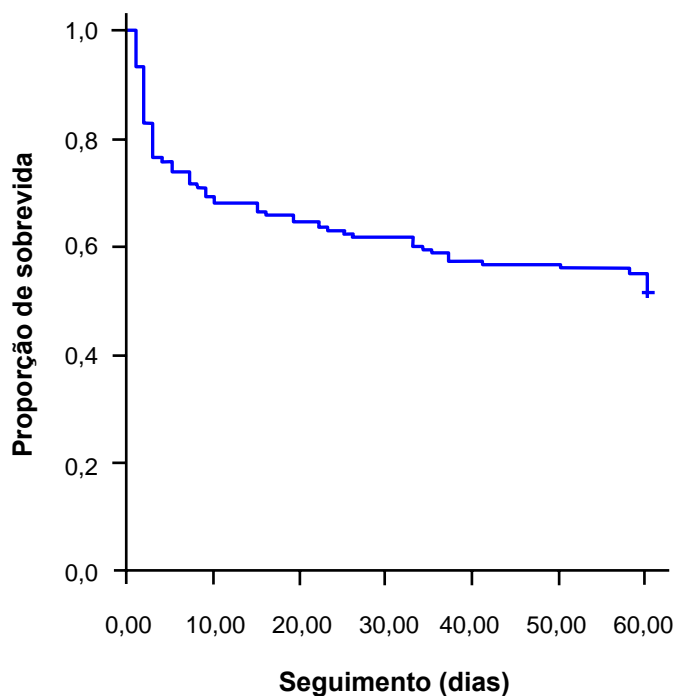


Fig. 3 - Curva de Kaplan-Meier representando a sobrevida global dos pacientes com enterocolite necrosante (n = 141).

Sessenta e um óbitos estiveram diretamente relacionados com a doença ECN; os sete óbitos restantes estiveram relacionados a outras condições clínicas associadas. Esses casos não foram excluídos da análise estatística.

As causas de óbito estão relacionadas a seguir: sepse/choque séptico/falência de múltiplos órgãos em 45 crianças; progressão da ECN com complicações cirúrgicas em 5 crianças com renecrose/reperfuração/reperitonite; pan-necrose em 7; insuficiência cardíaca por malformação cardíaca grave em 3; meningite-encefalite em 1; deiscência de anastomose primária em 1; complicações de linha central com trombose de veia cava superior em 1; deiscência de anastomose após o fechamento da enterostomia em 1; fascite progressiva pós-fechamento de enterostomia em 1; obstrução pós-operatória por bridas em 1; hemorragia intraventricular grave em 2.

A localização por sítio anatômico e a localização estratificada foram estudadas e relacionadas à presença do evento óbito.

As freqüências cumulativas, não mutuamente exclusivas, dos vários sítios anatômicos de comprometimento da ECN e a respectiva ocorrência de óbitos estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição dos sítios anatômicos envolvidos em 141 pacientes com enterocolite necrosante e sua relação com a ocorrência de óbito

Localização	Sítios		Ocorrência de óbito	
	nº	%*	nº	%
Jejuno	47	33,3	40	85,1
Ileo	106	75,2	55	51,9
Ceco	62	44,0	36	58,1
Ascendente	60	42,6	35	58,3
Transverso D	53	37,6	33	62,3
Transverso E	59	41,8	36	61,0
Descendente	48	34,0	33	68,8
Sigmóide-Reto	39	27,7	28	71,8

* A soma dos percentuais ultrapassa 100%, pois um paciente pode ter apresentado mais do que um sítio anatômico envolvido.

Nessa tabela observa-se que a ocorrência de óbito foi maior quando o jejuno esteve comprometido. O reto esteve envolvido em sete crianças. Por esse número pequeno de comprometimento e porque esteve sempre relacionado com doença em sigmóide, ambos foram contabilizados juntos. Todas as sete crianças com comprometimento do reto apresentaram doença extensa e todas foram a óbito.

A ocorrência de óbito por localização estratificada está relacionada na Tabela 2. Foi realizada análise bivariada e calculado o *odds ratio* (OR) dos grupos estratificados. Foi observada associação significativa entre o evento óbito e as diferentes localizações da doença, quando comparadas com a localização em íleo. Apesar de o jejuno, isoladamente, não ter sido afetado pela doença, sempre que ele esteve comprometido houve maior ocorrência de óbito.

Tabela 2 - Comparação da ocorrência de óbito segundo localização estratificada da doença em 141 pacientes com enterocolite necrosante

Localização	Pacientes		Óbitos		Análise Bivariada		
	nº	%	nº	%	OR	IC95%	P
Jejuno	0	0,0	0	0,0	–	–	–
Íleo	35	24,8	5	14,3	1,0		
Grosso	35	24,8	13	37,1	3,6	1,0 a 13,5	0,05
Jejuno-íleo	26	18,4	20	76,9	20,0	4,6 a 96,3	< 0,001
Grosso-íleo	24	17,0	10	41,7	4,3	1,1 a 18,1	0,04
Grosso-jejuno-íleo	21	14,9	20	95,2	120,0	11,7 a 3020,9	< 0,001

Os dados são apresentados com contagens e percentuais. OR: *odds ratio* ou razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%; P: significância estatística.

Nessa análise bivariada, a localização da doença teve efeito significativo na mortalidade, sendo considerada fator de risco.

A seguir, foram analisadas as influências da localização e extensão da doença na mortalidade.

Primeiramente foi estudada a extensão da doença quando cada segmento intestinal esteve comprometido e o percentual de óbito. Essa análise não foi mutuamente exclusiva (Tabela 3).

Tabela 3 - Descrição dos sítios anatômicos envolvidos em 141 pacientes com enterocolite necrosante e sua relação com a extensão da doença e ocorrência de óbito

Localização	Sítios anatômicos	Percentual de extensão total da doença para cada sítio envolvido	Mortalidade percentual cumulativa
	n*	%	%
Jejuno	47	72	85,1
Ileo	106	45	51,9
Ceco	62	45	58,1
Ascendente	60	45	58,3
Transverso D	53	46	62,3
Transverso E	59	42	61,0
Descendente	48	47	68,8
Sigmóide-Reto	39	49	71,8

* A soma dos sítios envolvidos ultrapassa 141 pacientes, pois um paciente pode ter apresentado mais do que um sítio anatômico envolvido.

Nessa tabela observa-se que a localização da doença no jejuno, além de causar maior ocorrência de óbito, associa-se com uma doença mais extensa, indicando ser o jejuno um marcador de doença mais extensa e grave.

A seguir analisou-se a mortalidade relacionada com a localização estratificada da doença e a extensão percentual da mesma (Figura 4).

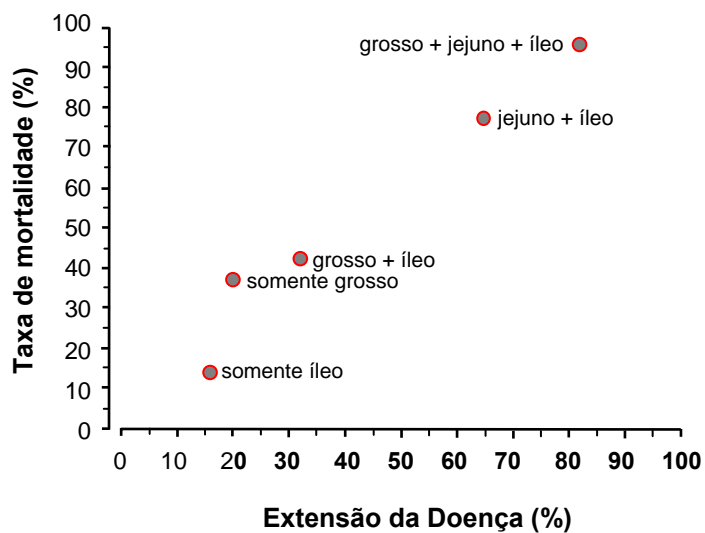


Fig. 4 - Gráfico de dispersão de pontos apresentando a relação entre a extensão da doença, a localização estratificada e a mortalidade entre pacientes com enterocolite necrosante (n = 141).

Observando o gráfico, nota-se que o comprometimento do jejuno foi sempre associado com maior extensão da doença e maior mortalidade, indicando ser o jejuno um marcador de doença mais extensa e grave.

A extensão da doença foi estratificada em grupos de comprometimento intestinal e calculada a razão de chances desses grupos em relação à mortalidade. A Tabela 4 mostra esses achados.

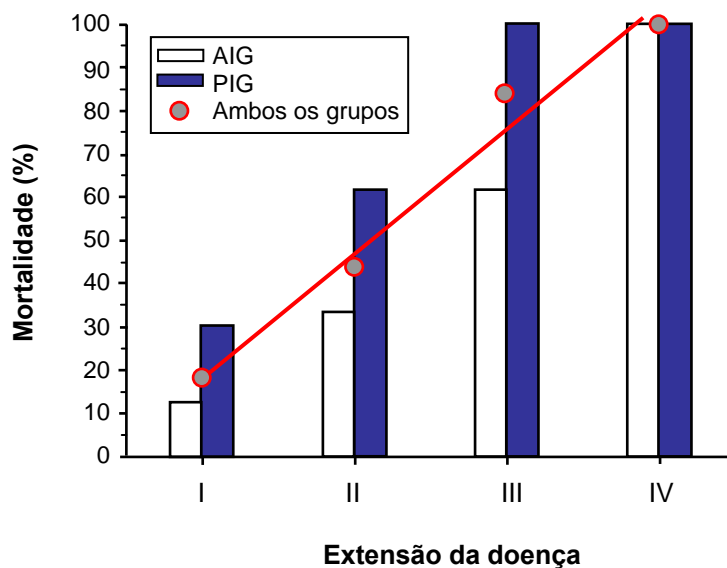
Tabela 4 - Comparação da ocorrência de óbito segundo grau de extensão da doença em 141 pacientes com enterocolite necrosante

Extensão	Óbitos			Análise Bivariada		
	n	n ^o	%	OR	IC95%	P
< 25%	60	11	18,3	1,00	–	–
25% a 49%	34	15	44,1	3,52	1,25 a 10,07	0,01
50% a 75%	31	26	83,9	23,16	6,48 a 89,14	< 0,001
> 75%	16	16	100,0	142,00	11,92 a ∞	< 0,001

Os dados são apresentados com contagens e percentuais. OR: *odds ratio* ou razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%; P: significância estatística.

Nessa tabela observa-se que a maior mortalidade tem relação direta com a extensão da doença. Acima de 25% de comprometimento, mostra significância estatística.

Em cada um desses grupos de estratificação da extensão da doença ECN, foi verificada a presença de RN pequenos para a idade gestacional (PIG) e adequados para a idade gestacional (AIG) e calculada a mortalidade. A variável localização da doença não fez parte dessa análise (Figura 5).



Abreviaturas: AIG: adequado para a idade gestacional; PIG: pequeno para a idade gestacional.

Fig. 5 - Gráfico de barras apresentando a relação entre a extensão da doença e a mortalidade estratificada pela presença de restrição de crescimento intra-uterino entre pacientes com enterocolite necrosante (n = 141).

Na Figura 5 observa-se um aumento de mortalidade à medida que aumenta a extensão da doença. Observa-se também que a condição PIG acarreta aumento substancial do risco de óbito nos estratos de I a III.

A seguir foi construído um modelo de regressão logística múltipla no qual foram incluídas as variáveis independentes extensão da doença, RN pequeno para a idade gestacional e a variável em estudo, localização da doença (Tabela 5).

Tabela 5 - Avaliação do impacto simultâneo de diversos fatores sobre a ocorrência de óbito em 141 pacientes com enterocolite necrosante

Variável	Análise ajustada		
	OR ^[1]	IC95%	P
Localização			0,29
Íleo	1,00		–
Grosso	2,91	0,81 a 10,50	0,10
Íleo-grosso	1,13	0,25 a 5,19	0,88
Jejuno-íleo	0,61	0,06 a 6,14	0,68
Jejuno-íleo-grosso	2,85	0,13 a 65,01	0,51
Extensão da doença	1,08	1,03 a 1,12	< 0,01
PIG	4,62	1,82 a 11,72	< 0,01

^[1]OR: *odds ratio* ou razão de chances obtido em modelo de regressão logística múltipla; IC95%: intervalo de confiança de 95%; P: significância estatística. PIG: pequeno para a idade gestacional (restrição de crescimento intra-uterino).

Esse modelo demonstrou que, após o controle dos efeitos das variáveis, a localização da doença não foi fator de risco de ocorrência de óbito. A força de associação foi avaliada pelo cálculo da razão de chance, com os respectivos intervalos de confiança.

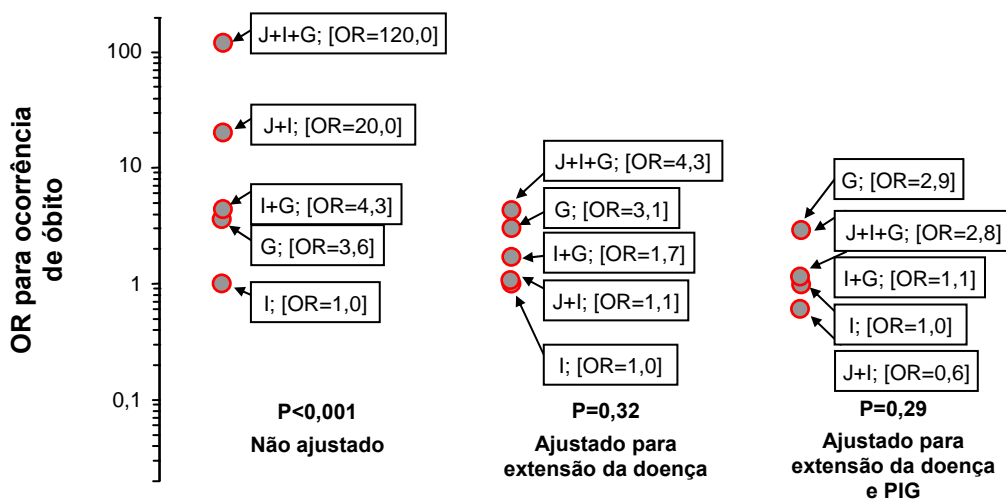
A representação da localização da doença ajustada para a extensão e PIG, comparativamente com a localização não-ajustada, consta da Tabela 6 e está diagramada na Figura 6.

Tabela 6 - Influência da localização da doença no evento óbito quando não-ajustada e ajustada para os efeitos da extensão da doença e PIG

Localização	ORb (bruto)	ORa (ajustado)
Íleo	1,0	1,0
Grosso	3,55	2,91
Íleo-grosso	4,29	1,13
Jejuno-íleo	20,0	0,61
Jejuno-íleo-grosso	120,0	2,85

ORb: *odds ratio* bruto ou não-ajustado; ORa: *odds ratio* ajustado.

O valor de p não ajustado foi $< 0,001$ e o valor de p ajustado foi de 0,29. OR foi ajustado para os efeitos da extensão e PIG.



I: íleo; G: intestino grosso; J+I: jejuno + íleo; I+G: íleo + intestino grosso; J+I+G: jejuno + íleo + intestino grosso.

Fig. 6 - Gráfico de pontos representando o impacto do ajuste para extensão da doença e RN pequeno para a idade gestacional sobre os valores do OR (*odds ratio*) da localização da doença e sua relação com a ocorrência de óbito em pacientes com enterocolite necrosante (n = 141).

Esse gráfico demonstra que não houve significância estatística quando a localização da doença foi ajustada para extensão da doença e PIG e também quando o PIG foi retirado do modelo multivariável.

Discussão

A média da idade gestacional e o peso médio dos pacientes desse estudo ficaram próximos à média da maioria das publicações (26,36-38). Classicamente, 62% a 94% dos RN com ECN são prematuros (17,39,40). No presente estudo foi alta a ocorrência de RN pequeno para a idade gestacional. RN PIG costuma ser a causa predominante de baixo peso ao nascimento nos países em desenvolvimento, com índices acima de 10% (41,42). O percentual de neonatos com ECN e pequeno para a idade gestacional varia de 10% a 43% nas diversas estatísticas (17,38,39). Nesses recém-nascidos, os estudos de avaliação do fluxo sanguíneo através de eco Doppler antenatal costumam mostrar resistência aumentada na artéria umbilical com fluxo diastólico final ausente ou reverso (43-45). Acredita-se que a hipóxia intra-uterina possa promover redistribuição do débito cardíaco, privando o intestino imaturo de oxigenação adequada e favorecendo o desenvolvimento de ECN. Estudos de eco Doppler da aorta fetal podem ser capazes de prever quais os recém-nascidos com restrição de crescimento estão em risco de desenvolver ECN.

Não foi constatado, no presente estudo, predominância significativa entre os sexos, o mesmo ocorrendo na grande maioria das publicações consultadas (8,9,46).

O dia do início da doença teve mediana próxima da literatura mundial, assim como o começo da alimentação antes do início da ECN (40,47-49).

Em nosso trabalho, a localização da doença seguiu a distribuição encontrada na literatura, sendo o íleo terminal e o cólon direito os sítios mais afetados pela doença, e o jejuno e reto os mais raros (28,32,47).

O número total de complicações (178) em 141 pacientes e o percentual de pacientes que apresentaram complicações (53,2%) está de acordo com a literatura sobre o assunto, assim como as causas das complicações (26,28,49,50). A ECN é considerada atualmente como a principal entidade associada com síndrome do intestino curto (SIC), suplantando atresias intestinais, volvo, gastrosquise e doença de Hirschsprung de segmento longo (51-54). A SIC nos pacientes sobreviventes com

ECN cirúrgica ocorre em função da perda de intestino pela isquemia e necrose, ressecção cirúrgica de segmentos intestinais e disfunção absorptiva residual ou de motilidade do intestino remanescente após a resolução da enterocolite aguda (55). Sabe-se que somente poucos pacientes (8-9%) continuarão a ter disfunção intestinal importante (26,56). Parece ser um fenômeno temporário que pode durar dois a três anos (49). O intestino do prematuro mantém a capacidade de crescimento no último trimestre da gestação, e isso corresponde uma vantagem teórica para o ganho de mais extensão intestinal e de adaptação mais precoce com o decorrer do tempo (51,52,57,58).

Apesar de freqüentes, a maioria das complicações do estoma costuma ser facilmente tratada, e o verdadeiro impacto na morbidade é relativamente baixo (59). As complicações relacionadas ao estoma podem ser explicadas pelo uso de intestino marginalmente viável para construir o estoma, especialmente nos casos em que é necessária significativa ressecção intestinal para preservar o comprimento do intestino (60).

ECN recorrente ocorre em 5% dos casos e parece não ter correlação com o sítio inicial da doença, a área de recorrência, o tempo de realimentação ou a técnica operatória (10,15). Setenta por cento são não-operatórias (10).

Nas crianças prematuras há uma diminuída força tecidual (resistência) (61). Esse fenômeno pode causar complicações relacionadas à integridade tecidual como deiscência de ferida operatória, anastomose intestinal e prolapso do estoma (61).

Os recém-nascidos com enterostomia de delgado, independentemente se foram submetidos ou não à ressecção intestinal, sofrem freqüentemente de hiponatremia, crescimento corporal deficiente e acidose metabólica (62). O rim imaturo do prematuro é incapaz de secretar adequadamente ácido (íons hidrogênio) em troca de sódio que está depletado (62). Com depleção grave de sódio, a aldosterona estimula a absorção da maioria do sódio filtrado no túbulo proximal. Isso ocasiona um sódio bastante limitado para as trocas entre o sódio e íons hidrogênio que ocorrem no túbulo distal, causando acidose metabólica. A perda de sódio é acompanhada pela perda de água, mantendo a concentração do líquido extracelular constante (62). A enterostomia que requer suplementação é aquela cujo débito é maior do que 30 ml/kg/dia (62).

Uma das complicações tardias mais comuns da ECN é a formação de estenose intestinal, geralmente localizada no intestino distal (cólon) e resultante da cicatrização de áreas previamente lesadas pela isquemia intestinal (15,63). Aproximadamente 20% a 40% dos pacientes sobreviventes, submetidos à ressecção intestinal com enterostomia ou somente enterostomia proximal, desenvolvem estenose intestinal cicatricial pós-inflamatória (15,63). A estenose intestinal adquirida, pós-ressecção intestinal e anastomose intestinal primária, costuma ser rara (64, 65). O bolo fecal, provavelmente, produz dilatação intraluminal de áreas em cicatrização no intestino distal.

A obstrução intestinal, por bridas pós-operatórias na ECN, tem uma incidência aproximada de 3% (26).

Embora a mortalidade global da ECN tenha declinado nos últimos anos, ainda permanece alta nas crianças que necessitam de cirurgia, entre 20% e 60% (15,46,66,67). Esse subgrupo de pacientes costuma apresentar uma forma mais grave de doença, além do efeito adicional imunossupressivo da cirurgia, anestesia geral e sepse. As causas dos óbitos estão intimamente relacionadas à sepse, à falência de múltiplos órgãos e à síndrome de extravasamento capilar (68,69).

Alguns autores notaram, em seus casos, taxa de mortalidade alta nos RN pequenos para a idade gestacional e concluíram que os RNPIG são mais suscetíveis à cirurgia e apresentam uma mortalidade maior (18,19,38).

De acordo com diversos autores, o fator determinante mais importante, na mortalidade das crianças operadas por ECN complicada, parece estar intimamente relacionado à extensão do comprometimento intestinal (27,31,38).

Horwitz *et al.* (26), relatando a experiência de um estudo multicêntrico com 252 pacientes com ECN cirúrgica, encontraram 79 RN (36%) com doença afetando somente o intestino delgado. Esse grupo apresentava um comprometimento mais extenso do intestino delgado do que quando associado com lesões no cólon. Pacientes com doença colônica tiveram uma taxa significativamente maior de sobrevivência comparada com a do intestino delgado e intestinos delgado e grosso combinados (88% vs 75% vs 64%, $p < 0,05$). Fashing *et al.* (25), apresentaram uma série de pacientes em que a mortalidade foi maior quando havia envolvimento do intestino delgado (57%, 07/12). Nos casos em que somente o cólon foi afetado ($n = 8$),

nenhum paciente foi ao óbito. Uma mortalidade maior associada com o comprometimento do íleo foi também descrita por Sigge (30). É geralmente aceito que a ECN confinada ao cólon tem um prognóstico favorável.

Höllwarth *et al.*(28) apresentaram um excelente artigo analisando 132 pacientes com ECN, dos quais 83 (62,9%) necessitaram de tratamento cirúrgico e, desses, 18 foram ao óbito. Construíram um gráfico mostrando que, nos pacientes que foram a óbito, a extensão da doença sempre foi maior, principalmente quando o reto, o jejuno e o íleo, respectivamente, estavam comprometidos. Kanto *et al.* (31) mostraram uma casuística de 54 RN operados com sobrevida de 48% (26/54). A doença que atingiu somente o cólon teve significativa melhor sobrevida ($p < 0,05$). Acreditam que a doença de intestino delgado reflete uma doença mais extensa, e a de cólon mais leve.

Beasley *et al.* (29) também demonstraram que, quando o jejuno estava comprometido, a doença tendia a ser mais generalizada e com pior prognóstico. A situação era mais favorável quando havia doença localizada, embora a doença de mucosa fosse, provavelmente, mais extensa do que aparecia externamente na superfície serosa.

Trabalho publicado por Ketzer de Souza *et al.* (38), em uma série de 91 recém-nascidos submetidos à laparotomia exploradora para tratamento de ECN avançada, mostrou como fatores prognósticos de mortalidade o comprometimento difuso do intestino e RN prematuro pequeno para a idade gestacional. A atualização dos dados publicados naquela ocasião, com os dados agora obtidos, comprovam que a extensão difusa da doença é o fator mais importante no evento óbito.

No gráfico de dispersão de pontos e barras (Figura 5) representando a ocorrência de mortalidade segundo a extensão da doença e estratificado por recém-nascido PIG e AIG, pode-se observar claramente o aumento da mortalidade à medida que aumenta a extensão da doença. Parte de 18% nos casos com extensão abaixo de 25% até 100% nos casos com comprometimento acima de 75% do trato intestinal. É interessante salientar que a condição PIG acarreta aumento substancial do risco de óbito nos estratos de extensão I a III. Na extensão de pancomprometimento superior a 75%, observa-se que o comprometimento do trato intestinal já é tão intenso que o papel do PIG já não se faz sentir.

No presente trabalho, quando se analisa o sítio anatômico da doença correlacionando-o com o evento óbito, observa-se que o jejuno, o reto-sigmóide e o descendente, respectivamente, apresentam maior ocorrência de óbito. Além de apresentar maior mortalidade cumulativa, o jejuno também está presente quando a doença torna-se mais extensa. O jejuno aparece como marcador de doença mais extensa e grave e também de maior mortalidade. No entanto, essa afirmação é incompleta, uma vez que se nota claramente que sítios anatômicos de maior mortalidade também apresentam maior extensão da doença. Trata-se, portanto, de uma análise não mutuamente exclusiva com todos os seus problemas; uma definida categoria pode ter casos de outras.

A relação do jejuno com o aumento da mortalidade é aparentemente dependente de sua relação com a extensão de comprometimento intestinal. O segmento reto esteve envolvido em sete crianças. Todas as sete crianças com comprometimento do reto apresentaram doença extensa e todas foram a óbito. Fashing *et al.* (25) também mostraram, em uma análise não mutuamente exclusiva, que todos os pacientes que apresentaram comprometimento do reto tiveram mortalidade de 100%. Estudos prospectivos adicionais são necessários para avaliar se o comprometimento do reto pode ser considerado marcador de doença extensa e de menor sobrevida.

Na análise bivariada do desfecho óbito e das variáveis de localização, estratificadas em grupos, também se observa que o comprometimento do jejuno está mais intimamente associado com a ocorrência de óbito. Observamos uma associação com significância estatística entre o evento óbito e as diferentes localizações da doença, quando comparadas com a localização em íleo.

Não está errado afirmar, em seu estrito senso, que, em crianças com acometimento de jejuno, observa-se maior mortalidade. O problema é que, como a extensão apresenta também maior mortalidade, é difícil saber se, na associação entre jejuno e mortalidade, o papel é da localização em jejuno ou da própria extensão.

O estudo da associação da localização em jejuno com a ocorrência de óbito por meio de análise ajustada em modelo multivariado, após remoção das influências das variáveis externas, mostra que o jejuno estava apresentando maior mortalidade

devido a sua relação com maior extensão de comprometimento. Após a remoção dessa influência, obteve-se o efeito da localização “pura” que não indica diferença entre os sítios anatômicos. Assim, o envolvimento do jejuno funciona como um marcador sub-rogado da extensão da doença, que seria, realmente, o fator responsável pela maior mortalidade.

Ao ajustarmos para os efeitos extensão da doença e pequeno para a idade gestacional, podemos confirmar que o acometimento do jejuno não é o responsável pela maior mortalidade, pois uma vez retirados esses efeitos (via modelo multivariável), não se observam diferenças na mortalidade entre as diversas localizações.

Conclusões

Extensão difusa da doença e RNPIG continuaram sendo os mais importantes marcadores de risco de óbito em RN operados por ECN. Com análise adequada, verificou-se que a mortalidade foi independente da localização da ECN no intestino delgado ou no intestino grosso. O comprometimento do jejuno foi indicador de maior extensão de doença e, conseqüentemente, de pior prognóstico.

Referências bibliográficas

- (1) Pierro A. The surgical management of necrotising enterocolitis. *Early Human Development* 2005;81:79-85.
- (2) Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:349-55.
- (3) Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984; 310:1093-101.
- (4) Narang A, Rao R, Bhakoo ON. Neonatal necrotizing enterocolitis: an epidemiological study. *Ind Pediatr* 1993;30:1207-14.
- (5) Pierro A, Hall N. Surgical treatment of infants with necrotizing enterocolitis. *Sem Neonatol* 2003;8:223-32.
- (6) Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-83.
- (7) Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Prob Pediatr* 1987;17:219-87.
- (8) Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:205-18.
- (9) Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:2-7.
- (10) Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Sem Neonatol* 2003;8:449-59.
- (11) Engum SA, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:123-30.
- (12) Sharma R, Tepas III JJ, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005;40:371-6.
- (13) Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Healey PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg* 1994; 29:987-91.
- (14) Holzman IR, Brown DR. Necrotizing enterocolitis: a complication of prematurity. *Sem Perinatol* 1986;10:208-16.
- (15) Ricketts RR, Jerles ML. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. *World J Surg* 1990;14:600-5.
- (16) Spigland N, Yazbeck S, Dejardins JG. Surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 1990;5:355-8.
- (17) Cikrit D, Mastrandrea J, West KW, Schreiner RL, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis: factors affecting mortality in 101 surgical cases. *Surgery* 1984;96:648-53.

- (18) Dykes EH, Fitzgerald RJ, O'DoNECII B. Surgery for neonatal necrotizing enterocolitis in Ireland 1980-1985. *Intensive Care Med* 1989;15:S24-6.
- (19) Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, Schiff E. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17:187-92.
- (20) Ehrlich PF, Sato TT, Short BL, Hartman GE. Outcome of perforated necrotizing enterocolitis in the very low-birth weight neonate may be independent of the type of surgical treatment. *Am Surg* 2001;67:752-6.
- (21) Kosloske AM, Musemeche CA, Ball WS. Necrotizing enterocolitis: value of radiographic findings to predict outcome. *AJR* 1988;151:771-4.
- (22) Molik KA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA, Grosfeld JL. Portal venous air: the poor prognosis persists. *J Pediatr Surg* 2001;36:1143-5.
- (23) Barnard JA, Cotton RB, Lutin W. Necrotizing enterocolitis. Variables associated with severity of disease. *Am J Dis Child* 1985;139:375-7.
- (24) Buras R, Guzzeta P, Avery G, Naulty C. Acidosis and hepatic portal gas venous: indications for surgery in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1986;78:273-7.
- (25) Fasching G, Höllwarth ME, Schmidt B, Sauer H. Necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Surg Int* 1992;7:428-30.
- (26) Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vazquez D, Grosfeld JL, Ziegler MM. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg* 1995;30:994-9.
- (27) Voss M, Moore SW, van der Merwe I, Pieper C. Fulminating necrotizing enterocolitis: outcome and prognostic factors. *Pediatr Surg Int* 1998;13:576-80.
- (28) Höllwarth ME, Schober P, Pflieger A, Sauer H. Necrotizing enterocolitis. Results of surgery. *Pediatr Surg Int* 1992;7:421-7.
- (29) Beasley SW, Auldism AW, Ramanujan TM, Campbell NT. The surgical management of neonatal necrotizing enterocolitis 1975-1984. *Pediatr Surg Int* 1986;1:210-7.
- (30) Sigge W. Die nekrotisierende enterocolitis des neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1984;132:278-85.
- (31) Kanto WP, Wilson R, Ricketts RR. Management and outcome of necrotizing enterocolitis. *Clin Pediatr* 1985;24:79-82.
- (32) Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr* 1990;117:S6-13.
- (33) Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71:159-63.
- (34) Kaplan EL, Meier R. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.

- (35) Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in newborn infant. *J Pediatr* 1978;93:120-2.
- (36) Kabeer A, Gunnlaugsson S, Coren C. Neonatal necrotizing enterocolitis: a 12-year review at a county Hospital. *Dis Colon Rectum* 1995;38:866-71.
- (37) Winocur D, Garbagnati C, Ceriani JM. Factores perinatales de riesgo asociados a enterocolitis necrótica. *Rev Chil Pediatr* 1996;67:65-70.
- (38) Ketzer de Souza JC, Motta UIC, Ketzer CR. Prognostic factors of mortality in newborns with necrotizing enterocolitis submitted to exploratory laparotomy. *J Pediatr Surg* 2001;36:482-6.
- (39) Thomas C, Krishnan L. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Ind Pediatr* 1997;34:47-51.
- (40) Paixão RM, Feres SM, Tatsuo ES, Guimarães JT, Miranda ME, Melo LAO et al. Enterocolite necrosante do recém-nascido: experiência do Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade de Minas Gerais. *Rev Méd Minas Gerais* 1995;5:6-11.
- (41) Villar RJ, Belizán JM. The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low birth weight in developing and developed societies. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:793-8.
- (42) Halpern R, Schaefer ES, Pereira AS, Arnt EM, Bezerra JPV, Pinto LS. Fatores de risco para baixo peso ao nascer em uma comunidade rural do sul do Brasil. *J Pediatr* 1996;72:369-73.
- (43) Harkness UF, Mari G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol* 2004;31:743-64.
- (44) Dubiel M, Breborowicz GH, Gudmundsson S. Evaluation of fetal circulation redistribution in pregnancies with absent or reversed diastolic flow in the umbilical artery. *Early Human Develop* 2003;71:149-56.
- (45) Maruyama K, Koizumi T. Superior mesenteric artery blood flow velocity in small gestational age of very low birth weight during the early neonatal period. *J Perinat Med* 2001;29:64-70.
- (46) Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Publ Health* 1997;87:2026-31.
- (47) Parigi GB, Bragheri R, Verga G. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: when ? how ? *Acta Paediatr Suppl* 1994;396: 58-61.
- (48) Carbonell Estrany X, Esqué Ruiz MT, Ojuel Solsona J, Ascaso Terrén C, Figueras Aloy J, Moliner Calderón et al. Factores de riesgo y pronósticos em la enterocolitis necrotizante. *Anales Españoles de Pediatría* 1996;45:398-402.
- (49) Patel JC, Tepas III JJ, Huffman SD, Evans JS. Neonatal necrotizing enterocolitis: the long-term perspective. *Am Surgeon* 1998;64:575-80.

- (50) Kurscheid T, Holschneider AM. Necrotizing enterocolitis (NEC) – mortality and long-term results. *Eur J Pediatr Surg* 1993;3:139-43.
- (51) Grosfeld JL, Rescorla FJ, West KW. Short bowel syndrome in infancy and childhood. Analysis of survival in 60 patients. *Am J Surg* 1986;151:41-6.
- (52) Galea MH, Holliday H, Carachi R, Kapila L. Short-bowel syndrome: a collective review. *J Pediatr Surg* 1992;27:592-6.
- (53) Georgeson KE, Breaux CW Jr. Outcome and intestinal adaptation in neonatal short-bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1992;27:344-8.
- (54) Sigalet DL. Short bowel syndrome in infants and children: an overview. *Semin Pediatr Surg* 2001;10:49-55.
- (55) Petty JK, Ziegler MM. Operative strategies for necrotizing enterocolitis: the prevention and treatment of short-bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:191-8.
- (56) Ricketts RR. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel syndrome. *Clin Perinatol* 1994;21:365-87.
- (57) Touloukian RJ, Smith GJW. Normal intestinal length in preterm infants. *J Pediatr Surg* 1983;18:720-3.
- (58) Wessel JJ, Kocoshis AS. Nutritional Management of Infants with Short Bowel Syndrome. *Sem Perinatol* 2007;31:104-11.
- (59) Nadler EP, Upperman JS, Ford HR. Controversies in the management of necrotizing enterocolitis. *Surg Infect* 2001;2:113-20.
- (60) Weber TR, Silen ML. Enterostomy and its closure in newborns. *Arch Surg* 1995;130:534-7.
- (61) Chwals WJ, Blakely ML, Cheng A, Neville HL, Jaksic T, Cox CS, Lally KP. Surgery-associated complications in necrotizing enterocolitis: a multiinstitutional study. *J Pediatr Surg* 2001;36:1722-4.
- (62) Bower TR, Pringle KC, Soper RT. Sodium deficit causing decreased weight gain and metabolic acidosis in infants with ileostomy. *J Pediatr Surg* 1988;23:567-72.
- (63) Schwartz MZ, Hayden CK, Richardson CJ, Tyson KRT, Lobe TE. A prospective evaluation of intestinal stenosis following necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1982;17:764-9.
- (64) Pokorny WJ, Garcia-Prats JA, Barry YN. Necrotizing enterocolitis: incidence, operative care, and outcome. *J Pediatr Surg* 1986; 21:1149-54.
- (65) Harberg FJ, McGill CW, Saleem MM, Halbert R, Anastassiou P. Resection with primary anastomosis for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1983;18:743-5.
- (66) Chandler JC, Hebra A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg* 2000;9:63-72.

- (67) Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:111-5.
- (68) Morecroft JL, Spitz L, Hamilton PA, Holmes SJK. Necrotizing enterocolitis - multisystem organ failure of the newborn? *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:21-3.
- (69) Sonntag J, Wagner M, Waldschmidt J, Wit J, Obladen M. Multisystem organ failure and capillary leak syndrome in severe necrotizing enterocolitis of very low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 1998;33:481-4.

5 ARTIGO

**IS MORTALITY RATE INFLUENCED BY THE SITE OF INVOLVEMENT
IN NEONATES UNDERGOING LAPAROTOMY FOR NECROTIZING
ENTEROCOLITIS? PROSPECTIVE STUDY WITH 141 NEWBORNS**

(Versão em Inglês)

IS MORTALITY RATE INFLUENCED BY THE SITE OF INVOLVEMENT IN NEONATES UNDERGOING LAPAROTOMY FOR NECROTIZING ENTEROCOLITIS? PROSPECTIVE STUDY WITH 141 NEWBORNS

João Carlos Ketzer de Souza

José Carlos Fraga

Institution: Hospital da Criança Conceição, Porto Alegre, Brazil; and Post Graduate Program in Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Key words: Newborns, necrotizing enterocolitis, operative mortality, prognostic factors, bowel involvement.

Introduction

Necrotizing enterocolitis (NEC), a neonatal intestinal disease characterized by segmental or diffuse necrosis of variable extent and depth, is the most common life-threatening gastrointestinal emergency affecting newborns (NB) receiving intensive care [1-4]. NEC can lead to intestinal perforation, severe sepsis and significant morbidity and mortality [5,6]. Despite advances in neonatal care, about 20 to 63% of infants with NEC require surgery [7-9].

The overall NEC mortality rate ranges from 10 to 50%, but reaches almost 100% in infants with the most severe form of the disease, characterized by pan-intestinal involvement [10]. Several prognostic factors have been associated with poor outcome in NEC, such as birth weight < 1,000 g [11,12]; low gestational age [13,14]; small for gestational age [15,16]; disease-associated complications [15,17]; presence of portal venous gas [9,18,19]; need for surgical treatment [20,21]; small bowel involvement [22,23]; and severe bowel involvement [17,24].

It has been suggested that involvement of the small bowel has a higher mortality rate than involvement of the colon or the ileocecal region [22,23,25-28], a notion that is supported by our clinical experience. However, previous investigators

have not performed multivariate analyses to compare different sites of involvement. Therefore, the present study was carried out to investigate the hypothesis that mortality rate is associated with NEC involvement site.

Material and Methods

Patients

Between November 1991 and December 2005, 141 neonates with NEC underwent exploratory laparotomy at Hospital da Criança Conceição, Porto Alegre, Brazil. Inclusion criteria were NEC-compatible surgical and histopathologic findings on specimens obtained during exploratory laparotomy [29]. Cases with evidence of idiopathic spontaneous intestinal perforation were not eligible.

The protocol was approved by the institution's Research Ethics Committee.

Exploratory laparotomy was performed in the presence of pneumoperitoneum, failure to improve after peritoneal drainage, positive paracentesis in newborns with two relative indications for surgery, or three or more relative indications for surgery. Relative indications for surgery were: tender, fixed abdominal mass, deterioration of clinical condition, abdominal wall erythema, fixed intestinal loop on serial abdominal radiographs, diffuse intestinal pneumatosis (4 quadrants), and portal venous gas.

Detailed information concerning disease site and extent, extent of bowel resection, length of residual bowel, and the surgical technique employed were recorded after the procedure.

Methods

We conducted a historical individual uncontrolled cohort study. Data were collected using a protocol previously developed for patient follow-up. The cohort included neonates with NEC who underwent exploratory laparotomy. Patients were followed for 60 days postoperatively and the survival/death outcomes were assessed in terms of their association with disease site: small or large bowel, or both.

To classify small bowel lesions, the proximal two fifths of the small bowel were arbitrarily considered as jejunum and the distal three fifths as ileum. The large bowel was arbitrarily divided into 6 segments: cecum, ascending, right transverse, left transverse, descending, and sigmoid/rectum. However, these definitions were not

mutually exclusive, since several intestinal segments were included in more than one category. Therefore, and to increase statistical power, the variable disease site was stratified into groups according to topographic distribution: jejunum (NEC affecting the jejunum exclusively), ileum (NEC affecting the ileum exclusively), jejunum-ileum (involvement of both jejunum and ileum, regardless of extent), large bowel (NEC affecting any of the 6 segments of the large bowel), ileum + large bowel (involvement of both the ileum and any segment of the colon, regardless extent), small bowel (jejunum-ileum) + large bowel (involvement of both the small and the large bowel).

Disease extent was defined as the percentage of bowel involvement. Diffuse bowel involvement was defined as involvement of more than 50% of bowel length; pan-involvement as involvement of more than 75% of bowel length; and pan-necrosis as the presence of transmural necrosis affecting more than 75% of bowel length.

Small for gestational age (SGA) was defined as newborns with birth weight below the 10th percentile for gestational age, based on the criteria described by Battaglia and Lubchenco [30].

Statistical analysis

Data were stored in a Microsoft Office Excel 2003 7.0 database, which was later exported to the Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS) 12. General characteristics of the sample were described in simple and frequency tables for qualitative variables. Means and standard deviations were calculated for quantitative symmetrically distributed variables.

The occurrence of death was calculated by cumulative incidence. Estimates of survival were calculated by the Kaplan-Meier survival curve [31]. Bivariate analysis was conducted to establish the association between disease site and death. The strength of association was estimated using odds ratio (OR) and confidence intervals.

Effect size estimates were calculated between the variable of interest (disease site) and two other variables considered as prognostic risk factors, disease extent and small for gestational age. OR values were obtained using multiple logistic regression. This model was used to enable adjustment and control of the potential influence of these two variables. For these estimates, 95% confidence intervals (95%CI) and the respective level of significance were calculated. The individual factor

contribution in the model was evaluated according to clinical relevance and results of the Wald test. The level of statistical significance was $p < 0.05$.

Results

Mean birth weight was $1,589 \pm 665$ g (range, 660 g to 3,920 g). One hundred and twenty-five newborns (88.7%) weighed less than 2,500 g at birth, and 21 (14.9%) weighed less than 1,000 g. Mean gestational age, estimated by the Capurro method [32], was 33.6 ± 2.9 weeks (range, 26 to 42 weeks). Premature infants accounted for 84.4% (119/141) of the cases. Fifty seven neonates (40,4%) were small for gestational age. Seventy-four newborns were male, and 67 were female.

Table 1 shows the distribution of newborns according to disease site. Bowel involvement was $< 25\%$ in 60 newborns (42.6%); between 25% and 50% in 34 (24.1%); between 50% and 75% (diffuse involvement) in 31 (22%); and $> 75\%$ (pan-involvement) in 16 newborns (11.3%). A total of 68 infants died within 60 days of surgery, for an overall surgical mortality rate of 48.2%. Figure 1 shows the Kaplan-Meier curve of overall survival for the entire study group.

Out of the 68 deaths, 61 were directly related to NEC and 7 were due to associated clinical conditions. These cases were not excluded from statistical analysis. Bivariate analysis and OR were used to investigate the existence of association between disease site were conducted and death (Table 1). A significant association was found between death and the different disease sites when compared with disease affecting the ileum. Although we did not observe involvement of the jejunum alone, co-involvement of the jejunum was significantly associated with death. Involvement of the rectum was observed in 7 infants, all of whom had extensive disease leading to death.

The association of mortality with disease site and disease extent is shown in Figure 2. Involvement of the jejunum was always associated with greater disease extent and higher mortality rates, indicating that jejunum involvement was a marker of severe and more extensive disease.

Table 2 shows the results of the multiple logistic regression model used to analyze the following independent variables: disease extent, small for gestational

age, and disease site. After controlling for individual variables, disease site was not a risk factor for death.

Table 3 and Figure 3 describe the influence of disease site on occurrence of death with and without adjustment for the effects of disease extent and small for gestational age (non-adjusted $p < 0.001$; adjusted $p = 0.29$). No statistically significant differences were found when disease site was adjusted for disease extent and small for gestational age, or when small for gestational age was excluded from the multivariate model.

Discussion

The mean gestational age and mean birth weight of patients in our study were similar to those found in previous studies [23,33-35]. The literature reports that 62 to 94% of newborns with NEC are premature [14,36,37].

The occurrence of small for gestational age was high in the present study. Intrauterine growth restriction is a predominant cause of low birth weight in developing countries, with rates higher than 10% [38, 39]. The percentage of infants with NEC and small for gestational age has been reported to range from 10 to 43% [14,35,36]. In these infants, Doppler blood flow assessment usually reveals increased umbilical artery resistance and absent or reverse end-diastolic flow [40-42]. Intrauterine hypoxia may promote the redistribution of cardiac output and prevent the adequate oxygenation of the immature bowel, which may lead to the development of NEC.

In our study, disease site followed the distribution described in the literature, with the terminal ileum and the right colon being most frequently affected and the jejunum and rectum being the least affected [25,29,43]. Although overall NEC mortality has decreased in recent years, it remains significantly high among infants who require surgical intervention, ranging from 20 to 50% [12,13,44,45]. The mortality rate in our study was 48.2%. This subgroup of patients had a more severe form of the disease.

Some authors have reported high mortality rates among newborns small for gestational age, and concluded that these newborns with NEC are more likely to require surgical intervention, showing a higher mortality rate [15,16,35].

According to several authors, the most important and decisive factor in the mortality of infants that undergo surgery for NEC complications is the extent of bowel involvement [17,24,33,35]. Horwitz et al. [23] conducted a multicenter study with 252 NEC patients who underwent surgical treatment and found that the disease affected the small bowel alone in 79 (36%) infants. This group showed more small bowel involvement than patients with disease associated with colonic lesions. Patients with colonic disease had a significantly better survival rate than those with small bowel involvement alone or involvement of both the small and the large bowel (88% vs. 75% vs. 64%, $p < 0.05$).

Fasching et al. [22] studied a series of patients and found a higher mortality rate when the small bowel was involved (57%, 07/12). No patients died when only the colon was affected ($n = 8$). A higher mortality rate associated with ileal involvement has also been described by Sigge [27]. NEC restricted to the colon is commonly associated with a favorable prognosis. Höllwarth et al. [25] conducted a study with 132 NEC patients. Out of the 83 (62.9%) patients who required surgical intervention, 18 died. In that study, disease extent was greater in the patients who died, particularly when the rectum, jejunum and ileum were involved.

Kanto et al. [28] studied a cohort of 54 newborns submitted to surgical intervention and found a survival rate of 48% (26/54). When disease affected the colon alone, survival was significantly better ($p < 0.05$). They suggested that small bowel involvement indicated more severe disease, whereas colon involvement indicated milder disease. Beasley et al. [26] also found that, when the jejunum was involved, the disease tended to be generalized and the prognosis tended to be poor. The situation seemed more favorable when the disease was limited, although the involvement of the mucosa might be more extensive than suggested by the appearance of the external serosa surface.

A study conducted by Ketzer de Souza et al. [35] with a series of 91 neonates undergoing exploratory laparotomy to treat advanced NEC showed that prognostic factors for death were diffuse bowel involvement and newborn small for gestational age. The comparison of data published at that time with current data confirms that diffuse extent of the disease is the most important prognostic factor for death.

In the present study, the analysis of anatomic site of disease and its correlation with death revealed that the jejunum, the rectum-sigmoid, and the descending bowel were, in this order, the sites involved in most cases of death. In addition to a greater cumulative mortality, jejunum involvement was also seen in cases in which the disease progressed and became more extensive. The jejunum seems to be a marker of more extensive and severe disease, as well as of higher mortality rates. However, this conclusion may be questioned, since the involvement of anatomic sites associated with high mortality also indicates greater disease extent. This reflects the fact that there NEC often affects more than arbitrary anatomic site simultaneously, and therefore the analysis of individual anatomic sites may be flawed. The association of jejunum and higher mortality rates seems to depend on the association of the jejunum with the extent of intestinal involvement.

The rectum was involved in seven infants. Their disease was severe and all died. The same situation has been previously reported by Fasching et al. [22]. Further prospective studies are needed to evaluate whether the involvement of the rectum may also be considered a marker of disease extent and severity.

The bivariate analysis of death and site variables also revealed that involvement of the jejunum was closely associated with death. A statistically significant association was found between death and the different disease sites when compared with disease in the ileum. Studying the association between jejunum involvement and death using adjusted analysis in a multivariate model after removal of the effects of external variables showed that the jejunum was associated with higher mortality rates due to its association with greater disease extent. Therefore, jejunum involvement may be considered a surrogate marker of disease extent, which in turn is the true cause of higher mortality rates. After adjustment for disease extent and small for gestational age, the present results showed that jejunum involvement, as an independent variable, was not associated with higher mortality rates. When the effects of disease extent and small for gestational age were excluded from the multivariate model, no differences among the different sites were found in relation to mortality rates. The difference between our results and those reported in other studies may be due to the effects of other important variables on the analysis of mortality rates.

Diffuse disease extent and small for gestational age were the most important markers of risk of death in NEC newborns submitted to surgery. Jejunum involvement is a marker of greater disease extent and therefore of poor prognosis.

References

- [1] Pierro A. The surgical management of necrotising enterocolitis. *Early Human Development* 2005;81:79-85.
- [2] Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:349-55.
- [3] Pierro A, Hall N. Surgical treatment of infants with necrotizing enterocolitis. *Sem Neonatol* 2003;8:223-32.
- [4] Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-83.
- [5] Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984; 310:1093-101.
- [6] Narang A, Rao R, Bhakoo ON. Neonatal necrotizing enterocolitis: an epidemiological study. *Ind Pediatr* 1993;30:1207-14.
- [7] Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Sem Neonatol* 2003;8:449-59.
- [8] Engum SA, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:123-30.
- [9] Sharma R, Tepas III JJ, Hudak ML, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005;40:371-6.
- [10] Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Healey PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg* 1994;29:987-91.
- [11] Holzman IR, Brown DR. Necrotizing enterocolitis: a complication of prematurity. *Sem Perinatol* 1986;10:208-16.
- [12] Ricketts RR, Jerles ML. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. *World J Surg* 1990;14:600-5.
- [13] Spigland N, Yazbeck S, Dejardins JG. Surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 1990;5:355-8.
- [14] Cikrit D, Mastrandrea J, West KW, et al. Necrotizing enterocolitis: factors affecting mortality in 101 surgical cases. *Surgery* 1984;96:648-53.
- [15] Dykes EH, Fitzgerald RJ, O'DoNECII B. Surgery for neonatal necrotizing enterocolitis in Ireland 1980-1985. *Intensive Care Med* 1989;15:S24-6.
- [16] Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17:187-92.

- [17] Ehrlich PF, Sato TT, Short BL, et al. Outcome of perforated necrotizing enterocolitis in the very low-birth weight neonate may be independent of the type of surgical treatment. *Am Surg* 2001;67:752-6.
- [18] Kosloske AM, Musemeche CA, Ball WS. Necrotizing enterocolitis: value of radiographic findings to predict outcome. *AJR* 1988;151:771-4.
- [19] Molik KA, West KW, Rescorla FJ, et al. Portal venous air: the poor prognosis persists. *J Pediatr Surg* 2001;36:1143-5.
- [20] Barnard JA, Cotton RB, Lutin W. Necrotizing enterocolitis. Variables associated with severity of disease. *Am J Dis Child* 1985;139:375-7.
- [21] Buras R, Guzzeta P, Avery G, et al. Acidosis and hepatic portal gas venous: indications for surgery in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1986;78:273-7.
- [22] Fasching G, Höllwarth ME, Schmidt B, et al. Necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Surg Int* 1992;7:428-30.
- [23] Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, et al. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg* 1995;30:994-9.
- [24] Voss M, Moore SW, van der Merwe I, Pieper C. Fulminating necrotizing enterocolitis: outcome and prognostic factors. *Pediatr Surg Int* 1998;13:576-80.
- [25] Höllwarth ME, Schober P, et al. Necrotizing enterocolitis. Results of surgery. *Pediatr Surg Int* 1992;7:421-7.
- [26] Beasley SW, Auldiss AW, Ramanujan TM, et al. The surgical management of neonatal necrotizing enterocolitis 1975-1984. *Pediatr Surg Int* 1986;1:210-7.
- [27] Sigge W. Die nekrotisierende enterocolitis des neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1984;132:278-85.
- [28] Kanto WP, Wilson R, Ricketts RR. Management and outcome of necrotizing enterocolitis. *Clin Pediatr* 1985;24:79-82.
- [29] Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, et al. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr* 1990;117:S6-13.
- [30] Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71:159-63.
- [31] Kaplan EL, Meier R. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
- [32] Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, et al. A simplified method for diagnosis of gestational age in newborn infant. *J Pediatr* 1978;93:120-2.
- [33] Kabeer A, Gunnlaugsson S, Coren C. Neonatal necrotizing enterocolitis: a 12-year review at a county Hospital. *Dis Colon Rectum* 1995;38:866-71.
- [34] Winocur D, Garbagnati C, Ceriani JM. Factores perinatales de riesgo asociados a enterocolitis necrótica. *Rev Chil Pediatr* 1996;67:65-70.

- [35] Ketzer de Souza JC, Motta UIC, Ketzer CR. Prognostic factors of mortality in newborns with necrotizing enterocolitis submitted to exploratory laparotomy. *J Pediatr Surg* 2001;36:482-6.
- [36] Thomas C, Krishnan L. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Ind Pediatr* 1997;34:47-51.
- [37] Paixão RM, Feres SM, Tatsuo ES, et al. Enterocolite necrosante do recém-nascido: experiência do Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade de Minas Gerais. *Rev Méd Minas Gerais* 1995;5:6-11.
- [38] Villar RJ, Belizán JM. The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low birth weight in developing and developed societies. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:793-8.
- [39] Halpern R, Schaefer ES, Pereira AS, et al. Fatores de risco para baixo peso ao nascer em uma comunidade rural do sul do Brasil. *J Pediatr* 1996;72:369-73.
- [40] Harkness UF, Mari G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol* 2004;31:743-64.
- [41] Dubiel M, Breborowicz GH, Gudmundsson S. Evaluation of fetal circulation redistribution in pregnancies with absent or reversed diastolic flow in the umbilical artery. *Early Human Develop* 2003;71:149-56.
- [42] Maruyama K, Koizumi T. Superior mesenteric artery blood flow velocity in small gestational age of very low birth weight during the early neonatal period. *J Perinat Med* 2001;29:64-70.
- [43] Parigi GB, Bragheri R, Verga G. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: when ? how ? *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:58-61.
- [44] Chandler JC, Hebra A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Sem Pediatr Surg* 2000;9:63-72.
- [45] Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, et al. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health* 1997; 87:2026-31.

Table 1 - Death according to disease site in 141 patients with necrotizing enterocolitis

Site	Patients		Deaths		Bivariate analysis		
	Nº	%	Nº	%	OR	95%CI	P
Jejunum	0	0.0	0	0.0	–	–	–
Ileum	35	24.8	5	14.3	1.0		
Large bowel	35	24.8	13	37.1	3.6	1.0 - 13.5	0.05
Jejunum-ileum	26	18.4	20	76.9	20.0	4.6 - 96.3	< 0.001
Large bowel + ileum	24	17.0	10	41.7	4.3	1.1 - 18.1	0.04
Large bowel + jejunum-ileum	21	14.9	20	95.2	120.0	11.7 -3020.9	< 0.001

Data are presented as absolute numbers and percentages. OR: Odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval; P: Statistical significance.

Table 2 -Impact of several factors on the occurrence of death in 141 patients with necrotizing enterocolitis

Variable	Adjusted analysis		
	OR	95%CI	P
Site			0.29
Ileum	1.00		–
Large bowel	2.91	0.81 to 10.50	0.10
Large bowel + ileum	1.13	0.25 to 5.19	0.88
Jejunum-ileum	0.61	0.06 to 6.14	0.68
Large bowel + jejunum-ileum	2.85	0.13 to 65.01	0.51
Disease extent	1.08	1.03 to 1.12	< 0.01
Small for gestational age	4.62	1.82 to 11.72	< 0.01

OR: odds ratio calculated using multiple logistic regression; 95%CI: 95% confidence interval; P: Statistical significance.

Table 3 - Influence of disease site on occurrence of death with and without adjustment for the effects of disease extent and infant small for gestational age

Site	ORb (gross)	ORa (adjusted)
Ileum	1.0	1.0
Large bowel	3.55	2.91
Ileum + large bowel	4.29	1.13
Jejunum-ileum	20.0	0.61
Jejunum-ileum + large bowel	120.0	2.85

ORb: gross odds ratio; ORa: adjusted odds ratio.

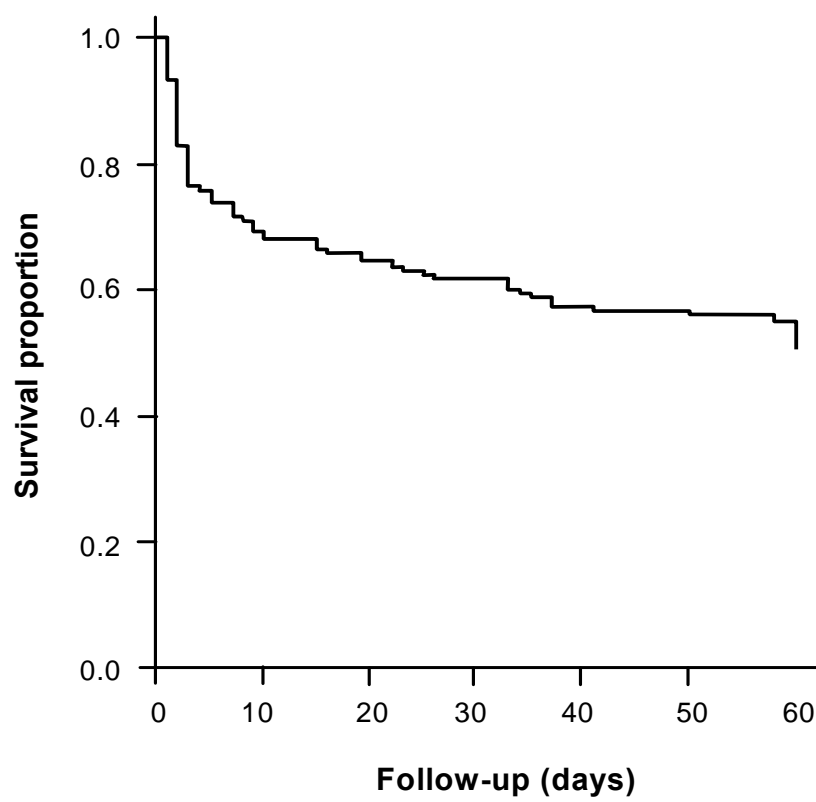


Figure 1 - Kaplan-Meier curve of overall survival of patients with necrotizing enterocolitis (n = 141).

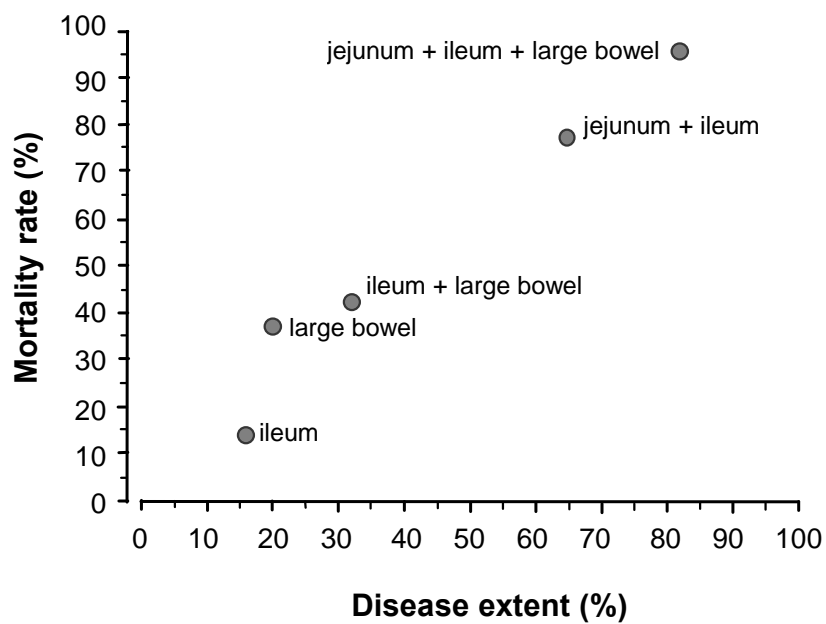
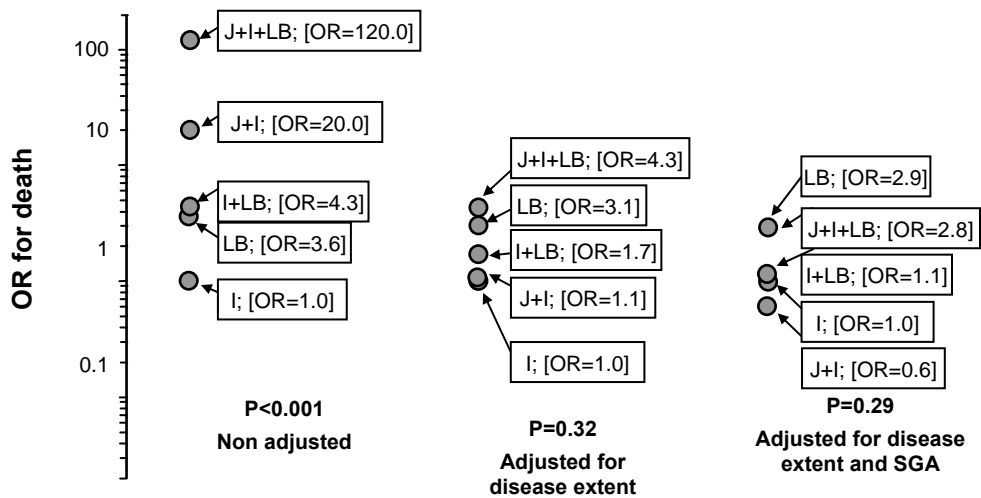


Figure 2 - Scatter plot of association between disease extent, disease site, and mortality of patients with necrotizing enterocolitis (n = 141).



SGA: small for gestational age. I: ileum; LB: large bowel; I+LB: ileum + large bowel; J+I: jejunum + ileum; J+I+LB: jejunum + ileum + large bowel.

Figure 3 - Impact of adjustment for disease extent and small for gestational age on OR values for disease site and relationship with death in 141 patients with necrotizing enterocolitis.

ANEXO

ANEXO

PROTOCOLO DE ENTEROCOLITE NECROSANTE Aspectos cirúrgicos

Nome: _____ Registro: _____ Hospital: _____
 Sexo: M: F: Cor: B: P: M: Idade gest.: _____ semanas Peso nasc.: _____
 Data do nasc.: _____ Data da cirurgia: _____ Parto cesáreo: Parto pélvico:
 Apgar: 1º min.: __ 5º min.: __ Líquido amniótico: claro: com mecônio:
 Bolsa rota à: Pré-natal: Mãe adolescente: Uso de drogas:
 Gemelar: HA materna: ITU materna: Febre materna:

Fatores predisponentes do RN: Prematuridade: Asfixia perinatal: Membrana hialina:
 Cateterismo art. umbilical: Policitemia: Exsanguíneo transfusão: Choque: Hipóxia:
 Hipotermia: PCA: Alimentação prévia: Qual?: _____ Dia início VO: _____
 Medicamentos: _____ Anemia: Icterícia: Fototerapia:
 Sepsis neonata: Dreno torácico: Doença cardíaca:
 Epidemias em berçário: Ventilação mecânica: Outros: Icterícia: Fototerapia:
 Hipoglicemia:

Quadro clínico e laboratorial: Recusa alimentar: Resíduo gástrico aumentado: Vômitos:
 Distensão abdominal: Hematoquesia: Diarréia: Acidose: Choque: Letargia:
 Apnéia recorrente: Instabilidade térmica: Episódios de bradicardia: Dor à palpação:
 Celulite de parede abdominal: Ascite: Massa abdominal: Crepitação abdominal:
 Má-perfusão: Leucograma: _____ Bastonados: _____ Plaquetas: _____ Gasometria
 arterial: Ph: ____ Bicarbonato: _____ / Na: ____ K: ____ Febre:
 Dias de vida no aparecimento de sintomas: ____ Sinal/sintoma + precoce: _____
 Doenças associadas: _____

Sinais radiológicos: Distensão de alças intestinais: Ascite: Obstrução intestinal:
 Pneumatose intestinal: 1 quadrante: 2 a 3 quadrantes: 4 quadrantes: Pneumoperitônio:
 Portograma aéreo: Alça dilatada fixa em 24 hs.: Edema de alças:
 Outros: _____

Indicações cirúrgicas: Pneumoperitônio: Piora clínica: Acidose metabólica persistente:
 Paracentese abdominal positiva: Ascite: Massa abdominal fixa: Celulite de parede
 abdominal: Alça dilatada persistente no Rx em 24 h: Pneumatose 4 quadrantes:
 Portograma aéreo: Outros: _____

Tratamento cirúrgico: ❶ Anastomose primária: → Indicações: Doença limitada:
 Perfuração
 de jejuno alto: Outra: ❷ Drenagem peritoneal (DP): → Indicações: Mal
 estado geral: Prematuridade: Outras: _____
 Em 24h → Melhora: Inalterado: Piora: DP sem laparo: DP com laparo:
 Dia da laparo pós-DP: _____ Indicação de laparo pós-DP: _____
 ❸ Enterostomia: → Em alça: Duas bocas juntas: Duas bocas separadas:
 Com esporão (Mikulicz): Tipo Hartmann: Em Y de Roux: Múltiplos estomas:
 Second look: Indicação: _____
 Local da enterostomia → Jejuno: Íleo: Ceco: Ascendente: Transv. D:
 Transv. E: Descendente: Sigmóide:
 Segmento de cólon exteriorizado: _____

Extensão do intestino delgado ressecado: _____ cm
 Extensão do intestino delgado remanescente: _____ cm
 Segmentos de cólon ressecados: _____
 % de delgado comprometido com doença: _____ % de jejuno comprometido com doença: _____

% de íleo comprometido com doença: _____
 Segmentos de cólon comprometidos com doença: _____

Antibioticoterapia: Quais: _____ Tempo de uso: _____

Tempo de SNG: _____ Tempo de NPVO pós-operatório: _____

Duração da ventilação mecânica pós-operatória: _____ dias

Óbito: Causa: _____ Dias do pós-operatório: _____

Complicações pós-operatórias → Infecção de parede abdominal:

Deiscência de anastomose: Evisceração: Necrose da boca: Sepsis: Acidose:

Hiponatremia causada por perdas na enterostomia: Desidratação: Estenose pós-operatória:

Síndrome do intestino curto: Hérnia para-enterostomia: Prolapso:

Retração estoma: Reperfuração intestinal:

Obstrução por bridas: Abscesso intrabdominal: *Short gut*: ECN recorrente:

Fístula intestinal: Lesão hepática:

Outras: _____

Data do fechamento da enterostomia: _____ Complicações: _____

Data de fechamento da enterostomia: ___/___/___

Nos desenhos abaixo, esquematize as áreas de ressecção cirúrgica (com preenchimento sólido ■), as áreas de doença (com preenchimento tracejado ▨), a incisão operatória e localização das bocas:

