

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:

CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS RECÉM-NASCIDOS
OPERADOS DE ENTEROCOLITE NECROSANTE DE ACORDO
COM A IDADE GESTACIONAL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

LETICIA FELDENS

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Carlos Soares de Fraga

CO-ORIENTADOR: Dr. João Carlos Ketzner de Souza

PORTO ALEGRE, BRASIL, 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:

CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS RECÉM-NASCIDOS
OPERADOS DE ENTEROCOLITE NECROSANTE DE ACORDO
COM A IDADE GESTACIONAL**

LETÍCIA FELDENS

*DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA-
CIÊNCIAS CIRÚRGICAS- PARA OBTENÇÃO DO
TÍTULO DE MESTRE.*

PORTO ALGRE, BRASIL, 2011.

CIP - Catalogação na Publicação

Feldens, Leticia

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS RECÉM-NASCIDOS
OPERADOS DE ENTEROCOLITE NECROSANTE DE ACORDO COM A
IDADE GESTACIONAL / Leticia Feldens. -- 2011.
136 f.

Orientador: José Carlos Soares Fraga.

Coorientador: João Carlos Ketzner Souza.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Enterocolite Necrosante. 2. Sinais e sintomas
de ECN. 3. Achados radiológicos. 4. Idade
gestacional. 5. Mortalidade. I. Fraga, José Carlos
Soares, orient. II. Souza, João Carlos Ketzner,
coorient. III. Título.

*Aos meus pais, aos meus irmãos e aos meus
amigos agradeço o apoio e o incentivo,
além de todo o sacrifício que fizeram para
que pudesse chegar até aqui.*

AGRADECIMENTOS

- Ao paciente mais intrigante, desafiador e teimoso com que me deparei na vida, meu pai, **Paulo Domingos Feldens**, que me ensinou que o amor, o carinho e muito cuidado fazem parte de qualquer cura, superam obstáculos e vencem qualquer expectativa de sobrevida.
- A minha mãe, **Elza Maria Feldens**, que me ensinou o valor e a importância do estudo. Obrigada pelo incentivo, pela cobrança e por todo o sacrifício feito para que pudesse ser e ter tudo o que tenho hoje.
- Ao meu irmão, **Rodrigo Feldens**, meu amigo, meu companheiro e meu orgulho, por tudo o que já vivemos e superamos até aqui.
- Em especial ao mestre, **Prof. Dr. João Carlos Ketzer de Souza**, por todos os ensinamentos em cirurgia pediátrica e por não ter me deixado desistir no meio do caminho. Obrigada pela ajuda, pelos conselhos e pelo exemplo.
- Ao Prof. Dr. **José Carlos Soares de Fraga**, meu orientador, o meu reconhecimento e respeito pelos conselhos, sugestões, apoio e compromisso com a pesquisa.
- Aos meus antigos mestres e agora colegas, em especial ao **Dr. Paulo Sérgio Gonçalves da Silva** e a **Dra. Melissa Migotto Silva**, obrigada por todos os ensinamentos sobre cirurgia pediátrica e sobre a vida.
- Aos meus amigos anestesistas, **Dr. Roges Francisco Kulczynski**, **Dr. Cláudio Ovídio Maciel Arbo**, **Dr. Clóvis Câmara Zimmer**, **Dr. Vitor Hugo Galli** e **Dr. Fernando Wallau**, obrigada pelo respeito e pela amizade com que sempre fui tratada, pela sabedoria e pelos ensinamentos nos muitos momentos difíceis que enfrentamos na prática da cirurgia pediátrica.

- Aos **neonatologistas, enfermeiras, funcionários e amigos do Bloco Cirúrgico do Hospital da Criança Conceição**, pelo apoio e pelo exercício diário da convivência pacífica.
- Ao **Dr. Mário Wagner**, meu reconhecimento pela dedicação e orientação na elaboração das análises estatísticas.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução.....	22
2. Revisão da Literatura.....	25
2.1. História.....	26
2.2. Definição da doença e epidemiologia.....	28
2.3. Patogenia.....	30
2.3.1. Prematuridade.....	30
2.3.2. Hipoxemia-isquemia.....	36
2.3.3. Alimentação por fórmula.....	40
2.3.4. Colonização bacteriana anormal e infecção.....	41
2.3.5. Genética.....	42

2.3.6. Mediadores inflamatórios e vasoativos.....	43
2.4. Quadro clínico.....	50
2.5. Exames de imagem.....	53
2.6. Indicações cirúrgicas.....	56
2.7. Mortalidade.....	60
2.8. Prevenção.....	62
3. Objetivos.....	73
3.1. Objetivo geral.....	74
3.2. Objetivos específicos.....	74
4. Artigo original.....	76
Versão em português: Perfil clínico-epidemiológico dos recém-nascidos operados de Enterocolite Necrosante de acordo com a idade gestacional.	
5. Artigo original.....	102
Versão em inglês: Clinical and Epidemiological profile of infants treated surgically for Necrotizing Enterocolitis according to gestational age.	
Anexo.....	126

Lista de Abreviaturas

AB	Abdome
AIQ	Amplitude interquartil
ANOVA	Análise de variância
Apgar	Ou teste de Apgar, sobrenome da sua autora, Virgínia Apgar
AU	Artéria umbilical
AW	Abdominal wall
B	Cor branca
BW	Birth weigth
Células T-Helper	Célula T auxiliar de defesa
CHF	Congestive heart failure
DPNT	Diffuse pneumatosis
ECN	Enterocolite Necrosante
EGF	Fator de crescimento epitelial
eON	Isoforma do óxido nítrico endotelial
ET-1	Endotelina-1
ETa	Receptor de endotelina tipo a
ETb	Receptor de endotelina tipo b
F	Sexo feminino/female
FAP	Fator Ativador Plaquetário
Gram	Ou coloração de Gram, cora diferentes tipos de bactérias de acordo com a parede que elas possuem
GR	Gastric residual
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-1	Interleucina- 1
IL-1β	Interleucina- 1 beta
IL-4	Interleucina- 4
IL-6	Interleucina- 6
IL-8	Interleucina- 8
IL-10	Interleucina- 10
IL-12	Interleucina- 12
IL-18	Interleucina- 18
INF-α	Interferon alfa
INF-γ	Interferon gama
iON	Isoforma indutível do óxido nítrico, produzida por qualquer célula do organismo (principalmente as do

	sistema imunológico), capaz de ocasionar vasodilatação sustentada por horas.
LMP	Last menstrual period
LPS	Lipopolissacarídeo
M	Sexo masculino/male
Min.	Minutos
MMP	Metaloproteases
MODS	Multiple organ dysfunction syndrome
NAD+	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
NADPH	Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina, resultado da redução enzimática do NADP+
Na/K ATPase	Bomba de sódio e potássio presente na membrana de quase todas as células do corpo humano, responsável pela permeabilidade iônica.
nB	Cor não branca
NEC	Necrotizing Enterocolitis
NECSTEPS	Ensaio clínico randomizado, norte-americano, que comparou a drenagem peritoneal com a laparotomia para ECN complicada
NET Trial	Ensaio clínico randomizado, realizado no Reino Unido, que comparou a drenagem peritoneal com a laparotomia para ECN complicada
NK	Células <i>natural killers</i>
nON	Isoforma do óxido nítrico neuronal
nW	Non-white
P25	Percentil 25
P75	Percentil 75
PA	Parede abdominal
PD	Pneumatose difusa
Peptídeo “trefoil”	Sem tradução para o português
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PMN	Polimorfonucleares
PN	Peso de nascimento
PNT (Tabela 3)	Pneumatose/pneumotosis intestinalis
PNP	Pneumoperitônio/pneumoperitoneum
PO	By mouth
POR	Portograma aéreo
PUFA	Ácidos graxos poli-insaturados
PVG	Portal venous gas
ON	Óxido Nítrico
ON sintase	Enzima conversora do óxido nítrico
RG	Resíduo gástrico/gastric residuals
RL	Radicais Livres
RX	Radiografia de abdome

SBS	Short Bowel Syndrome
SGA	Small for gestational age
SMDO	Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos
SPSS	<i>Satistical Package for the Social Sciences for Windows</i>
TGF-β	Fator de crescimento transformador beta
TIMP	Células inibidoras da metaloproteases
TLR	Receptores “ <i>toll-like</i> ” do intestino humano
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
UA	Umbilical artery
UTI	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VO	Via oral
W	White

Lista de Tabelas

Artigo Original (versão em português)

Tabela 1. Características clínico-epidemiológicas dos pacientes operados por ECN de acordo com a idade gestacional.....	82
Tabela 2. Principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes operados por ECN de acordo com a idade gestacional.....	84
Tabela 3. Achados radiológicos dos pacientes operados por ECN de acordo com a idade gestacional.....	85
Tabela 4. Principais indicações de cirurgia dos pacientes operados por ECN de acordo com a idade gestacional.....	86
Tabela 5. Locais acometidos pela ECN de acordo com as diferentes idades gestacionais.....	87
Tabela 6. Taxa de mortalidade e suas causas nos pacientes operados por ECN de acordo com a idade gestacional.....	89

Artigo Original (versão em inglês)

Table 1. Clinical and epidemiological profile of patients treated surgically for necrotizing enterocolitis, according to gestational age.....	108
Table 2. Main presenting signs and symptoms in patients treated surgically for necrotizing enterocolitis, according to gestational age.....	109

Table 3. Abdominal radiography findings in patients treated surgically for necrotizing enterocolitis, according to gestational age.....	110
Table 4. Main indications for operative therapy in patients treated surgically for necrotizing enterocolitis, according to gestational age.....	111
Table 5. Sites affected by necrotizing enterocolitis according to gestational age.....	112
Table 6. Mortality rates and causes in patients treated surgically for necrotizing enterocolitis, according to gestational age.....	114

LISTA DE FIGURAS

Revisão da Literatura

Figura 1. Fisiopatologia da enterocolite necrosante.....	30
Figura 2. Funções da barreira intestinal imatura.....	34
Figura 3. Papel da barreira intestinal imatura na patogenia da ECN.....	35
Figura 4. Imaturidade da barreira intestinal.....	36
Figura 5. Equilíbrio entre a produção de ET-1 e ON na determinação da resistência vascular no intestino do recém- nascido.....	39
Figura 6. Hipoxemia e outras lesões que culminam com a destruição da mucosa intestinal.....	40
Figura 7. Produção do óxido nítrico.....	43
Figura 8. Efeitos do óxido nítrico na barreira intestinal.....	45
Figura 9. Cascata inflamatória.....	49

Artigo Original (versão em português)

Figura 1. Indicações de cirurgia na ECN.....	79
Figura 2. Idade em dias em que os neonatos receberam dieta via oral de acordo com as diferentes idades gestacionais.....	83

Figura 3. Idade em dias em que os recém-nascidos apresentaram os primeiros sintomas de ECN de acordo com as diferentes idades gestacionais.....	83
Figura 4. Extensão de intestino acometido pela ECN de acordo com as idades gestacionais.....	88

Artigo Original (versão em inglês)

Figure 1. Indications for surgical therapy of NEC.....	105
Figure 2. Extent of disease according to gestational age.....	113

RESUMO

Objetivo: Testar a hipótese de que a apresentação clínica, os achados radiológicos, os tipos de cirurgia e a evolução dos neonatos operados por ECN complicada são diferentes acordo com as idades gestacionais.

Métodos: Estudo prospectivo de 141 recém-nascidos com ECN submetidos à cirurgia em hospital pediátrico, no período de novembro de 1991 a dezembro de 2005, no Hospital da Criança Conceição. Os recém-nascidos operados foram acompanhados por 60 dias após a cirurgia, sendo divididos em três grupos, conforme a idade gestacional: prematuros extremos, com menos de 32 semanas de gestação (n=28/19,8%); prematuros, com idade gestacional entre 32-36 semanas (n=91/64,5%); e a termo, com 37 ou mais semanas de gestação (n=22/15,6%).

Resultados: A apresentação clínica da ECN diferiu entre os grupos: os prematuros extremos apresentaram resíduo gástrico mais elevado (p=0,007) e os prematuros apresentaram maior quantidade de apneias (p=0,011) em relação aos demais. Embora a presença de hematoquesia e celulite de parede abdominal tenham sido mais frequentes nos neonatos a termo, não houve diferença estatística entre os grupos (p=0,055 e p=0,088, respectivamente). Os achados radiológicos também foram diferentes entre os grupos, sendo que a distensão de alças intestinais foi mais comum nos prematuros (p= 0,047). Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à indicação de cirurgia (p=0,116), complicações (p= 0,476) e mortalidade (p= 0,287).

Conclusões: A apresentação clínica e os achados radiológicos foram diferentes de acordo com as idades gestacionais. Entretanto, não se observou diferença entre as idades gestacionais quanto ao tratamento cirúrgico, a complicações ou à mortalidade.

Palavras-chave: enterocolite necrosante; idade gestacional, recém-nascidos, epidemiologia; manifestações clínicas; achados radiológicos; cirurgia; mortalidade.

ABSTRACT

Objective: to test the hypothesis that clinical presentation, radiographic features, surgical therapy, and outcomes of NEC are different depending on gestational age at birth.

Patients and Methods: Prospective study of 141 neonates undergoing surgical treatment for NEC at a pediatric hospital between November 1991 and December 2005. Neonates were allocated into three groups according to gestational age at birth: < 32 weeks, extremely preterm ($n = 28/19.8\%$); 32 to 36 weeks, preterm ($n = 91/64.5\%$); ≥ 37 weeks, full-term ($n = 22/15.6\%$).

Results: The clinical presentation of NEC was significantly different between groups, with extremely preterm infants having greater gastric residuals ($P = 0.007$) and preterm infants exhibiting apnea ($P = 0.011$) more commonly than other age ranges. Although hemochezia and abdominal wall cellulitis were more common among full-term neonates, there was no significant between-group difference ($P = 0.055$ and $P = 0.088$ respectively). Abdominal radiograph findings also differed, abdominal distension being more common in preterm infants ($P = 0.047$). There were no significant between-group differences in indications for surgery ($P = 0.116$), complication rate ($P = 0.476$), or mortality ($P = 0.287$).

Conclusions: The clinical and radiological presentation of necrotizing enterocolitis varies with gestational age. However, gestational age did not appear to have an impact on surgical therapy, complications, or mortality.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A enterocolite necrosante (ECN) é uma das doenças mais devastadoras e imprevisíveis que acomete neonatos prematuros. Apesar de décadas de pesquisa, a patogenia parece obscura, o diagnóstico pode ser difícil e o tratamento desafiador¹.

A ECN é uma doença grave de origem multifatorial², que provoca necrose parcial ou completa da parede intestinal com ou sem perfuração franca³. Tem quadro clínico inespecífico⁴, quadro radiológico patognomônico^{5, 6} e alterações histológicas características^{7, 8}. Suas marcas são a necrose de coagulação e a reação inflamatória^{9, 10}.

Diversos trabalhos, têm se preocupado em elucidar a patogenia da doença^{11, 12, 13}, outros em descobrir possíveis estratégias de prevenção^{14, 15}, mas poucos descrevem o impacto da idade gestacional na apresentação clínica da doença¹⁶. Conhecer o quadro clínico, a apresentação radiológica e a evolução da doença nas diferentes idades gestacionais podem propiciar um tratamento mais precoce diminuindo as complicações da ECN.

Esta dissertação de mestrado propõe-se a apresentar uma revisão da literatura sobre ECN e um estudo sobre as formas de apresentação clínica, radiológica e a evolução da doença nas diferentes idades gestacionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lin PW; Stoll BJ. Necrotizing Enterocolitis. *The Lancet* 2006; 68:1271-1283.
2. Staufer UG. Necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 1994;83:666-668.
3. Albanese GT, Rowe MI. Necrotizing enterocolitis. *Sem Pediatr Surg* 1996;4:200-206.
4. Gupta SK, Burke G, Herson VC. Necrotizing enterocolitis: laboratory indicators of surgical disease. *J Pediatr Surg* 1994;29:1472-1475.
5. Kleinhaus S, Weinberg G, Gregor MB. Necrotizing enterocolitis in infancy. *Surg Clin North Am* 1992;72:261-276.
6. Kosloske AM, Musemeche CA, Balls Ws. Necrotizing enterocolitis: value of radiographic findings to predict outcome. *AJR* 1988;151:771-774.
7. Kogutt MS. Necrotizing enterocolitis of infancy. *Radiology* 1979;130:367-370.
8. Swanson VL, Landing BH. Pathology. In Brown EG, Sweet AY, editors. *Neonatal necrotizing enterocolitis*. New York: Grune & Stratton;1980, p.129-141.
9. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr* 1990;117:S6-S13.
10. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn P, Manson DE, Mohanta A, Moore AM, Hellman J, Smith C, Gerstl T, Kim JH. Necrotizing Enterocolitis: Assessment of Bowel Viability with Color Doppler US. *Radiology* 2005;235:587-594.
11. Choski NK, Guner YS, Hunter CJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. The role of Nitric Oxid in intestinal epithelial injury and restitution in Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:92-99.
12. Schnabl KL, Aerde JEV, Thomson ABR, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifatorial disease with no cure. *World J Gastroenterol* 2008;14:2142-2161.

13. Hackmam DJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. Disordered enterocyte signaling and intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin in Pediat Surg* 2005;14:49-57.
14. Nair RR, Warner BB, Warner BW. Role of epidermal growth factor and other growth factors in the prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008; 32: 107-113.
15. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: An update. *Semin Fetal & Neonatal Med* 2011;16:145-150.
16. Sharma R, Hudak ML, Tepas III JJ, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshawn JA, Pieper P. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2006;26:342-347.

REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

2.1. HISTÓRIA

O primeiro caso de enterocolite necrosante (ECN) neonatal teria sido relatado em 1825, por Sieboldt. Tratava-se de uma perfuração de estômago, que muito provavelmente estaria relacionado à ECN. Pautauf, em 1888, parece ter sido quem, realmente, descreveu os primeiros casos. Relatou três casos de recém-nascidos com necrose intestinal completa e múltiplas perfurações.

O termo enterocolite necrosante surge na literatura nos anos cinquenta, no século XX, com a descrição do quadro clínico de um neonato prematuro com enterocolite úlcero-necrosante, feito por Rossier, Sarrut e Deplanque¹.

Em 1953, Schmidt e Quaiser² denominaram enterocolite necrosante a doença que atingia os bebês de até três meses de idade, após estudarem, clínica e patologicamente, 85 crianças que morreram por lesões necróticas no trato gastrointestinal. Sua causa, porém, continuava desconhecida.

Berdon *et al.*³ relataram uma série de 21 casos de ECN, ocorridos entre os anos de 1954 e 1964, no *Babies Hospital* de Nova York. Pela primeira vez, têm-se conhecimentos da descrição clássica da doença, correlacionando-a aos dados clínicos, radiológicos e anatomopatológicos. A sobrevivência dos recém-nascidos na série de casos foi de somente 19%.

A primeira cirurgia ocorreu em 1967, realizada por Touloukian *et al.*⁴, também no *Babies Hospital* de Nova York.

Stevenson, Graham e Oliver⁵, em 1969, aventaram a participação de eventos vasculares na origem da doença, salientando a imaturidade do controle de fluxo intestinal nos prematuros. Não haveria uma queda compensatória da resistência dos

vasos pré-capilares durante episódios de hipoxemia e hipotensão arterial, predispondo à hipoperfusão intestinal⁶.

Santulli *et al.*⁷, em 1975, atribuíram a interação de três componentes essenciais ao desenvolvimento da doença: lesão da mucosa intestinal, presença de bactérias no lúmen intestinal e alimentação por fórmula. Então, a ECN passou a ser reconhecida como uma entidade clínica distinta.

A população de pacientes em risco de desenvolver ECN vem aumentando progressivamente. Na década de 1990, houve a introdução do uso rotineiro de corticoide antenatal, bem como do surfactante pulmonar exógeno em gestantes com risco de parto prematuro. Com a diminuição dos óbitos causados pela síndrome da membrana hialina, a ECN vem se tornando a doença responsável pela maioria dos óbitos neonatais⁸.

2.2. DEFINIÇÃO DA DOENÇA E EPIDEMIOLOGIA

A enterocolite necrosante neonatal (ECN) é uma doença inflamatória intestinal característica de prematuros e é a causa mais comum de urgência gastrointestinal nesta população. Geralmente, ocorre nas duas primeiras semanas de vida em neonatos com menos de 28 semanas de gestação e com peso inferior a 1000g⁸.

Os recém-nascidos a termo somam 10% dos casos de ECN e os prematuros, pequenos ou não para a idade gestacional, 90% dos casos⁸.

A incidência da doença tem taxas de 1% a 5% entre os neonatos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI); sua prevalência é de 7% a 14% entre os prematuros de baixo peso (entre 500-1500g) e sua mortalidade varia entre 20% a 50%⁸. É a causa mais frequente de peritonite e perfuração intestinal⁹, a principal indicação de enterostomia^{10,11} e a principal causa de intestino curto^{12,13}.

A ECN é uma doença grave, de origem multifatorial¹⁴, que atinge o trato gastrointestinal do neonato, principalmente prematuro¹⁴, provocando necrose parcial ou completa da parede intestinal com ou sem perfuração franca¹⁵. Ainda tem quadro clínico inespecífico¹⁶, quadro radiológico patognomônico^{17, 18} e alterações histológicas características^{19,20}.

As marcas da ECN são a necrose de coagulação e a reação inflamatória. Nas fases iniciais, o processo inflamatório característico provoca um aumento do fluxo sanguíneo nas áreas afetadas. Bactérias penetram na barreira mucosa e os bioprodutos de seu metabolismo levam à formação de gás intramural (pneumatose). Com o avanço da doença, a lesão nas camadas mucosa e submucosa progride, atingindo todas as camadas da parede intestinal, completando o extenso envolvimento transmural. A parede intestinal sem perfusão adelgaça-se, podendo sofrer perfuração. A lesão

intestinal local progride, tornando-se um processo difuso e com envolvimento de vários órgãos, mostrando a importância das citocinas pró-inflamatórias na fisiopatogenia da ECN^{21, 22}.

Os casos com necrose parcial do intestino podem ter recuperação completa e necessitam apenas de tratamento clínico. Quando há necrose completa, pode haver progressão para a perfuração livre ou bloqueada, sendo então denominadas de ECN avançada, estágio III de BELL *et al.*²³ e necessitam de tratamento cirúrgico.

Os únicos fatores de risco consistentemente relacionados à ECN são a prematuridade e a alimentação enteral (seja a progressão rápida ou sua alta carga osmótica)²¹. Em estudo multicêntrico prospectivo comprovou-se que crianças que receberam fórmula tiveram de 6 a 10 vezes mais ECN do que as alimentadas ao seio materno²⁴.

Alguns estudos demonstram que neonatos com peso entre 500 e 1500g, quando negros ou meninos, têm maior chance de mortalidade ao desenvolverem a doença⁹. Além disso, não há estratégias de prevenção reconhecidamente eficazes e nenhum tratamento específico para a doença.

Estima-se que 20 a 40% dos neonatos precisem de cirurgia e que 10 a 30% desenvolvam morbidade importante, como perda de visão e audição, retardo de desenvolvimento neuropsicomotor, alterações alimentares, diarreia, obstrução intestinal, redução de peso e intestino curto. Nas crianças submetidas à cirurgia a mortalidade global alcança 50% dos neonatos⁹.

2.3. PATOGENIA

A ECN é uma doença complexa e multifatorial. A prematuridade é o fator predisponente mais conhecido e pesquisado, mas sabe-se que outros também estão envolvidos. Há necessidade de eventos hipóxico-isquêmicos, de alimentação com fórmula e de colonização do intestino com bactérias⁹, conforme se observa na figura 1, a seguir.

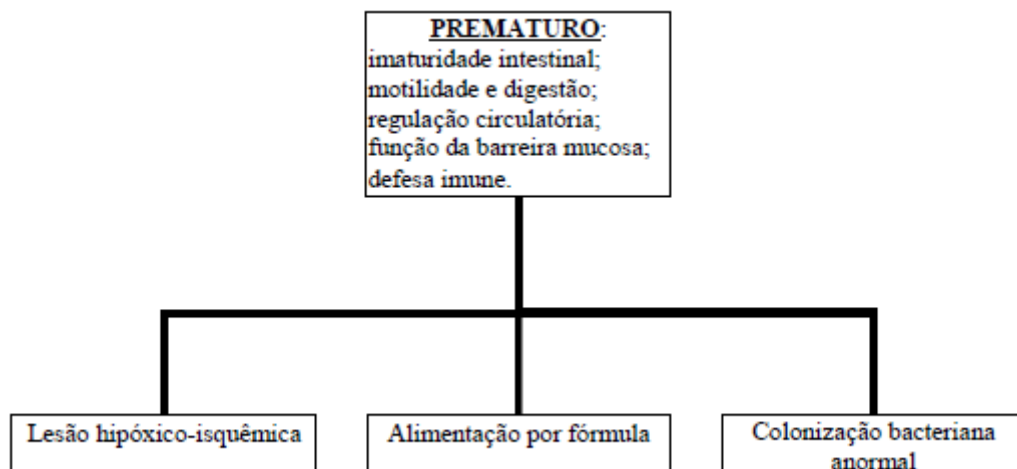


Figura 1. Fisiopatologia da enterocolite necrosante⁹.

Vários mediadores inflamatórios e vasoativos estão implicados na ECN, incluindo, o fator ativador plaquetário (FAP), as citocinas, o óxido nítrico (ON), a endotelina-1 (ET-1), as prostaglandinas, os leucotrienos e os radicais livres (RL)⁹.

A quebra da barreira mucosa intestinal do neonato e a incapacidade da mucosa de se autorregenerar formam um círculo vicioso que resulta na ECN, no choque, na sepse e, muitas vezes, na morte⁹.

Alguns fatores associados à ECN são citados a seguir:

2.3.1. Prematuridade: único fator de risco consistentemente ligado a ECN, cerca de 90% dos neonatos afetados pela doença tem baixo peso ao nascer e idade

gestacional menor. A susceptibilidade dos prematuros à ECN é atribuída à imaturidade da barreira intestinal, às mudanças da microflora intestinal e ao aumento do volume de dieta enteral⁹.

2.3.1.1. Motilidade intestinal imatura, digestão e função da barreira intestinal

A barreira intestinal compreende várias camadas de elementos de defesa contra a invasão bacteriana, como a camada mucosa, o epitélio e o sistema imune intestinal. A manutenção desta camada depende do equilíbrio entre o dano tecidual e os mecanismos de reparo, como a restituição e a proliferação epitelial⁸.

A integridade da barreira pode afetar a apoptose dos enterócitos, assim como a necrose e a ruptura da conexão compacta entre os enterócitos adjacentes. Esta conexão acontece na superfície lateral e superior dos enterócitos, servindo para criar pontos de fusão entre as células adjacentes, estabilizando a barreira intacta, na medida em que formam uma interface mecânica entre o lúmen intestinal e o citoplasma⁸.

Os mecanismos intrínsecos que atuam no reparo celular após a lesão tecidual são a proliferação dos enterócitos, a restituição do epitélio por migração de enterócitos e o reestabelecimento do contato celular⁸.

O reparo da mucosa da barreira intestinal após a lesão ocorre em duas fases: a restituição epitelial (que envolve a migração de enterócitos de áreas sadias para o sítio de lesão) e a proliferação (novos enterócitos são formados das células-tronco presente nas criptas). Esta resposta acontece em tempos distintos. A restituição ocorre entre alguns minutos até horas após a lesão, formando um “curativo” temporário sobre a mesma, enquanto a proliferação leva dias para ocorrer, mas substitui as células perdidas de maneira definitiva. Qualquer evento que prejudique ambos os mecanismos,

restituição e proliferação, pode aumentar a duração e a severidade da ECN por diminuir a capacidade de reparo mucoso²⁶.

A peristalse depende dos complexos motores migratórios que impulsionam o alimento ao longo do intestino, iniciam-se no segundo trimestre de gestação, e tendo sua maturação no terceiro, por volta das 34 semanas, concomitantemente com a maturação do sistema nervoso entérico^{9, 27, 28}. A peristalse alterada facilita o crescimento de bactérias intestinais, pois limita o tempo de exposição do antígeno à mucosa intestinal e dificulta a expulsão do complexo antígeno-anticorpo formado na camada mucosa^{9,28}.

Os prematuros também não conseguem digerir e absorver completamente alguns nutrientes da dieta, fazendo com que estas moléculas, incompletamente digeridas, possam lesar a mucosa intestinal⁹.

Os componentes estruturais da barreira intestinal também estão incompletamente desenvolvidos, permitindo que as bactérias atinjam camadas intestinais mais profundas, levando à inflamação⁹.

O epitélio intestinal, barreira física entre o interior do corpo e o ambiente luminal do trato gastrointestinal²⁴, é composto pelas junções celulares compactas que regulam a permeabilidade intestinal, formadas na décima semana de gestação. Portanto a permeabilidade da barreira intestinal às macromoléculas, incluindo as imunoglobulinas, as proteínas e os carboidratos, é maior nos prematuros, principalmente, naquelas com ECN⁹.

Quando há o desenvolvimento completo da barreira intestinal existe permeabilidade seletiva aos íons pequenos, absorção de nutrientes e controle bidirecional do fluxo de fluidos. A secreção e a absorção do intestino fetal são pouco desenvolvidas e maturam gradualmente sob influência do líquido amniótico, a partir da

26^a semana de gestação até o termo. No prematuro, há uma incapacidade de “descartar” toxinas ou patógenos que seriam eficientemente excretados do intestino, permitindo que se transloquem através das falhas da barreira intestinal imatura⁹.

As defesas intestinais locais iniciam-se com a acidez do suco gástrico e com as enzimas digestivas que destroem os patógenos ingeridos e seus antígenos, além da produção de muco, que inibe a adesão das bactérias na mucosa e a ativação da peristalse regular para prevenir a estase bacteriana e rapidamente eliminar os complexos antígeno-anticorpo. Ainda, tem-se a IgA que se liga aos antígenos luminiais impedindo a interação destes com as células epiteliais intestinais para, desta maneira, reduzir a penetração antigênica²⁹.

As células caliciformes são as responsáveis pela secreção de mucina e pela manutenção da integridade da barreira mucosa intestinal. Por ação dos peptídeos “trefoil”, que se tornam competentes entre a 23^a e a 27^a semanas de gestação, têm-se a importante função de remover as bactérias aderidas ao epitélio intestinal⁹.

Os fatores peptídicos “trefoil” fazem parte dos mecanismos de proteção da mucosa intestinal, no sistema de reparo e restituição da barreira intestinal. Atuando nos estágios iniciais do reparo da mucosa intestinal, os estudos demonstram que estão reduzidos nos prematuros e implicados na falta de proliferação celular da mucosa intestinal em neonatos acometidos de ECN⁹.

As células de Paneth, enterócitos secretores, localizadas nas bases das criptas, secretam lisosomos, fosfolipases e peptídios, e regulam a composição e a distribuição das populações bacterianas. As defensinas e as catelicidinas são as duas famílias de peptídeos antimicrobianos produzidos pelas células intestinais, tendo bioatividade contra um grande número de bactérias, vírus e fungos. Seu funcionamento é inadequado no prematuro⁹.

Posicionados no lúmen intestinal os macrófagos e as células dendríticas agem como apresentadoras de antígenos²⁴.

As células M são as responsáveis por transferir os antígenos para o tecido linfóide adjacente e para as placas de Peyer (em número reduzido no recém-nascido²⁴), sinalizando para as células B, produtoras de IgM e IgA, que entram na circulação via ductos linfáticos e se distribuem pela superfície mucosa²⁹.

Dessa forma, o epitélio imaturo do prematuro parece não responder da mesma maneira que no neonato a termo quando ocorre uma lesão intestinal. A falta de reparo da mucosa intestinal poderia contribuir para ativação da cascata de coagulação, gerando necrose intestinal e sepse características da ECN⁹, conforme se observa nas figuras 2 e 3.

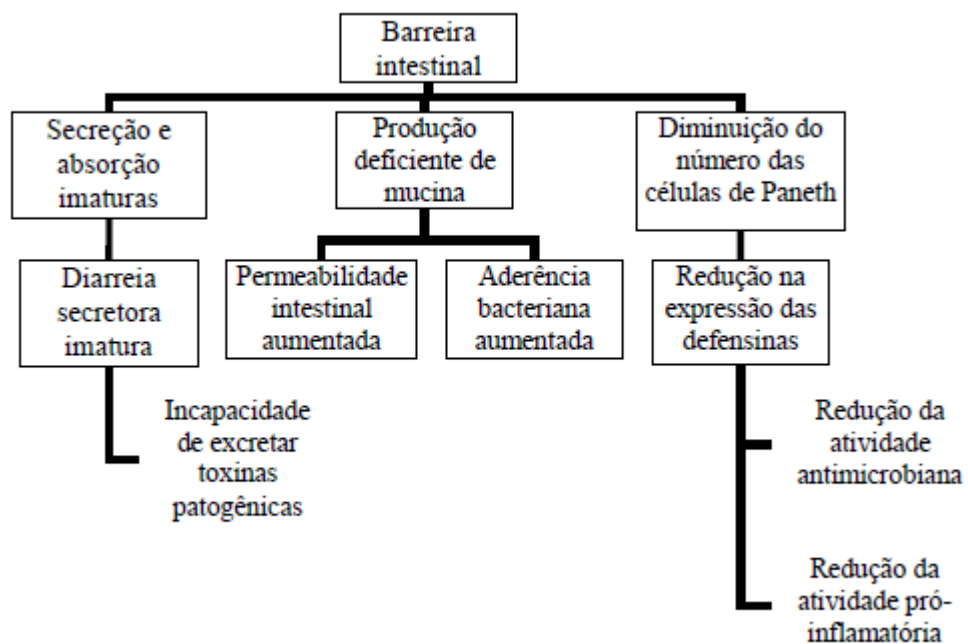


Figura 2. Funções da barreira intestinal imatura³⁰.

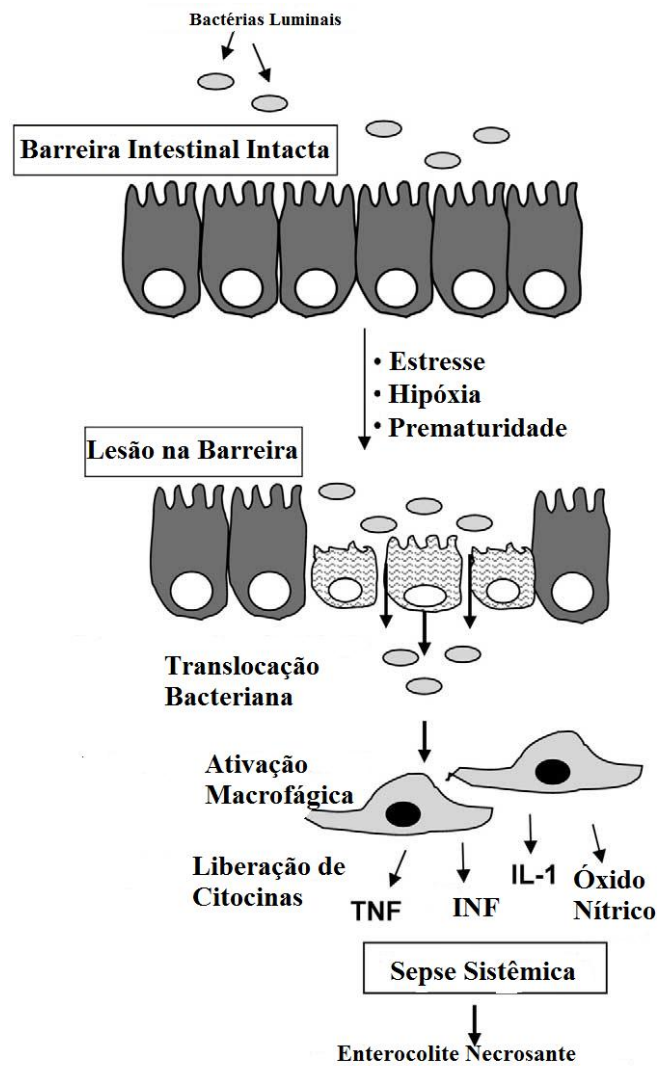


Figura 3. Papel da barreira intestinal imatura na patogenia da ECN²⁵. TNF: fator de necrose tumoral, INF: interferon, IL-1: interleucina-1.

2.3.1.2. Imunidade intestinal imatura:

Os fetos possuem sistema imune imaturo e ainda não sensibilizado às bactérias e um trato gastrointestinal ainda não colonizado por bactérias. A maturidade imune é alcançada após o nascimento, quando ocorre a exposição intestinal às bactérias. Após ser alimentado com leite materno e exposto ao contato com a pele da mãe, inicia-se então a maturação do sistema imune e a colonização bacteriana intestinal⁹.

As células do sistema imune do recém-nascido têm menor capacidade de adesão e quimiotaxia. Os linfócitos, as IgA e as IgG intestinais, por sua vez, têm sua população reduzida, aproximando-se aos níveis adultos somente com três a quatro semanas de vida⁹.

Uma reação inflamatória desordenada pode resultar em danos à barreira mucosa intestinal, translocação de patógenos, com posterior processo inflamatório e dano tecidual⁹. Estes eventos podem levar à formação de edema de mucosa, de necrose de coagulação e de inflamação, características da ECN³⁰, de acordo com os dados apresentados na figura 4.

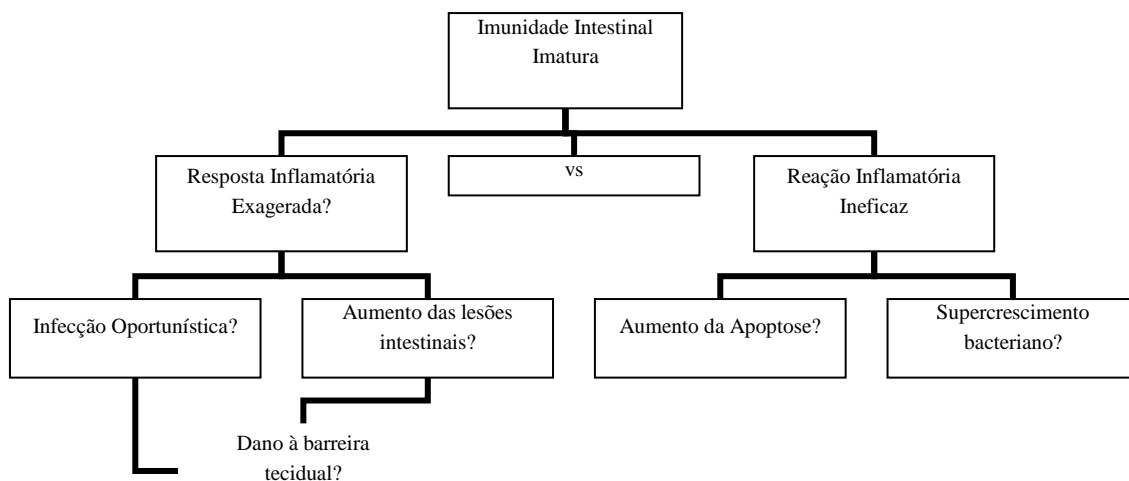


Figura 4. Imaturidade da barreira intestinal³⁰.

2.3.2. Hipoxemia-isquemia: o local mais comum de ocorrência da ECN é o íleo terminal e o cólon proximal, locais com menor vascularização, supridos por ramos da artéria mesentérica superior, sugerindo que exista um descompasso no sistema circulatório que poderia ser o responsável pela doença⁹. Se a isquemia é o evento primário ou resulta na lesão intestinal, ainda não se sabe.

O suprimento arterial intestinal inicia-se com os dois ramos mesentéricos principais, a artéria mesentérica superior e a inferior, que se ramificam várias vezes até

formarem os pequenos ramos que suprem as camadas musculares intestinais e a submucosa. As arteríolas com maior resistência vascular e as principais reguladoras do fluxo sanguíneo intestinal são aquelas situadas na submucosa. Estas, a arteríolas, se ramificam na submucosa para originar a rede capilar que nutre cada vilão da camada mucosa³¹.

A circulação do prematuro, quando comparada ao neonato a termo, tem mais baixa resistência vascular, maior fluxo sanguíneo e maior liberação de oxigênio³¹. Seu sistema de autorregulação está pouco desenvolvido, tornando-o mais vulnerável a eventos hipóxico-isquêmicos.

Sabe-se que o fluxo sanguíneo é inversamente proporcional ao raio do vaso sanguíneo portanto, vasos maiores têm as menores resistências vasculares. A resistência vascular do prematuro, dessa forma, é muito reduzida, em função de uma produção maior de ON (efeito vasodilatador) que de endotelina (vasoconstritor)⁹.

O controle da resistência vascular depende da interação de mecanismos complexos, tanto extrínsecos como intrínsecos. A regulação vascular extrínseca é comandada pelo sistema nervoso autônomo, que consegue integrar a circulação intestinal com os reflexos cardiológicos, a fim de preservar a homeostasia do sistema cardiovascular, à custa da circulação intestinal, reflexo conhecido como “*diving reflex*”. O mecanismo intrínseco é regulado pelas substâncias produzidas e liberadas dentro do próprio intestino, objetivando manter a liberação de oxigênio e de nutrientes no tecido intestinal preservando a homeostasia hemodinâmica local dentro da microcirculação intestinal³¹.

O principal vasoconstritor é a endotelina, produzida pelo endotélio dos vasos intestinais, atuando por interação com o seus receptores, ETa e ETb. O primeiro é produzido na musculatura lisa e faz com que haja uma vasoconstrição profunda e

sustentada. O segundo dependente da ação do ON e também faz vasoconstrição. A ET-1 é produzida continuamente, podendo aumentar quando há redução do fluxo sanguíneo, hipoxemia e presença de citocinas inflamatórias³¹.

A vasodilatação intestinal é dependente da produção do ON. Em condições fisiológicas normais, o intestino prematuro tem uma tendência à vasodilatação, pela produção aumentada de ON, gerando uma baixa resistência vascular. No início da vida, o intestino neonatal tem uma demanda metabólica aumentada, fazendo-se necessário o aumento do fluxo sanguíneo e a liberação de oxigênio, promovendo-se, assim, o crescimento intestinal e a saída do estado de quiescência, pois, a partir desse momento o intestino precisa absorver nutrientes e água³¹.

O crescimento do intestino imaturo demanda maior metabolismo e consumo de oxigênio. Na ocorrência de eventos cardiovasculares estressores, o neonato é menos capaz de aumentar seu débito sanguíneo intestinal e a demanda metabólica já aumentada do prematuro causa aumento no consumo de oxigênio⁹.

Situações de hipoxemia aumentam a produção de ET-1 e o ambiente de isquemia/reperfusão pode levar ao comprometimento da produção endotelial de ON. O desequilíbrio entre a produção de ET-1 e ON no intestino prematuro frente a um evento isquêmico inicial, acaba exacerbando a isquemia já existente⁹, como se observa na figura 5.

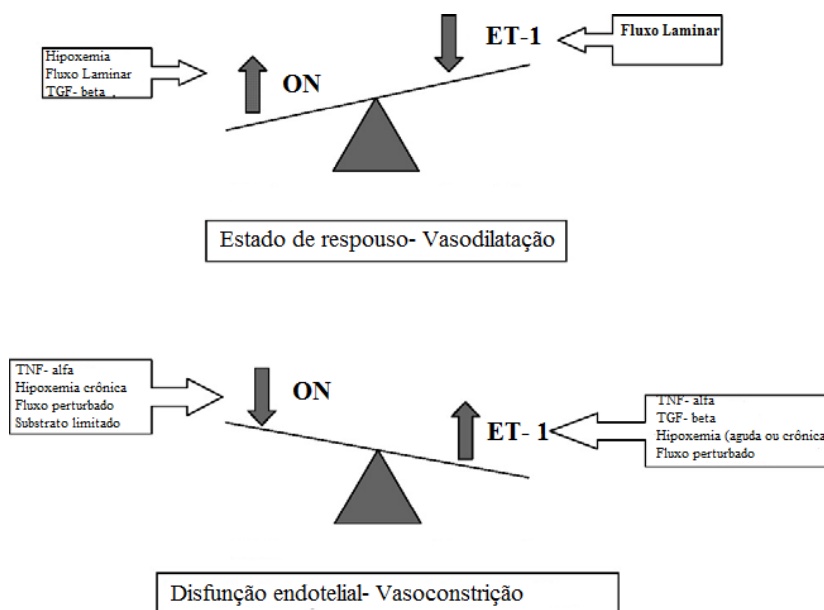


Figura 5. Equilíbrio entre a produção de ET-1 e ON na determinação da resistência vascular no intestino do recém-nascido³¹. TGF- β : fator de crescimento transformador beta; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; INF- α : interferon alfa.

Discordâncias existem, se o evento hipóxico/isquêmico é primário, secundário, se ambos são os fatores iniciais ou os resultados dos insultos. Estudos sobre a patogenia da ECN mostram a importância da isquemia e a hipótese de que o insulto hipóxico/isquêmico age diretamente no dano à mucosa intestinal, rompendo a barreira intestinal e promovendo a invasão bacteriana, culminando com a ativação da cascata inflamatória. Parece importante na gênese da doença a ocorrência de lesões de reperfusão, que surgem da produção de radicais livres e da restauração do fluxo sanguíneo após a isquemia⁹.

Conforme se observa na figura 6, a seguir, há uma forte associação entre a prematuridade, a rápida progressão de dieta, a colonização intestinal bacteriana alterada e os mediadores inflamatórios com a isquemia⁹.

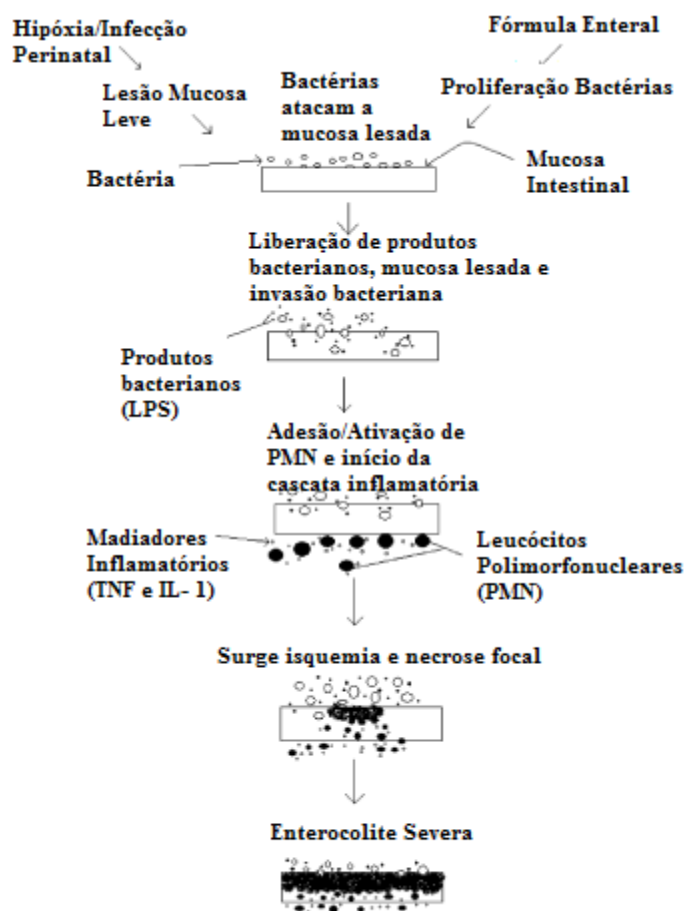


Figura 6. Hipoxemia e outras lesões que culminam com a destruição da mucosa intestinal³². PMN= leucócitos polimorfonucleares; LPS= lipopolissacarídeos; IL-1: interleucina-1; TNF: fator de necrose tumoral.

2.3.3. Alimentação por fórmula: cerca de 90% a 95% das crianças que desenvolveram ECN iniciaram, reiniciaram ou estavam progredindo a dieta por fórmula. Estão em maior risco para a doença aquelas que recebem dietas hiperosmolares ou que foram submetidas a um rápido avanço do volume de dieta⁹.

O mecanismo de lesão causado pela dieta não é bem conhecido, podendo contribuir para a ruptura da integridade da mucosa e fornecer o substrato bacteriano. A dieta aumenta a demanda metabólica, tornando difícil para o prematuro aumentar o

fluxo sanguíneo mesentérico para compensar este aumento, resultando em períodos de isquemia intestinal, aumento da proliferação bacteriana e invasão da camada mucosa intestinal⁹.

Em poucas horas de vida, o trato gastrointestinal do neonato é exposto às bactérias, principalmente, àquelas presentes no ambiente vaginal da mãe⁹.

O leite materno, capaz de reduzir em até dez vezes a ocorrência de ECN quando comparado às fórmulas enterais, contém fatores bioativos, que influenciam na proteção da barreira mucosa e na imunidade. Além disso, aumenta a diversidade bacteriana intestinal, contém fatores imunomoduladores, como IgA, leucócitos, mucina, lisozima, citocinas, lactoferrina, fator de crescimento, enzimas, oligossacarídeos e ácidos graxos poliinsaturados, que são indisponíveis nas fórmulas enterais. São produtos que oferecem proteção à mucosa e neutralizam a ação inflamatória de citocinas e fosfolipídeos⁹.

2.3.4 Colonização bacteriana anormal e infecção: a ocorrência de ECN é esporádica, mas há relatos de epidemias em berçários. As áreas mais afetadas pela doença são o íleo terminal e a primeira porção do cólon, pois possuem uma vascularização menor e maior carga bacteriana⁹.

Não há uma única família de bactérias envolvidas com a patogenia da ECN, sendo várias espécies associadas (*Clostridium sp*, *Klebsiella sp*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *rotavírus*) com a colonização da microflora do epitélio intestinal e a fermentação de nutrientes não absorvidos⁹.

A colonização do trato gastrointestinal do prematuro difere do neonato a termo, em função dos tipos de dieta utilizados. Neonatos hospitalizados têm menor diversidade bacteriana e menos espécies anaeróbias de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os

neonatos amamentados com leite materno recebem vários fatores protetores e têm o intestino habitado pelos bacilos Gram positivos do tipo *Bifidobacterium*. Aqueles neonatos alimentados por fórmulas enterais, por sua vez, têm predomínio de patógenos Gram negativos do tipo *Enterobacteria*⁹.

As bactérias Gram positivas desdobram ácido lático durante o metabolismo dos carboidratos, que são prontamente absorvidos pela mucosa intestinal. As Gram negativas fermentam a lactose em hidrogênio, dióxido de carbono e ácidos orgânicos, que provocam distensão intestinal, ocasionando o aumento de pressão intraluminal, diminuindo o fluxo sanguíneo mucoso e causando pneumatose⁹.

Dieta enteral, associada à imaturidade e menor motilidade intestinal, provoca a estase e o supercrescimento bacteriano, associados com a gênese da ECN⁹.

Não está claro, entretanto, se há necessidade de invasão de bactérias patogênicas na camada submucosa para que haja desenvolvimento da ECN, ou se a ativação dos receptores expostos às endotoxinas bacterianas e seus produtos celulares seriam suficientes para desencadear a inflamação causadora do dano à mucosa intestinal⁹.

2.3.5. Genética: alguns polimorfismos genéticos podem contribuir para uma diferente reação aos mecanismos inflamatórios, enquanto outros estão associados a trabalho de parto prematuro, à síndrome da disfunção respiratória, à displasia broncopulmonar, à sepse, à retinopatia da prematuridade, à leucomalácia periventricular e à mortalidade em prematuros extremos de baixo peso³³.

Muitas pesquisas, atualmente, estão enfocando mais achados genéticos que englobem as rotas de reação inflamatória, não demonstrando, até o momento, qualquer alteração específica.

2.3.6. Mediadores inflamatórios e vasoativos: a colonização bacteriana e a dieta enteral levam ao dano e à perda de integridade da mucosa intestinal imatura, gerando o desenvolvimento de ECN⁹.

A resposta inflamatória pode ser desencadeada por uma série de eventos, inclusive a exposição a endotoxinas da parede celular bacteriana, à isquemia e à reperfusão. Os prematuros apresentam um desequilíbrio entre as ações pró e anti-inflamatórias⁹.

Os principais mediadores inflamatórios e vasoativos são apresentados a seguir:

Óxido nítrico (ON): vasodilatador de meia-vida muito curta⁸, os metabólitos da sua catalisação são mediadores de lesão tecidual. O ON é produto da catalisação da arginina e do oxigênio em ON e citrulina, mediado pela ON sintase⁸, conforme a figura 7.

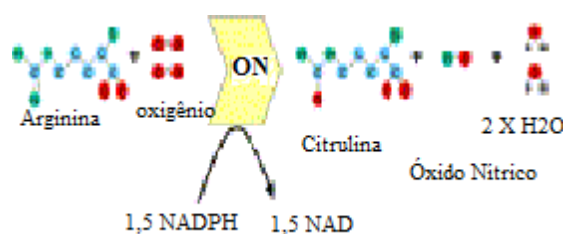


Figura 7. Produção do óxido nítrico⁸. H₂O: fórmula química da água.

O ON possui três isoformas, que são codificadas por genes diferentes: neuronal (nON) e endotelial (eON), dependentes de cálcio/calmodulina e produzidas constantemente em baixas concentrações; e o iON, que é cálcio-independente, liberado em concentrações tóxicas em resposta à infecção e à inflamação. Todas as três isoformas são expressas no trato gastrointestinal, em células entéricas, endoteliais e

neuronal. O ON é responsável pelo relaxamento da musculatura lisa intestinal, tendo um papel relevante na regulação do fluxo sanguíneo intestinal, na permeabilidade mucosa, na motilidade intestinal e na proteção mucosa. Ainda, mantém a integridade da microvascularização intestinal por inibir a agregação plaquetária e a adesão leucocitária⁹.

A quantidade de ON produzido dependerá da expressão do iON. Estímulos isquêmicos são os responsáveis por desencadear a sua produção. Seu funcionamento é reduzido na vida fetal, aumentando logo após o nascimento e com o uso de dieta³⁴.

Pesquisas sugerem que o ON participa da patogenia da ECN ao danificar diretamente os enterócitos e afetar a habilidade da mucosa de se autorreparar. Concentrações tóxicas de ON diminuem a proliferação de enterócitos e também inibem sua migração⁹.

O ON difunde-se rapidamente pelos tecidos, é solúvel em água e lipídios e não precisa de receptores celulares ou canais de ação. Pode atingir quatro ou cinco células em 1 segundo. Reage com a hemoglobina das hemácias, levando à produção de radicais livres⁸.

O ON é capaz de inibir a agregação plaquetária e a adesão leucocitária⁸, como mostra a figura 8, abaixo.

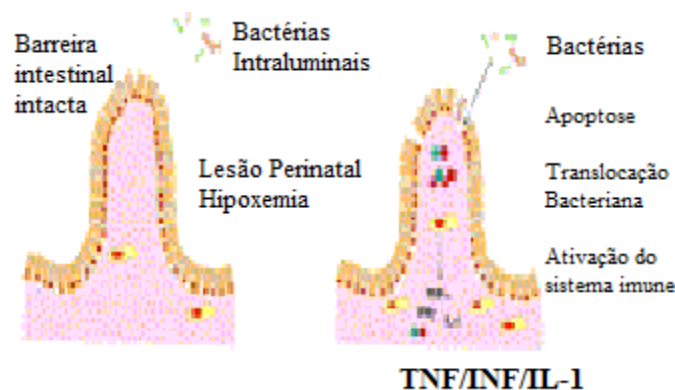


Figura 8. Efeitos do óxido nítrico na barreira intestinal⁸. TNF: fator de necrose tumoral; INF: interferon; IL-1: interleucina-1.

Entotelina-1 (ET-1): potente agente vasoconstritor, é produzida em vários locais no intestino, no endotélio, no estroma submucoso e na camada muscular circular intestinal. O aumento da produção da ET-1 é ocasionado pela redução do fluxo sanguíneo, pela hipoxemia e pelas citocinas inflamatórias. É capaz de provocar um profundo grau de isquemia que pode perdurar por horas, gerando perda tecidual quando não houver um estímulo vasodilatador compensatório⁹.

Serotonina: produto intermediário do metabolismo do triptofano, é sintetizado e liberado pelas células enterocromafins intestinais e neuronais entéricas, em resposta a um influxo de cálcio, estímulos físicos na mucosa, nutrientes, hipoxemia e elevações da pressão intraluminal. Sua maior função no trato gastrointestinal é estimular a motilidade intestinal, a secreção epitelial e a vasoconstrição⁹.

Fator ativador plaquetário (FAP): tem poderosa ação inflamatória, sendo sintetizado por neutrófilos, macrófagos, células endoteliais e enterócitos, em resposta a endotoxinas e a hipoxemia. Os receptores do FAP estão mais concentrados no íleo, local mais acometido pela ECN. O FAP ativa a ação das caspases e a apoptose celular. A presença do LPS e a invasão bacteriana aumentam a produção do FAP, liberando

outros mediadores inflamatórios que provocam a isquemia mesentérica e o dano tecidual vistos na ECN^{9,35}.

Eicosanoides: são as prostaglandinas, os leucotrienos e as lipoxinas, sintetizados por células inflamatórias em resposta ao trauma ou à presença de moléculas sinalizadoras. Sua ação anti-inflamatória é exercida por meio da ativação dos macrófagos, estimulando a fagocitose e a inibição das células “*natural killers*” (NK)⁹.

As prostaglandinas que atuam na proteção e na impermeabilização da barreira mucosa podem ser afetadas pela indometacina, medicação inibidora das prostaglandinas, causando perfuração intestinal³⁰.

Citocinas: são produzidas em resposta aos estímulos inflamatórios na presença de infecção ou trauma. Modulam a resposta do hospedeiro e têm ação pró-inflamatória, podendo ocasionar dano tecidual. As citocinas pró-inflamatórias são: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18. As anti-inflamatórias são: IL-4 e IL-10⁹.

Fator estimulador do crescimento de granulócitos-macrófagos: atua na hematopoiese das células sanguíneas e são produzidos por várias células imunológicas. Sua função é promover a proliferação, bem como a maturação dos neutrófilos, dos eosinófilos e dos macrófagos na medula óssea. Atua também na inibição da apoptose celular. Alguns de seus efeitos biológicos são o aumento da apresentação antigênica, a quimiotaxia e a síntese de vários mediadores e enzimas, a liberação de radicais livres e de histamina e de células ativadoras de anticorpos e da fagocitose, contribuindo para a defesa do organismo contra bactérias, fungos e vírus⁹.

Fator de necrose tumoral (TNF- α): liberado após o estímulo do lipopolissacarídeo (o LPS, principal molécula responsável pela ativação do sistema inflamatório, presente na parede celular das bactérias Gram negativas⁶), das

enterotoxinas, dos vírus, dos fungos e dos parasitas. Produzido pelas células do sistema imune, endoteliais e musculares lisas. Promove a ativação celular, com efeito inflamatório local, podendo ativar enzimas proteolíticas capazes de degradar a matriz extracelular. Pode ativar algumas citocinas inflamatórias, provocar apoptose, ativação de neutrófilos, adesão de moléculas endoteliais, febre e a produção e a liberação de proteínas da fase aguda da reação inflamatória⁹.

IL-1 β : liberada após uma variedade de estímulos, tais como produtos bacterianos, inflamação e TNF- α . É produzida por macrófagos, neutrófilos, epitélio intestinal, endotélio, fibroblastos e células musculares lisas. Suas ações incluem a ativação macrofágica, o recrutamento de neutrófilos, a expressão de moléculas de adesão no endotélio, a febre, a produção e a liberação de proteínas da fase aguda da inflamação (IL-6, IL-8 e prostaglandinas)⁹.

IL-6: liberada após estímulo microbiano, TNF- α , e IL-1 β . Produzida pelos macrófagos, pelo endotélio e pelo epitélio intestinal. Sua ativação provoca a produção de proteínas da fase aguda da inflamação e a produção de anticorpos, além da proliferação de células T e a ativação do fator de crescimento hematopoiético⁹.

IL-8: liberada após estímulo de LPS, TNF- α e IL-1 β . Produzida nos macrófagos intestinais, no endotélio, no epitélio intestinal e nos fibroblastos. Atrai os neutrófilos e os basófilos para o sítio inflamatório, fazendo a ativação dos neutrófilos, promovendo a migração tecidual e a produção de proteínas da fase aguda⁹.

A vulnerabilidade do prematuro à ECN pode ser explicada, em parte, pela resposta inflamatória excessiva dos enterócitos imaturos e pela produção aumentada de IL-8, principalmente em prematuros⁹.

IL-12: sintetizada e liberada em resposta ao estímulo bacteriano e de produtos virais, é produzida em macrófagos, neutrófilos, células B e dendríticas. Age produzindo as células IFN- γ , a proliferação das células NK, a ativação de linfócitos, de macrófagos e do complemento⁹.

IL-18: produzida após estímulo do LPS e exotoxinas bacterianas. Encontrada nos macrófagos intestinais, células dendríticas e epiteliais intestinais. Responsável pela ativação das células NK, pela produção de IFN- γ , de anticorpos, de macrófagos e de fagocitose⁹.

IL-4: produzida por mastócitos, células B e estroma celular. Promove o crescimento e a diferenciação das células B e T, hematopoiese⁹.

IL-10: é a mais importante citocina reguladora intestinal, sintetizada nos monócitos e nas células B. Tem ação anti-inflamatória e concentração reduzida no prematuro. Pode suprimir a produção do iON e de metaloproteases, diminuindo o dano tecidual⁹.

Radicais livres (RL): abundantes no epitélio intestinal catalisam ações da bomba NAD⁺ para NADPH nos vilos epiteliais. Têm importância na lesão de reperfusão intestinal⁹, como se observa na figura 9.

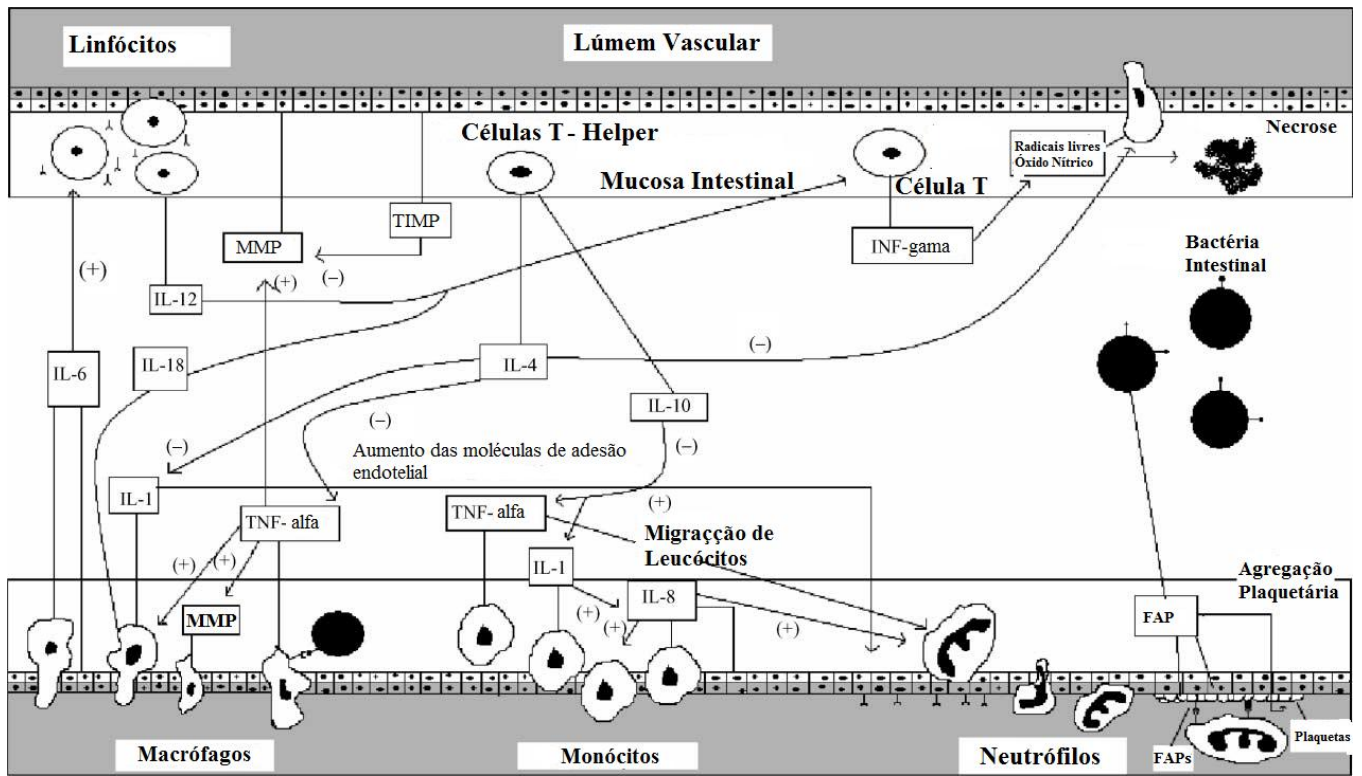


Figura 9. Cascata inflamatória³². MMP= metaloproteases; TIMP= células inibidoras das metaloproteases; FAP= fator ativador plaquetário.

2.4. QUADRO CLÍNICO

Prematuros, especialmente os com menos de 1.000g, continuam sendo o maior grupo de risco para a doença³⁶.

Os bebês a termo também desenvolvem ECN, com achados fisiopatológicos similares aos prematuros, mas com eventos causadores diferentes. Geralmente, há doenças associadas, que resultam em diminuição do fluxo sanguíneo mesentérico³¹, como a asfixia neonatal, a policitemia, a cardiopatia, a mielomeningocele e a disfunção respiratória. Quando não reconhecida ou tratada adequadamente, a doença tem a mesma morbimortalidade dos prematuros³⁰.

Em 90% dos casos, o início da doença ocorre nos dez primeiros dias de vida, embora haja manifestações em crianças com menos de 24 horas e com mais de três meses de idade³⁷. Quanto mais a termo é o bebê, mais precoce é o início da ECN e, quanto mais imaturo, mais tardio é o aparecimento dos sintomas^{38,39}.

Os achados clínicos são inespecíficos e com a progressão da doença, alguns sinais específicos tornam-se mais aparentes. Começa-se a suspeitar de ECN quando sinais e sintomas gastrointestinais passam a predominar. Portanto, a doença apresenta um espectro muito amplo, que pode variar de um caso de leve intensidade, com recuperação completa e sem sequelas, até uma forma mais grave, caracterizada por necrose intestinal, perfuração e peritonite difusa⁴⁰.

Distensão abdominal é o achado clínico inicial mais comum, ocorrendo em 70% a 90% dos casos⁴¹. Outros achados menos frequentes são: a estase gástrica ou os vômitos, o sangue nas fezes, a diarreia, a hiperemia de parede abdominal (encontrado em até 10% dos pacientes, sendo extremamente sugestivo de perfuração intestinal²⁷) e a sensibilidade abdominal^{42,43}. O aspirado gástrico ou o vômito bilioso ocorrem em 32%

dos doentes⁴⁴. Os achados clínicos inespecíficos representam um estado de instabilidade e incluem: a letargia, a instabilidade térmica, a apneia recorrente, os episódios de bradicardia e o choque^{44, 45}.

Apenas um estudo publicado preocupou-se em avaliar a apresentação clínica, os achados radiológicos e a evolução da doença nas diferentes idades gestacionais. Verificou-se que mais comumente prematuros extremos com ECN apresentam apenas distensão abdominal, resíduo gástrico aumentado de volume e pneumoperitônio nas radiografias de abdome. Nos pacientes a termo, nos quais há maturidade do sistema imunológico e mais avançada motilidade gastrointestinal, observou-se com mais frequência os sintomas clássicos da ECN, a hematoquesia, a celulite de parede e a pneumatose intestinal⁴⁶.

Achados laboratoriais também não são específicos, tais como neutropenia, plaquetopenia, hiponatremia, hiperglicemia e acidose metabólica, podendo ser confundidos facilmente com a sepse⁹. Estudos sugerem que a dosagem da proteína C reativa poderia ser usada no manejo da doença, pois diferenciaria o íleo séptico e o da pneumatose benigna da ECN⁴⁷.

Na prática clínica, só é possível definir a gravidade da doença após 48 horas de evolução. Nos pacientes em que há sinais sistêmicos e abdominais leves, é pouco provável uma evolução ruim. Salienta-se que a velocidade com que ocorre a piora clínica é imprevisível⁴⁸.

Parece haver basicamente quatro padrões evolutivos na ECN neonatal:

1. forma aguda fulminante, com rápida progressão para o choque e óbito;
2. forma aguda com pneumatose extensa em recém-nascidos a termo;
3. forma insidiosa, que afeta principalmente prematuros;

4. forma restrita à suspeição⁴⁹.

Os locais mais comuns da doença são o íleo terminal, o ceco e o cólon ascendente⁵⁰. A ECN pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, até mesmo o estômago. A necrose transmural da parede intestinal pode acometer uma área localizada ou até todo o intestino delgado e o cólon, em alguns pacientes⁹.

2.5. EXAMES DE IMAGEM

O diagnóstico precoce da isquemia intestinal, da inflamação ou da necrose é essencial para a prevenção da ECN ou para evitar-se a progressão a estágios mais avançados, que requeiram cirurgia⁹.

Nesse sentido, a radiografia abdominal, com o paciente na posição supina e com raios verticais e horizontais (preferencialmente decúbito lateral esquerdo), pode contribuir com informações importantes, mas não é essencial para o diagnóstico, pois várias crianças têm ECN extensa sem qualquer alteração radiológica. Serve, entretanto, para avaliação da distribuição dos gases intestinais, presença de gás em parede de alça, presença de gás no sistema porta e gás livre abdominal²⁷.

O achado mais característico da ECN é a pneumatose intestinal, definida pela presença de cistos preenchidos por gás e situados na submucosa (de aspecto granular nas radiografias) e/ou na subserosa (de aspecto linear), delineando um segmento intestinal. Pode ser confundida com as fezes, mas estas são raras antes de duas semanas de vida em prematuros³⁰. Estas alterações estão presentes em 40% a 90% dos pacientes^{43, 51}. Por outro lado, cerca de 20% dos neonatos, com ECN confirmada por exame anatomopatológico, não tem evidência de gás na parede das alças em exames radiológicos⁴¹.

A presença de gás no espaço porta (portograma aéreo) também é um dos sinais radiológicos específicos da ECN. Encontrado em 10% a 20% das radiografias de abdome realizadas para diagnóstico ou controle de crianças com ECN, costuma ser indicador de doença intestinal avançada e pior prognóstico⁵².

Sinais mais precoces e inespecíficos da doença são distensão difusa e padrão assimétrico dos gases intestinais⁵³.

Em casos mais avançados da doença, pode não haver gás em alças, achado comum também naqueles neonatos que não deglutiram ar ou que estão usando bloqueadores neuromusculares²⁷. Outro sinal avançado é a alça persistente, dilatada e com posição fixa por mais de 24 ou 36 horas⁵³.

A ultrassonografia não é utilizada rotineiramente no diagnóstico da ECN, mas pode auxiliar detectando mais precocemente algumas alterações não visualizadas à radiografia simples. Algumas vantagens são a não utilização de radiação, a avaliação em tempo real das estruturas abdominais, a avaliação da espessura e da ecogenicidade da parede intestinal, da peristalse e da perfusão das alças⁵³.

A sensibilidade da ultrassonografia em detectar gás no sistema porta é maior que a da radiografia de abdome e pode fornecer uma evidência precoce e específica de ECN. O gás no sistema porta é demonstrado, dentro da veia e do parênquima hepático, pela presença de partículas altamente ecogênicas (microbolhas de gás), sem a consequente produção de sombra acústica⁵⁴. Alguns achados ecográficos podem, inclusive, revelar pior prognóstico, tais como gás livre, coleção líquida com debris, aumento de ecogenicidade da parede intestinal, ausência de perfusão intestinal, pneumatose e gás na veia porta, podendo guiar o manejo destes pacientes⁵⁵.

A ultrassonografia com Doppler é o exame mais sensível e específico para determinar a perfusão e a presença de necrose nas alças intestinais na ECN, sendo especialmente importante naqueles pacientes que parecem não responder adequadamente ao tratamento clínico convencional²². Indícios de intestino sem perfusão podem fazer com que o cirurgião realize a intervenção antes da perfuração, reduzindo a morbimortalidade da doença⁵⁶.

Pneumoperitônio não é sinal específico de ECN, pois pode ser causado por outras doenças com perfuração do trato digestivo ou mesmo por ventilação mecânica. Contudo, a ECN é a causa mais comum de pneumoperitônio no neonato⁵¹.

2.6. INDICAÇÕES CIRÚRGICAS

A ECN pode ser tratada de duas formas: conservadoramente, por meio de tratamento clínico, ou por cirurgia, nas formas mais graves nas quais o tratamento clínico mostrou-se ineficaz^{42, 57}.

O manejo clínico é composto por jejum, utilização de sonda orogástrica para a decompressão do trato gastrointestinal e administração de fluidos e antibióticos de amplo espectro (quando confirmada a ECN, os antibióticos deverão ser mantidos por 14 dias³⁰). Exame abdominal e radiografia são importantes para acompanhar a evolução do paciente, devendo ser feitos de forma seriada, a cada seis ou oito horas²⁷.

A intervenção cirúrgica só estará indicada nos bebês que apresentarem necrose ou perfuração intestinal durante a evolução da doença. A cirurgia deveria ser indicada antes da perfuração e após a instalação da gangrena intestinal.

A percentagem de pacientes que necessita de intervenção cirúrgica varia entre os diversos serviços e instituições e costuma oscilar entre 20% e 63%^{42, 45, 58, 59, 60}.

Para selecionar o tratamento adequado, avaliar a sua efetividade e determinar a influência da terapêutica na sobrevida, Bell *et al.*²³, em 1978, desenvolveram uma classificação baseada em achados de história, aspectos clínicos e radiológicos. Tal classificação levou aos seguintes estágios de Bell:

- Estágio I (suspeita de ECN): pacientes com instabilidade térmica, apneia, bradicardia e letargia, vômitos, resíduo bilioso, distensão abdominal, recusa alimentar, enterorragia. A radiografia de abdome pode ser normal ou mostrar distensão de alças ou íleo.

- Estágio II (ECN comprovada): os mesmos achados anteriores com acidose metabólica e trombocitopenia, dor à palpação abdominal e ausência de ruídos intestinais. Na radiografia, há distensão abdominal, portograma aéreo e às vezes ascite.
- Estágio III (ECN avançada): os mesmos achados do estágio II com hipotensão, acidose respiratória e neutropenia. Ao exame físico, há marcada distensão abdominal e sinais de peritonite. Na radiografia, pode haver pneumoperitônio.

Segundo os critérios de Bell *et al.*²³, todos os pacientes em estágio III (presença de pneumoperitônio) e em estágio II, sem melhora clínica com o tratamento intensivo, têm indicação cirúrgica.

Não há consenso quanto às indicações cirúrgicas e nem ao tipo de procedimento cirúrgico a ser realizado. Para a maioria dos cirurgiões, o pneumoperitônio e a presença de fezes, bile ou bactérias no aspirado da paracentese são as únicas indicações absolutas de cirurgia^{27,42}.

A relação dos principais achados que podem levar a indicação de cirurgia são: paracentese abdominal positiva (presença de fezes, bile ou bactérias)^{61, 62}, celulite da parede abdominal³⁸, piora clínica apesar de tratamento clínico adequado⁴⁵, alça fixa persistente em radiografias seriadas de abdome⁶³, massa fixa abdominal⁴⁰ e portograma aéreo^{18, 42}.

Existem duas modalidades de tratamento, a laparotomia com ressecção das alças doentes e ostomia de uma área sadia ou a drenagem peritoneal. Esta última pode ser utilizada como tratamento definitivo ou como antecessor da laparotomia após ter ocorrido melhora clínica²⁷.

A laparotomia promove a ressecção de áreas necróticas e isquêmicas, com remoção do líquido e fezes contidos na cavidade abdominal, além da criação de uma ostomia em área viável. Em alguns casos selecionados, pode ser feita apenas uma

jejunostomia proximal sem ressecção (em casos de pneumatose intestinal difusa sem gangrena, a fim de reduzir a proliferação bacteriana⁶⁴), anastomose primária e até “clipagem” das alças³⁶.

Em 1975, Marshall⁶⁵ introduziu a drenagem peritoneal como uma alternativa terapêutica temporária ou como tratamento definitivo, principalmente naqueles prematuros extremos com menos de 1.000g. Em 1977, Ein⁶⁶ relatou uma série de casos em que a drenagem foi utilizada como procedimento à beira do leito, sem necessidade de anestesia ou transporte. Insere-se sob condições assépticas, com anestesia local, por meio de incisões feitas nas fossas ilíacas bilateralmente, um dreno de Penrose em cada quadrante, com o objetivo de esvaziar o conteúdo da cavidade sob visualização direta. Este procedimento pode ser feito naqueles pacientes que estão em centros sem cirurgias pediátricas, antes de sua transferência para facilitar a dinâmica ventilatória⁶⁷.

A drenagem peritoneal não melhora a sobrevida dos pacientes ao retardar a laparotomia e acaba não permitindo a visualização do intestino doente. Por outro lado, evita complicações com os estomas, com a deiscência de anastomose e com a síndrome do intestino curto⁶⁷. O NECSTEPS, ensaio clínico randomizado controlado com 117 pacientes pesando menos de 1.500g, comparou as duas modalidades de tratamento, não mostrando melhora na sobrevida em 90 dias com qualquer uma das modalidades terapêuticas⁶⁸.

Os defensores da drenagem peritoneal acreditam que este procedimento poderia causar uma melhora clínica antes da laparotomia, fato que não é comprovado nos estudos com melhor metodologia. O Net Trial, ensaio clínico randomizado com 68 pacientes pesando menos de 1.000g, recomenda a laparotomia precoce por não identificar qualquer alteração nas primeiras 24 horas em parâmetros fisiológicos após o procedimento de drenagem. Cabe ressaltar, que os neonatos de baixo peso submetidos à

drenagem peritoneal já possuem maior chance de mortalidade, antes mesmo da perfuração intestinal⁶⁷.

A decisão do momento mais adequado e da necessidade de cirurgia será individualizada, baseadas na evolução clínica dos pacientes, achados laboratoriais e radiológicos. Por estar em situação crítica e grave, a decisão deveria ser multidisciplinar, abrangendo neonatologista, cirurgião e anestesista⁴⁸.

2.7. MORTALIDADE

A ECN é a maior causa de óbito entre recém-nascidos submetidos a procedimentos cirúrgicos de urgência no trato gastrointestinal⁴⁴. As taxas de morbidade e mortalidade excedem as de todas as anomalias congênitas do trato gastrointestinal combinadas³⁹. Mesmo com intervenção cirúrgica, a mortalidade da ECN situa-se em torno de 40%⁵⁰, sendo que a perfuração intestinal aumenta a mortalidade da ECN de 30% para 64%²².

Aproximadamente 15% dos óbitos que ocorrem em recém-nascidos prematuros com peso inferior a 1.500 gramas, após a primeira semana de vida, são devido à ECN⁶⁹. A mortalidade global causada pela ECN difere em várias séries, situando-se entre 10% e 70%⁷⁰.

Diversos fatores prognósticos têm sido citados na literatura como indicadores de má evolução dos pacientes com a doença, sendo os principais: peso de nascimento inferior a 1.000 gramas³⁸, baixo peso e idade gestacional^{45, 69, 71}, recém-nascido pequeno para a idade gestacional⁷², doença associada⁷², portograma aéreo^{18, 38, 45}, acidose persistente⁴⁵, presença de pneumoperitônio⁷³, necessidade de tratamento cirúrgico⁷⁴, doença com comprometimento ileal^{75, 76} e doença com comprometimento extenso do intestino⁷⁷.

Complicações pós-operatórias imediatas costumam estar relacionadas ao estoma e à ferida operatória. Entre as complicações relacionadas ao estoma, estão a retração, o prolapso e a hérnia para-estomal. As relacionadas à ferida operatória incluem a infecção, a deiscência e a fístula enterocutânea. Outras complicações precoces são: o abscesso intrabdominal (5,8%), a ECN recorrente (em 5% dos pacientes²⁷), a necrose intestinal progressiva, a hiponatremia (decorrente das perdas provocadas pela enterostomia), a hérnia incisional, a deiscência de anastomose (4,4%), a estenose

adquirida (complicação tardia, que varia de 10% até 35% dos pacientes que foram tratados de ECN, clínica ou cirurgicamente), a obstrução por bridas e o trauma hepático transoperatório³⁶.

A presença de intestino curto dependerá da extensão do intestino ressecado ou doente e do intestino remanescente. A criança com intestino curto, não necessariamente apresentará síndrome de intestino curto. Define-se como intestino curto a presença de menos de 50% da extensão do segmento jejunoileal esperado na conclusão da cirurgia ou alterado funcionalmente por doença intestinal⁷⁸.

A síndrome do intestino curto é definida como uma desordem funcional resultante de uma inadequada extensão de intestino delgado funcionante para manter o processo normal de peristalse, digestão e absorção dos nutrientes necessários para o crescimento e desenvolvimento normais⁷⁰. Após a ressecção intestinal, há um período adaptativo com hiperplasia mucosa, aumento de extensão das vilosidades, aprofundamento das criptas e dilatação intestinal⁴⁸.

Crianças que se recuperam da doença ainda requerem hospitalização prolongada por complicações, como obstrução intestinal por estenoses, insuficiência hepática devido à nutrição parenteral prolongada, intestino curto e defeitos de crescimento e desenvolvimento neurológicos^{24,36}.

As complicações pós-operatórias são significativamente mais altas em recém-nascidos com menos de 28 semanas de gestação (47%), quando comparadas com crianças maiores (29%)³⁶.

2.8. PREVENÇÃO

Principais estratégias de prevenção da ECN estudadas atualmente estão relatadas abaixo:

- **Leite materno:** capaz de reduzir a incidência de ECN em até 10 vezes, quando comparado às fórmulas enterais. Também reduz a sua gravidade. Sua ação protetora está relacionada aos componentes anti-inflamatórios, tais como IL-10, fator de crescimento, eritropoietina, lisosimas, imunoglobulinas e pré e pró-bióticos moduladores da microflora intestinal. Além disso, contém a enzima degradadora do FAP⁹.

Estudos parecem não achar diferença significativa entre os benefícios do leite humano em relação ao doado (pasteurizado ou congelado)²⁷. Sabe-se, pois, que o leite humano, quando pasteurizado, apresenta menor teor proteico que o leite da própria mãe. Entretanto, ainda assim oferece fatores imunológicos, anti-infecciosos e fator de crescimento, que conferem proteção à criança, ao contrário das fórmulas lácteas que só oferecem conteúdo nutricional⁴⁸.

- **Dietas tróficas:** pequenos volumes de dieta enteral ou leite materno podem estimular o crescimento dos vilos intestinais, melhorando a atividade das enzimas digestivas, aumentando a liberação de hormônios intestinais, o fluxo sanguíneo intestinal e a motilidade em prematuros. Seu uso também promove um ganho de peso maior, menor tempo de hospitalização e diminuição da ocorrência de sepse⁹.

- **Corticoide pré-natal:** promove a maturação intestinal, reduz a ação inflamatória, diminui a colonização mucosa por bactérias aeróbicas, reduz a translocação bacteriana e aumenta a atividade de enzimas (lactase, maltase, sucrase e Na/K-ATPase). Além de reduzir a incidência da ECN, é capaz de diminuir sua mortalidade⁹.

- **Antibióticos enterais:** podem reduzir a população de bactérias intestinais em prematuros e neonatos com muito baixo peso ao nascer, diminuindo a ocorrência de ECN, mas não afetando a mortalidade. Não se recomenda esta prática pelo risco de indução de resistência bacteriana⁹.
- **Avanço lento da dieta enteral:** nutrição parenteral e avanço mínimo da dieta podem reduzir o risco de enterocolite⁹.
- **Probióticos:** são microorganismos vivos, que quando administrados na dieta colonizam o intestino neonatal. As principais espécies são: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* e *Streptococcus*. Promovem mudanças na permeabilidade intestinal, aumentam a produção de IgA e de ácidos graxos de cadeia curta, aumentam a fagocitose leucocitária⁷⁷ e citocinas anti-inflamatórias, além de protegerem a mucosa intestinal de patógenos. Trazem benefícios, protegendo os neonatos da ECN, na medida em que diminuem sua incidência e gravidade. Não há relatos de eventos adversos relevantes, mas ainda faltam estudos que avaliem de forma controlada seus benefícios⁹.
- **Prebióticos:** suplementos dietéticos não-digeridos (contém 90% de galacto-oligossacarídeos de cadeia curta e 10% de fruto-oligossacarídeos de cadeia longa) que promovem a proliferação de bactérias comensais benéficas. Podem melhorar o sistema imune do prematuro. Não são compostos por organismos vivos, portanto não carregam o risco de infecção como os probióticos. Sua administração está associada à distensão abdominal e à diarreia⁹.
- **Posbióticos:** são metabólitos de bactérias, como ácido butírico e ácidos graxos de cadeia curta, produzidos por bactérias comensais do cólon, por meio do catabolismo anaeróbico dos carboidratos. O butirato é o principal substrato dos enterócitos, com papel importante no crescimento celular, na supressão inflamatória e na apoptose⁹.

- **Suplementação de arginina:** a arginina é o substrato para a produção do ON, potente vasodilatador, implicado na permeabilidade vascular, na integridade da mucosa e na função da barreira intestinal. Faltam estudos para averiguar o benefício do uso de arginina na redução da incidência de ECN⁹.
- **Antioxidantes:** a vitamina E, potente antioxidante, poderia reduzir o dano tecidual, por bloquear a ação dos radicais livres de oxigênio⁹.
- **Acidificação da dieta:** o pH menor do conteúdo gástrico teria uma ação bactericida mais potente, evitando a proliferação bacteriana e reduzindo o risco de ECN⁹.
- **Ácidos graxos poliinsaturados (PUFA):** substratos para a produção da membrana mucosa, dos vasodilatadores intestinais e dos eicosanoides citoprotetores⁹.
- **Imunoglobulinas orais:** suplementação de IgA e IgG, com efeito, imunoprotetor da mucosa gastrointestinal. Estudos não mostram benefícios na redução da ECN⁹.
- **Fator de crescimento epitelial (EGF):** encontrado nas secreções da mucosa intestinal, citoprotetor, estimula a migração e a proliferação celular, estimula a ação enzimática e causa efeitos inibitórios da secreção gástrica. Pode acelerar a produção de mucina e a maturação das células caliciformes responsáveis pela camada de muco que protege o intestino⁵⁰. Seus níveis estão mais baixos em prematuros, pois a sua concentração é inversamente proporcional à idade gestacional³¹. Faltam estudos para comprovar sua eficácia preventiva⁸.
- **Eritropoietina:** presente no leite materno e com receptores nos enterócitos, teria um papel importante no crescimento, migração e restituição dos enterócitos. Poderia agir inibindo a produção do ON. Estudos nos quais a eritropoietina foi utilizada na correção da anemia da prematuridade revelaram que os pacientes tratados com esta medicação tiveram menor incidência de ECN^{9,80}.

- **Suplementação de lactoferrina:** glicoproteína antimicrobiana presente no colostro do leite humano tem uma função importante em resposta à infecção. Tem propriedades pré-bióticas, pois promove o crescimento de bactérias benéficas ao intestino humano e diminui a população das bactérias patogênicas. Sua ação antimicrobiana é de ação direta contra cocos Gram positivos, bacilos Gram negativos e *Candida sp*⁸¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rossier, A.; Sarrut, S.; Delplanque, J. L'entérocólite ulcér-nécrotique du prématuré. *Semaine d. Hôp de Paris* 1959;35:1428-143.
2. Quaisier, K; Schmidt, W. Therapy of enterocolitis ulcerosa necroticans. *Ost Z Kinder Kinderfuersorge* 1953;8(3):267-274.
3. Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA. Necrotizing Enterocolitis in the premature infant. *Radiology* 1964;83:879-887.
4. Touloukian RJ, Berdon WE, Amoury RA, Santulli TV. Surgical experience with necrotizing enterocolitis in the infant. *J Pediatr Surg* 1967;2:389-396.
5. Stevenson, JK.; Graham, CB.; Oliver, TK.; Goldenberg, VE. Neonatal necrotizing enterocolitis: a report of twenty-one cases with fourteen survivors. *Am. J. Surg* 1969: 118:260.
6. Stevenson JK, Graham CB, Oliver TK. Neonatal necrotizing enterocolitis: a report of twenty-one cases with fourteen survivors. *American Journal of Surgery* 1969 (118):260.
7. Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Goncaware RD, Wigger J, Barlow B et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics* 1975;55:376-387.
8. Choski NK, Guner YS, Hunter CJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. The role of Nitric Oxid in intestinal epithelial injury and restitution in Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:92-99.
9. Schnabl KL, Aerde JEV, Thomson ABR, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifatorial disease with no cure. *World J Gastroenterol* 2008;14:2142-2161.
10. Ketzer de Souza JC. Enterocolite necrosante. In: Ketzer de Souza JC, Carbonera MR, Bassols JV, Salle JLP, Mello JS, Peterson CAH, editors. *Pediatria. Aspectos Clínicos e Cirúrgicos. Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Panamed;1984,p.119-122.

11. Pokorny WJ, Garcia-Prats JA, Barry YN. Necrotizing enterocolitis: incidence, operative care, and outcome. *J Pediatr Surg* 1986;21:1149-1154.
12. Jirka JH. Necrotizing enterocolitis. *Nebraska Med J* 1993;78:95-97.
13. Caplan MS, MacKendrik W. Necrotizing enterocolitis. A review of pathogenetic mechanisms and implications for prevention. *Pediatr Pathol* 1993;13:357-369.
14. Staufer UG. Necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 1994;83:666-668.
15. Albanese GT, Rowe MI. Necrotizing enterocolitis. *Sem Pediatr Surg* 1996;4:200-206.
16. Gupta SK, Burke G, Herson VC. Necrotizing enterocolitis: laboratory indicators of surgical disease. *J Pediatr Surg* 1994;29:1472-1475.
17. Kleinhaus S, Weinberg G, Gregor MB. Necrotizing enterocolitis in infancy. *Surg Clin North Am* 1992;72:261-276.
18. Kosloske AM, Musemeche CA, Balls WS. Necrotizing enterocolitis: value of radiographic findings to predict outcome. *AJR* 1988;151:771-774.
19. Kogutt MS. Necrotizing enterocolitis of infancy. *Radiology* 1979;130:367-370.
20. Swanson VL, Landing BH. Pathology. In Brown EG, Sweet AY, editors. Neonatal necrotizing enterocolitis. New York: Grune & Stratton; 1980, p.129-141.
21. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr* 1990;117:S6-S13.
22. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn P, Manson DE, Mohanta A, Moore AM, Hellman J, Smith C, Gerstl T, Kim JH. Necrotizing Enterocolitis: Assessment of Bowel Viability with Color Doppler US. *Radiology* 2005;235:587-594.
23. 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.
24. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to Necrotizing Enterocolitis (NEC). *Pediatr Res* 2008;63:117-123.

25. Juhl CO, Jensen LS, Steiniche T et al. Recombinant human epidermal growth factor prevents scleroteray–induced esophageal ulcer and stricture formations in pigs. *Dig Dis Sci* 1994;39:393-401.
26. Hackmam DJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. Disordered enterocyte signaling and intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin in Pediat Surg* 2005;14:49-57.
27. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: An update. *Semin Fetal & Neonatal Med* 2011;16:145-150.
28. Berseth CL. Gestacional evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *Journal Pediat* 1989;115:646-651.
29. Martin CR, Walker WA. Probiotics: Role in pathophysiology and Prevention in Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:127-137.
30. Lin PW; Stoll BJ. Necrotizing Enterocolitis. *The Lancet* 2006;368:1271-1283.
31. Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The Neonatal Intestinal Vasculature: Contributing Factors to Necrotizing Enterocolitis. *Semin in Pertinatol* 2008;32:83-91.
32. Markel C; Crisostomo PR; Wairiuko GM; Pitcher J; Tsai BM; Meldrum DR. Cytokines in Necrotizing Enterocolitis. *Schock* 2006;25:329-337.
33. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing Enterocolitis: Recent Scientific Advances in Patophysiology and Prevention. *Semin Perinatol* 2008;32:70-82.
34. Nowiki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediat Surg* 2005;14:152-158.
35. Caplan MS, Simon MDD, Jilling MDT. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediat Surg* 2005;14:145-151.
36. Kliegman RM. Neonatal necrotizing enterocolitis: bridging the basic science with the clinical disease. *J Pediatr* 1990;117:833-835.

37. Blakely ML, Gupta H, Lally KP. Surgical Management of Necrotizing Enterocolitis and Isolated Intestinal Perforation in Premature Neonates. *Semin Perinatol* 2008;32:122-126.
38. Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, Tuttle DJ. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *Am J Dis Child* 1988;142:532-535.
39. Ricketts RR, Jerles ML. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. *World J Surg* 1990;14:600-605.
40. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight: biodemographic and clinical correlates. *J Pediatr* 1991;119:630-637.
41. Amoury RA. Necrotizing enterocolitis: a continuing problem in the neonate. *World J Surg* 1993;7:363-373.
42. Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *Am J Dis Child* 1981;135:608-611.
43. Grosfeld JL, Cheu H, Schlatter M, West KW, Rescorla FJ. Changing trends in necrotizing enterocolitis. *Ann Surg* 1991;214:300-306.
44. Lemelle JL, Schmitt M, Miscault G, Vert P, Hascoet JM. Neonatal necrotizing enterocolitis: a retrospective and multicentric review of 331 cases. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:70-73.
45. 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.944-958.
46. Sharma R, Hudak ML, Tepas III JJ, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JÁ, Pieper P. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2006;26:342-347.
47. Pourcyrous M, Korones, SB, Yang W, Boulden TF, Bada HS. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;116:1064-1069.

48. Oliveira ND, Miyoshi MH. Avanços em enterocolite necrosante. *Jornal de Pediatria* 2005;81,Supl 1:S16-S22.
49. Vieira MTC, Lopes JMA. Fatores associados a enterocolite necrosante. *Jornal de Pediatria* 2003;79:159-164.
50. Nair RR, Warner BB, Warner BW. Role of epidermal growth factor and other growth factors in the prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:107-113.
51. Faix RG, Adams JT. Neonatal necrotizing enterocolitis: current concepts and controversies. *Adv Pediatr Infect Dis* 1994;9:1-37.
52. Jirka JH. Necrotizing enterocolitis. *Nebraska Med J* 1993;78:95-97.
53. Miranda FC, Sameshima YT, Deutsch ADA, Warth NA, Francisco Neto MJ, Funari MBG. Ultrassonografia no diagnóstico de enterocolite necrosante. *Einstein* 2009; 7:91-95.
54. Bömelburg T, Lengerke HJ. Sonographic findings in infants with suspected necrotizing enterocolitis. *Eur J Radiol* 1992;15:149-153.
55. Silva CT, Daneman A, Navarro O, Moore AM, Moineddin R, Gerstle JT, Mittal A, Brindle M, Epelman M. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatric Radiol* 2007;37:274-282.
56. Dilli D, Oguz SS, Erol R, Ulu HO, Dumanti H, Dilmen U. Does abdominal sonography provide additional information over abdominal plain radiography for diagnosis of necrotizing enterocolitis in neonates? *Pediat Surg Int* 2001;27:321-327.
57. Kanto WP, Hunter JE, Stoll BJ. Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:335-346.
58. 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.
59. Parigi GB, Bragheri R, Minniti S, Verga G. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: When? How? *Acta Pediatr Suppl* 1994;396:58-61.

60. Kabeer A, Gunnlaugsson S, Coren S. Neonatal necrotizing enterocolitis: a 12-year review at a County Hospital. *Dis Colon Rectum* 1995;38:866-871.
61. Kosloske AM, Lilly JR. Paracentesis and lavage for diagnosis of intestinal gangrene in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1978;13:315-320.
62. Ricketts RR. The role of paracentesis in the management of infants with necrotizing enterocolitis. *Am Surgeon* 1986;52 61-65.
63. Kosloske AM, Papile L, Burstein J. Indications for operation in acute necrotizing enterocolitis. *Surgery* 1980;87:502-508.
64. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003;8:449-459.
65. Marshall DG. Peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis perforation. Presented at the meeting of the Canadian Association of Pediatric Surgeons, Winnipeg, Manitoba, January 1975.
66. Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis perforation. *J Pediatr Surg* 1997;12:963-967.
67. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, Kiely EM, Pierro A. peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg* 2010;45:324-329.
68. Rees CM, Eaton S, Kiely EM *et al.* Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation: A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008;248:44-50.
69. 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;114:880-887.
70. Rowe MI, O'Neill Jr JA, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG. *Essentials of Pediatric Surgery*. St. Louis: Mosby;1995,p.526-535.

71. Palmer SR, Biffin A, Gamsu HR. Outcome of neonatal necrotizing enterocolitis: results of the BAPM/CDSC surveillance study, 1981-1984. *Arch Dis Child* 1989;64:388-394.
72. Dykes EH, Fitzgerald RJ, O'Donnell B. Surgery for neonatal necrotizing enterocolitis in Ireland 1980-1985. *Intensive Care Med* 1989;15:S24-S26.
73. Kurscheid T, Holschneider AM. Necrotizing enterocolitis (NEC) – Mortality and long-term results. *Eur J Pediatr Surg* 1993;3:139-143.
74. Barnard JA, Cotton RB, Lutin W. Necrotizing enterocolitis. Variables associated with severity of disease. *Am J Dis Child* 1985;139:375-377.
75. Fashing G, Höllwarth ME, Schmidt B, Sauer H. Necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Surg Int* 1992;7:428-430.
76. 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;30:994-999.
77. Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Healey PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg* 1994;29:987-991.
78. Cooper A, Floyd TF, Ross AJ III, Bishop HC, Templeton JM Jr, Ziegler MM. Morbidity and mortality of short-bowel syndrome acquired in infancy: an update. *J Pediatr Surg* 1984;19:711-718.
79. Martin CR, Walker WA. Probiotics: Role in Pathophysiology and Prevention in Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:127-137.
80. Frost BL, Jilling T, Caplan MS. The Importance of Pro-Inflammatory Signaling in Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:100-106.
81. Moragn JA, Yong L, McGuire W. Pathogenia and prevention of necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:183-189.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

O objetivo geral desta pesquisa foi delinear o perfil clínico-epidemiológico dos recém-nascidos com ECN complicada que necessitaram de laparotomia exploradora de urgência de acordo com a idade gestacional (prematureo extremo com menos de 32 semanas, prematuros entre 32 e 36 semanas e nos neonatos a termo com 37 ou mais semanas de gestação).

3.2. Objetivos Específicos

Estudaram-se como objetivos específicos os seguintes tópicos:

- descrever as características da população estudada quanto ao peso de nascimento, idade gestacional, crescimento intra-uterino, sexo, cardiopatia, doenças associadas, alimentação via oral e idade no início dos sintomas da enterocolite necrosante;
- descrever a apresentação clínica e radiológica dos recém-nascidos com enterocolite necrosante nas diferentes idades gestacionais;
- determinar a extensão da doença em prematuros extremos, prematuros e nos neonatos a termo;
- descrever as principais indicações de cirurgia em prematuros extremos, prematuros e recém-nascidos a termo, bem como as técnicas cirúrgicas empregadas;
- identificar as principais complicações cirúrgicas encontradas nas diferentes idades gestacionais;
- determinar a taxa de mortalidade e suas causas nas diferentes idades gestacionais.

ARTIGO ORIGINAL
(VERSÃO EM PORTUGUÊS)

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES OPERADOS DE ENTEROCOLITE NECROSANTE DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL

A enterocolite necrosante (ECN) é uma doença grave de origem multifatorial¹ que atinge o trato gastrointestinal do neonato, principalmente prematuro², provocando necrose parcial ou completa da parede intestinal com ou sem perfuração franca³. Tem quadro clínico inespecífico⁴, quadro radiológico patognomônico^{5, 6} e alterações histológicas características como a necrose de coagulação e a reação inflamatória^{7,8}.

A incidência de ECN varia entre países, diferentes centros, regiões e hospitais⁹. Ela acomete 0,5% de todos os bebês nascidos vivos, 2% a 5% de todos os recém-nascidos de baixo peso ao nascer^{10, 11} e em torno de 10% de todos os recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (peso < 1.500 g)¹². Aproximadamente 20% a 63% dos bebês com ECN vão desenvolver doença avançada e necessitar de tratamento cirúrgico^{13, 14}. A taxa de mortalidade global varia de 10% a 50%, aproximando-se de 100% nos bebês com a forma mais grave da doença¹⁵.

A prematuridade é o fator predisponente mais conhecido e pesquisado, mas sabe-se que outros elementos também estão envolvidos. Podem estar presentes, por exemplo, eventos hipóxico-isquêmicos, alimentação com fórmula e colonização do intestino com bactérias patogênicas¹⁶.

Diversos trabalhos têm se preocupado em elucidar a patogenia da ECN^{16, 17, 18}, outros em descobrir possíveis estratégias de prevenção^{19, 20, 21}, mas ainda não está bem definido se a apresentação clínica, a radiológica e o tratamento cirúrgico dos recém-nascidos com ECN são diferentes de acordo com a idade gestacional de nascimento²². Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi o de testar a hipótese de que o quadro clínico,

a apresentação radiológica, o tratamento cirúrgico e a evolução da ECN são diferentes de acordo com as idades gestacionais.

Pacientes e Métodos

De novembro de 1991 a dezembro de 2005, foram identificados prospectivamente 141 recém-nascidos com ECN, que necessitaram de laparotomia exploradora como forma de tratamento no Hospital da Criança Conceição, em Porto Alegre, sul do Brasil. O delineamento do estudo foi do tipo coorte histórico. Os dados foram coletados segundo protocolo elaborado no ano de 1991, quando se iniciou o acompanhamento dos pacientes. Os critérios para a inclusão no estudo foram achados cirúrgicos de isquemia, necrose ou perfuração intestinal e achados histopatológicos do material obtido durante a laparotomia exploradora para tratamento da ECN, diagnosticando-se neles necrose de coagulação, inflamação, mudanças reparativas ou pneumatose intestinal. Naqueles em que não foi necessária a ressecção intestinal, o diagnóstico de ECN foi baseado nos achados transoperatórios e na presença de pneumatose intestinal e/ou gás na veia porta nas radiografias de abdome realizadas antes da cirurgia. Casos de perfuração espontânea idiopática de intestino foram excluídos da casuística.

Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a idade gestacional: menos de 32 semanas (prematuros extremos), de 32 até 36 semanas (prematuros) e com 37 ou mais semanas (a termo). A idade gestacional foi categorizada como semanas completas de gestação, sendo determinada de acordo com a data da última menstruação, com os dados da ultrassonografia obstétrica e pelo exame físico após o nascimento por meio dos métodos de Ballard (para prematuros com menos de 32 semanas) e de Capurro^{23, 24}.

Os seguintes dados foram coletados para cada paciente: sexo, cor, tipo de parto, peso ao nascimento, crescimento intra-uterino restrito (também chamado PIG ou pequeno para a idade gestacional, que corresponde àqueles com peso de nascimento abaixo do percentil 10 para a idade gestacional, segundo critérios definidos pelas curvas de Battaglia e Lubchenco²⁵), presença de asfixia neonatal, Apgar no primeiro e quinto minutos, presença de cateterismo em artéria umbilical e presença de cardiopatia e doenças associadas (doença da membrana hialina, canal arterial patente e disfunção respiratória precoce). Também foram obtidos achados de exame físico, tais como: volume de resíduo gástrico, distensão abdominal, letargia, apneia, celulite de parede abdominal, ascite, massa abdominal, crepitações abdominais, hematoquesia ou má perfusão periférica. Os exames radiológicos de abdome também foram avaliados quanto à presença de distensão de alças intestinais, ascite, pneumatose localizada e/ou difusa, pneumoperitônio, portograma aéreo e alça fixa por mais de 24 horas. Também se avaliou a idade da criança no início da doença, se ela recebeu ou não alimentação via oral prévia, com que idade recebeu dieta, as indicações cirúrgicas, a técnica operatória realizada durante a laparotomia, a extensão da doença e a evolução posterior.

A laparotomia exploradora foi realizada em caso de pneumoperitônio, piora clínica após drenagem da cavidade peritoneal, paracentese mostrando líquido com fezes ou bactérias (em pacientes com duas indicações relativas) e na presença de três ou mais indicações relativas de cirurgia. (Figura 1). As indicações relativas de cirurgia consideradas neste estudo foram: massa abdominal fixa, piora clínica, celulite de parede abdominal, alça fixa persistente em radiografias seriadas de abdome, pneumatose intestinal difusa (presente nos quatro quadrantes) ou portograma aéreo.

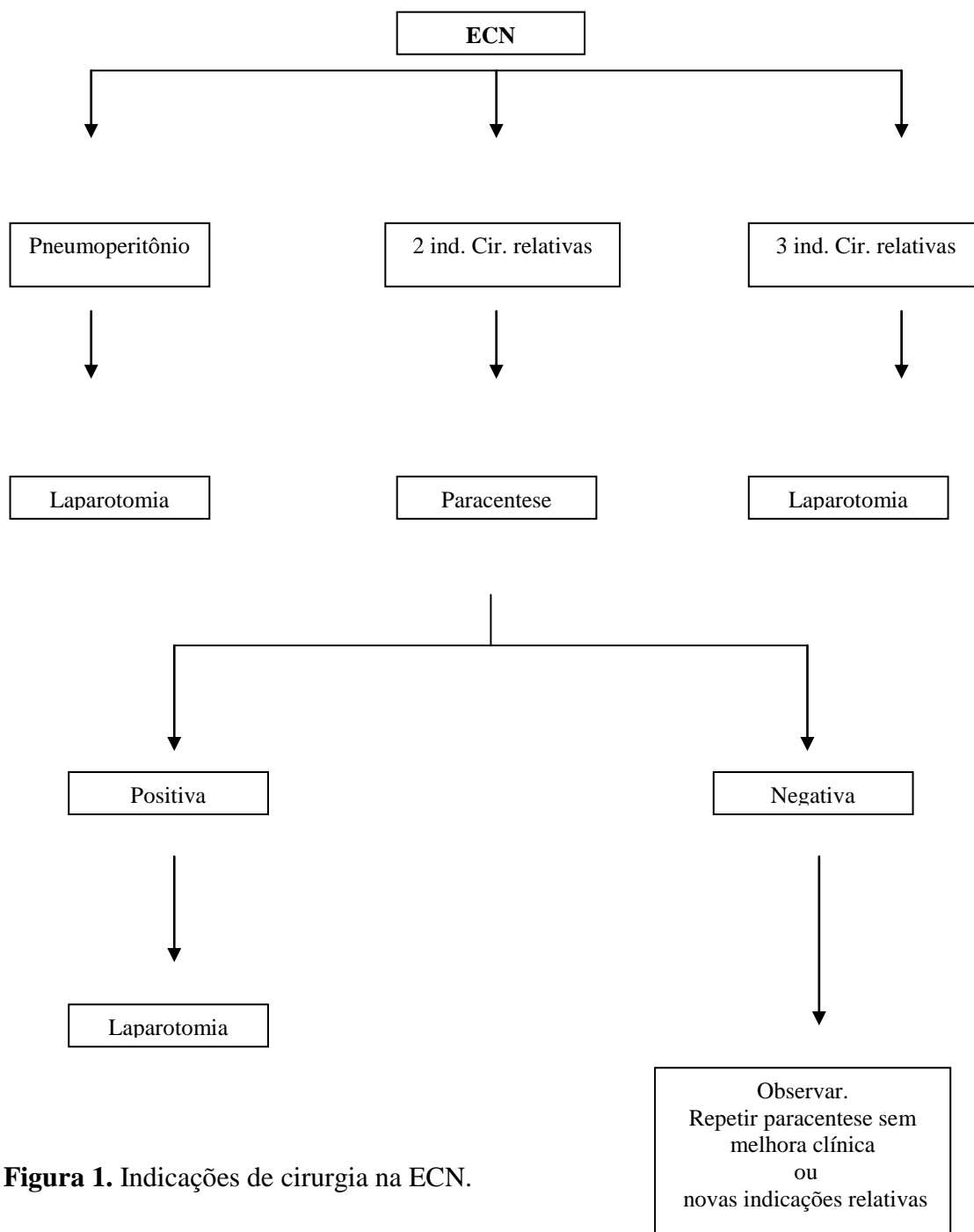


Figura 1. Indicações de cirurgia na ECN.

Os sítios de perfuração intestinal e as áreas necróticas foram ressecados. Estomas foram realizados em alças viáveis com o intuito de derivar o trânsito intestinal, sempre tentando preservar o máximo possível de intestino. Ressecção intestinal com anastomose primária foi indicada somente nos casos de: doença localizada, perfuração intestinal bloqueada com mínima contaminação peritoneal ou como alternativa a uma

jejunostomia muito alta. No pós-operatório, os bebês foram mantidos com suporte ventilatório, cardiopulmonar e adequada reposição de líquidos e eletrólitos, nutrição parenteral, antibióticos e descompressão do trato gastrointestinal.

As complicações cirúrgicas pós-operatórias analisadas foram infecção e deiscência de incisão, evisceração, necrose, estenose e prolapso de ostomia, bridas, abscesso, fístula e intestino curto. Os pacientes foram estudados, no pós-operatório, durante um período de 60 dias, observando-se a evolução e os desfechos clínicos (mortalidade e sobrevida). Os óbitos causados por condições associadas ou doenças coexistentes não foram suprimidos da análise estatística, porque foram consideradas como parte do espectro da doença, algumas delas, inclusive, corroborando para o desfecho.

Os dados foram analisados utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences for Windows* (SPSS), versão 17.0 e estratificados de acordo com a idade gestacional a que pertenciam. 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 (P25 a P75). Para as comparações entre os grupos foram feitos teste de χ^2 , teste exato de Fisher, análise de variância (ANOVA), teste de Kruskal-Wallis, teste de Likelihood ratio e teste de χ^2 for trend. O teste *post-hoc* de Tukey foi empregado quando a ANOVA detectou diferença estatística entre os grupos e o teste de Finner, quando houve diferença entre os grupos detectada no teste de Kruskal-Wallis. Para estimar se havia diferença entre a extensão da doença de acordo com as idades gestacionais foram aplicados os testes de Kruskal-Wallis e de Levene. O nível de significância estatística considerado para a análise foi de $p < 0,05$.

Atendendo às normas do Conselho Nacional de Saúde, o projeto de pesquisa foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição, recebendo sua aprovação sob o número 09/079.

Resultados

Do total de 141 recém-nascidos operados por ECN, a média do peso de nascimento foi de 1.589 ± 666 g, variando de 660g até 3.920g. A idade gestacional média foi de $33,6 \pm 2,9$ semanas, sendo a idade mínima de 26 semanas e a máxima de 42 semanas. Havia 28 (19,8%) recém-nascidos com menos de 32 semanas, 91 (64,5%) com idade gestacional entre 32 e 36 semanas e 22 (15,6%) nascidos com 37 ou mais semanas de gestação.

Os grupos de acordo com a idade gestacional foram semelhantes quanto ao gênero, à cor, ao tipo de parto, ao PIG e ao Apgar no primeiro e quinto minutos. Os prematuros extremos possuíam maior número de casos de asfixia neonatal e de cateterizações de artéria umbilical, assim como mais doenças associadas, situações que tinham a tendência de diminuir com o aumento da idade gestacional ($p_{\text{tendência}} = 0,011$, $p_{\text{tendência}} < 0,001$, $p_{\text{tendência}} = 0,004$, respectivamente). Entre os neonatos a termo, a cardiopatia foi mais prevalente (18,2%), em comparação com os outros grupos de diferentes idades gestacionais ($p = 0,012$).

As características clínico-epidemiológicas, de acordo com as idades gestacionais estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características clínico-epidemiológicas dos pacientes operados por ECN de acordo com a idade gestacional.

Variável	Total n = 141	Idade gestacional (semanas)			P	P _{tendência}
		< 32 n = 28	32 a 36 n = 91	≥ 37 n = 22		
Sexo (M/F)	74/67 (52,5/47,5)	16/dez (57,1/42,9)	47/44 (51,6/48,4)	11/nov (50,0/50,0)	0,851 ^[1]	0,6
Cor (B/nB)	107/34 (75,9/24,1)	19/set (67,9/32,1)	71/20 (78,0/22,0)	17/mai (77,3/22,7)	0,696 ^[2]	0,36
Parto vaginal	82 (61,2)	14 (53,8)	54 (62,8)	14 (63,6)	0,691 ^[1]	0,47
PN (g)	1.589±666	1.063±303 ^a	1.461±328 ^b	2.793±648 ^c	<0,001 ^[3]	
PIG	57 (40,4)	10 (35,7)	41 (45,1)	6 (27,3)	0,266 ^[1]	0,65
Asfixia neonatal	53 (38,1)	14 (50,0)	36 (40,4)	3 (13,6)	0,024 ^[1]	0,011
Apgar no 1º min.	7 (5 a 8)	6,5 (3,2 a 8)	7 (5 a 8)	8,5 (6 a 9)	0,138 ^[3]	
Apgar no 5º min.	9 (7 a 9)	8 (7 a 9)	9 (7 a 9)	9 (8 a 9)	0,15 ^[3]	
Cateterismo AU	47 (33,3)	20 (71,4)	26 (28,6)	1 (4,5)	<0,001 ^[1]	<0,001
Recebeu VO	129 (91,5)	27 (96,4)	85 (93,4)	17 (77,3)	0,052 ^[2]	0,022
Início VO (d)	2 (1 a 3)	3 (2 a 5) ^a	2 (1 a 3) ^b	1 (1) ^c	<0,001 ^[4]	
Cardiopata	8 (5,7)	2 (7,1)	2 (2,2)	4 (18,2)	0,012 ^[2]	0,153
Doença associada	65 (46,1)	20 (71,4)	38 (41,8)	7 (31,8)	0,008 ^[1]	0,004
Dias ECN (d)	8 (4 a 12)	12 (8 a 18) ^a	8 (5 a 11) ^b	2 (1 a 4) ^c	<0,001 ^[4]	
Intestino curto	15 (10,6)	3 (10,7)	10 (11,0)	2 (9,1)	>0,999 ^[2]	0,868
Óbito	68 (48,2)	13 (46,4)	41 (45,1)	14 (63,6)	0,287 ^[1]	0,271
Dia do Óbito (d)	4 (1 a 22)	3 (1 a 15)	7 (2 a 25)	2 (1 a 12)	0,810 ^[4]	

Os dados são apresentados como média± desvio-padrão, mediana (AIQ: P25 a P75) ou contagem (%). M: masculino, F: feminino, B: branco, nB: não-branco, PN: peso de nascimento em gramas, PIG: pequeno para a idade gestacional, min.: minuto, AU: artéria umbilical, VO: via oral, Início VO: idade em que recebeu dieta via oral em dias, ECN: idade que desenvolveu a enterocolite necrosante em dias. P: significância estatística, [1]: teste de χ^2 , [2]: teste exato de Fisher, [3]: análise de variância, [4] teste de Kruskal-Wallis. Letras-índice não-coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas ao teste de *post-hoc* de Tukey.

Quanto à dieta, 129 recém-nascidos (91,5%) receberam leite materno ou fórmula enteral, sendo que os bebês a termo receberam dieta no primeiro dia de vida, os prematuros no segundo e os prematuros extremos com três dias de vida. Foi observada diferença estatística nos diferentes grupos de idades gestacionais (Figura 2) de acordo com o momento de início da dieta ($p < 0,001$).

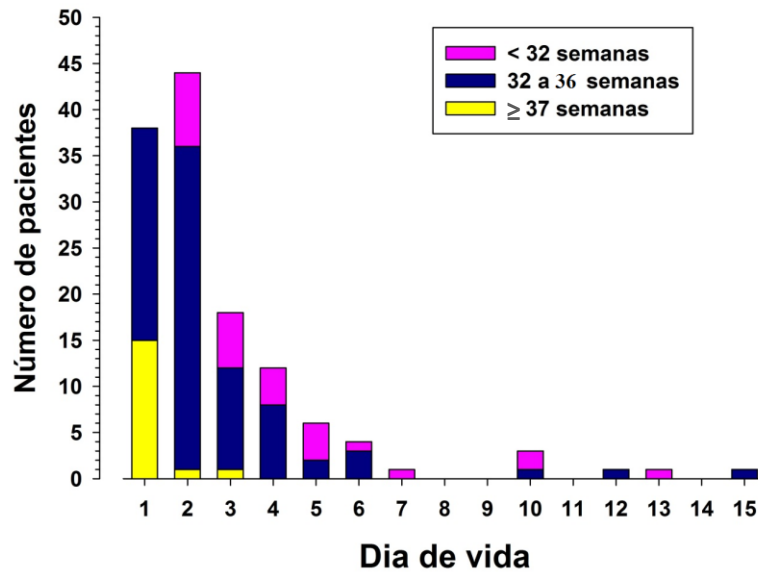


Figura 2. Idade em dias em que os neonatos receberam dieta via oral de acordo com as diferentes idades gestacionais.

Na amostra estudada, houve diferença estatística entre as diferentes idades gestacionais quanto à idade de apresentação da doença. (Figura 3). Observou-se que os prematuros extremos desenvolveram ECN com 12 dias de vida, os prematuros com 8 dias e os recém-nascidos a termo com 2 dias ($p < 0,001$).

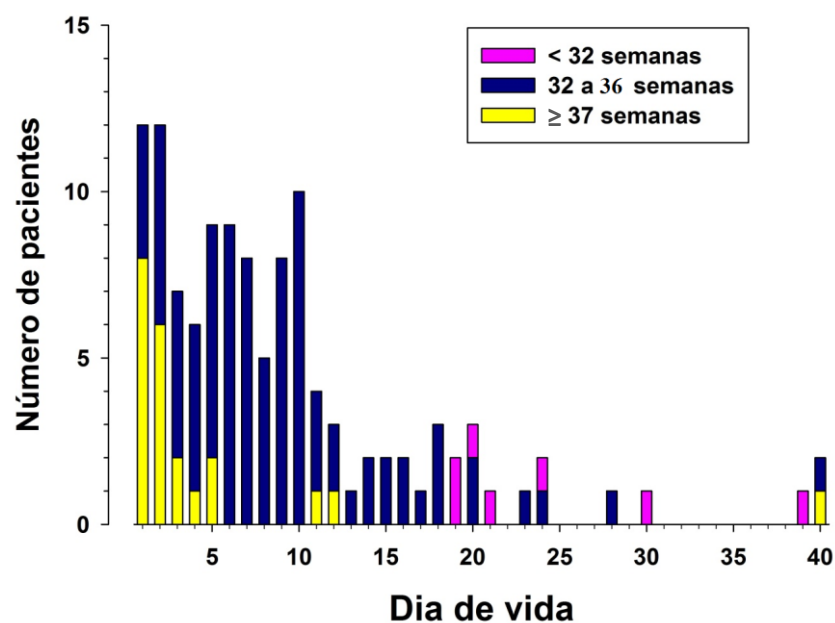


Figura 3. Idade em dias em que os recém-nascidos apresentaram os primeiros sintomas de ECN de acordo com as diferentes idades gestacionais.

A apresentação clínica da ECN diferiu entre as idades gestacionais, sendo que nos prematuros extremos a presença de resíduo gástrico aumentado foi mais relevante, ($p= 0,007$). A apneia foi mais frequente entre os prematuros ($p= 0,011$). Embora não estatisticamente significativa ($p= 0,055$), a hematoquesia foi mais comum nos recém-nascidos a termo. O resíduo gástrico aumentado e a distensão abdominal parecem reduzir de frequência com o aumento da idade gestacional ($p_{\text{tendência}}= 0,007$ e $p_{\text{tendência}}= 0,023$, respectivamente). Ao contrário, a hematoquesia e a celulite de parede abdominal (Tabela 2) parecem aumentar a frequência com o aumento da idade gestacional ($p_{\text{tendência}}= 0,016$ e $p_{\text{tendência}}= 0,029$, respectivamente).

Tabela 2 – Principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes operados por ECN de acordo com a idade gestacional.

Variável	Total n = 141	Idade gestacional (semanas)			P	P _{tendência}
		< 32 n = 28	32 a 36 n = 91	≥ 37 n = 22		
RG aumentado	58 (41,1)	16 (57,1)	39 (42,9)	3 (13,6)	0,007 ^[1]	0,007
Distensão	135 (95,7)	28 (100,0)	88 (96,7)	19 (86,4)	0,070 ^[2]	0,023
Hematoquesia	48 (34,0)	5 (17,4)	32 (35,2)	11 (50,0)	0,055 ^[1]	0,016
Letargia	123 (87,2)	25 (89,3)	80 (87,9)	18 (81,8)	0,753 ^[2]	0,455
Apneia	62 (44,3)	9 (33,3)	48 (52,7)	5 (22,7)	0,011 ^[1]	0,608
Celulite de PA	63 (44,7)	8 (28,6)	42 (46,2)	13 (59,1)	0,088 ^[1]	0,029
Presença ascite	3 (2,1)	0 (0,0)	3 (3,3)	0 (0,0)	>0,999 ^[2]	0,901
Massa abdominal	21 (14,9)	2 (7,1)	16 (17,6)	3 (13,6)	0,449 ^[2]	0,452
Piora clínica	116 (82,3)	22 (78,6)	74 (81,3)	20 (90,9)	0,558 ^[2]	0,277
Crepitações AB	9 (6,4)	2 (7,1)	7 (7,7)	0 (0,0)	0,524 ^[2]	0,35
Má perfusão	68 (48,2)	13 (46,4)	42 (46,2)	13 (59,1)	0,540 ^[1]	0,413

Os dados são apresentados como contagem (%). RG aumentado: resíduo gástrico acima de 20-30 ml, PA: parede abdominal, AB: abdome.

P: significância estatística, [1]: teste de χ^2 , [2]: teste exato de Fisher.

Os achados das radiografias de abdome de acordo com a idade gestacional mostraram que houve diferença estatística ($p= 0,047$) quanto à presença de distensão de

alças intestinais, que foi mais comumente observada nos prematuros. Embora não tenha sido observada significância estatística ($p= 0,066$), houve tendência de aumento da pneumatose intestinal (Tabela 3) de acordo com o aumento da idade gestacional ($p_{tendência}= 0,027$).

Tabela 3 – Achados radiológicos dos pacientes operados por ECN de acordo com a idade gestacional.

Variável	Total n = 141	Idade gestacional (semanas)			P	P _{tendência}
		< 32 n = 28	32 a 36 n = 91	≥ 37 n = 22		
RX com distensão	97 (68,8)	14 (50,0)	68 (74,7)	15 (68,2)	0,047 ^[1]	0,118
RX com ascite	15 (10,6)	3 (10,7)	11 (12,1)	1 (4,5)	0,062 ^[2]	0,019
RX com PNT	86 (61,0)	12 (42,9)	58 (63,7)	16 (72,7)	0,066 ^[1]	0,027
RX com PD	21 (14,9)	1 (3,6)	14 (15,4)	6 (27,3)	0,125 ^[2]	0,102
RX com PNP	76 (53,9)	20 (71,4)	45 (49,5)	11 (50,0)	0,125 ^[2]	0,102
RX com POR	17 (12,1)	4 (14,3)	13 (14,3)	0 (0,0)	0,148 ^[2]	0,155
RX com alça fixa	19 (13,5)	4 (14,3)	14 (15,4)	1 (4,5)	0,511 ^[2]	0,365

Os dados são apresentados como contagem (%). RX: radiografia de abdome, PNT: pneumatose, PD: pneumatose difusa, PNP: pneumoperitônio, POR: portograma aéreo. P: significância estatística, [1]: teste de χ^2 , [2]: teste exato de Fisher.

Quanto às indicações da cirurgia, (Tabela 4), não houve diferença estatisticamente significativa entre os tipos de indicação cirúrgica de acordo com as diferentes idades gestacionais ($p= 0, 116$). A presença de pneumoperitônio foi a indicação de cirurgia mais comumente observada em nosso estudo (53,9%), seguido da piora clínica (43,2%) e da pneumatose difusa (34,7%).

Tabela 4 – Principais indicações de cirurgia dos pacientes operados por ECN de acordo com a idade gestacional.

Variável	Total n = 141	Idade gestacional (semanas)		
		< 32 n = 28	32 a 36 n = 91	≥ 37 n = 22
Pneumoperitônio	76 (53,9)	20 (71,4)	45 (49,5)	11 (50,0)
paracentese com bactérias	48 (34,0)	6 (21,4)	33 (36,2)	8 (36,3)
Piora clínica	61 (43,2)	8 (28,5)	42 (46,1)	11 (50,0)
Celulite de parede	13 (9,2)	2 (7,1)	11 (12,0)	0 (0,0)
Massa palpável	18 (12,7)	1 (3,5)	11 (12,0)	6 (27,2)
Alça fixa ao RX	8 (5,6)	2 (7,1)	6 (6,5)	0 (0,0)
Pneumatose difusa	49 (34,7)	5 (17,8)	33 (36,2)	11 (50,0)
Ascite	15 (10,6)	4 (14,2)	13 (14,2)	1 (4,5)
Acidose metabólica	19 (13,4)	2 (7,1)	14 (15,3)	3 (13,6)

Os dados são apresentados como contagem (%). RX: radiografia abdominal.

Teste de Likelihood ratio, $p=0,116$. Mais de um achado poderá contribuir para a indicação de cirurgia.

Entre os prematuros extremos, quatro (14,2%) foram submetidos à drenagem peritoneal e todos necessitaram de laparotomia por piora clínica; destes, apenas dois sobreviveram. Dos submetidos à laparotomia, 27 (96,4%) foram submetidos a ostomias e apenas um (3,5%) realizou anastomose primária. De todos os operados com esta idade gestacional, dois (7,1%) apresentaram acometimento de todo o intestino (pan-necrose intestinal) e foram a óbito.

Nos prematuros, cinco (5,4%) foram submetidos à drenagem peritoneal e todos evoluíram para óbito. Dois deles também foram submetidos à laparotomia por piora clínica. Destes operados 81 (89%) necessitaram de ostomia e sete (7,6%) realizaram anastomose primária. Neste grupo foram observados dois casos (2,1%) de pan-necrose intestinal.

Dos recém-nascidos a termo, 21 (95,4%) foram ostomizados e apenas 1 (4,5%) foi submetido à anastomose primária. Não houve casos de drenagem peritoneal ou pan-necrose intestinal.

Quanto aos locais da ECN, (Tabela 5), o jejuno foi acometido em 17 (18,6%) prematuros, em 8 (28,5%) prematuros extremos e em 1 (4,5%) neonato a termo ($p= 0,064$). O íleo foi afetado em 20 (71,4%) prematuros extremos, 39 (42,8%) prematuros e 2 (9%) a termo, ($p<0,001$). A doença do cólon foi mais comum em 13 (59%) neonatos a termo, 21 (23,7%) prematuros e 2 (7,1%) prematuros extremos ($p<0,001$). Observou-se que com o avanço da idade gestacional a ECN passa a afetar cada vez menos o jejuno e o íleo ($p_{\text{tendência}}= 0,032$, $p_{\text{tendência}}< 0,001$, respectivamente) e tornar-se uma doença mais prevalente em cólon ($p_{\text{tendência}}< 0,001$).

Tabela 5 – Locais acometidos pela ECN de acordo com as diferentes idades gestacionais.

Variável	Total n = 141	Idade gestacional (semanas)			P	P _{tendência}
		< 32 n = 28	32 a 36 n = 91	≥ 37 n = 22		
Jejuno	26 (18,4)	8 (28,5)	17 (18,6)	1 (4,5)	0,064	0,032
Íleo	61 (43,2)	20 (71,4)	39 (42,8)	2 (9)	<0,001	<0,001
Cólon	35 (24,8)	1 (3,5)	21 (23,7)	13 (59)	<0,001	<0,001

Os dados são apresentados como contagem (%). P: significância estatística.

Utilizado o teste de χ^2 .

Os prematuros e os prematuros extremos tiveram maior extensão de intestino acometido pela ECN, ao contrário dos recém-nascidos a termo (Figura 4). Embora o teste de Kruskal-Wallis não tenha mostrado diferença estatística significativa entre os três grupos quanto à mediana de extensão da doença intestinal ($p= 0,618$), o teste de Levene observou que existia uma dispersão diferente entre os grupos de diferentes idades gestacionais, com os bebês a termo mostrando menor extensão de comprometimento total do intestino pela ECN ($p= 0,02$).

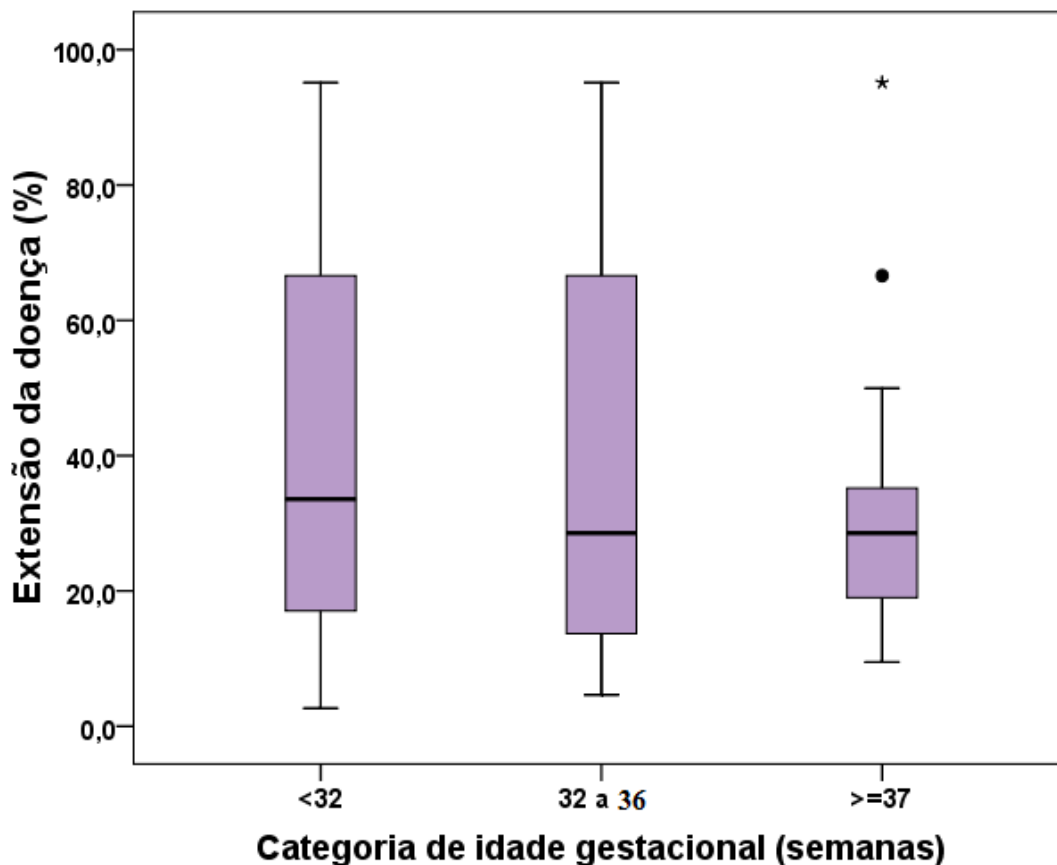


Figura 4. Extensão de intestino acometido pela ECN de acordo com as idades gestacionais.

Quanto às complicações, não foi observada diferença entre a ocorrência de complicações de acordo com as idades gestacionais ($p= 0, 476$). Em termos gerais, foi observada complicação em 52 (57,1%) prematuros, 12 (42,8%) prematuros extremos e 11 (50%) neonatos a termo.

A taxa total de mortalidade dos recém-nascidos com ECN estudados foi de 48,2% ($n= 68$), não tendo sido observada diferença estatística quanto à mortalidade nas diferentes idades gestacionais ($p= 0, 287$). A mortalidade (Tabela 1) ocorreu em 41 (45,1%) prematuros, 14 (63,6%) neonatos a termo e 13 (46,4%) prematuros extremos. As principais causas de óbito são descritas na Tabela 6, não tendo sido observada

diferença estatística entre as causas de óbito nas diferentes idades gestacionais ($p= 0,097$).

Tabela 6 – Taxa de mortalidade e suas causas nos pacientes operados por ECN de acordo com a idade gestacional.

Variável	Total n = 141	Idade gestacional (semanas)		
		< 32 n = 28	32 a 36 n = 91	≥ 37 n = 22
Choque séptico	31 (22,0)	7 (25,0)	19 (20,8)	5 (22,7)
SMDO	16 (11,3)	4 (14,2)	10 (10,9)	2 (9,0)
Sepse	7 (5,0)	0 (0,0)	5 (5,4)	2 (9,0)
Pan-necrose intestinal	4 (2,8)	2 (7,1)	2 (2,1)	0 (0,0)
ICC	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,6)
Outras	7 (5,0)	0 (0,0)	3 (3,2)	2 (9,0)

Os dados são apresentados como contagem (%). SMDO: síndrome da disfunção de múltiplos órgãos, ICC: insuficiência cardíaca congestiva. Teste exato de Fisher, $p= 0,097$.

Discussão

As médias da idade gestacional e do peso dos pacientes deste estudo são semelhantes à maioria dos dados publicados na literatura^{26, 27, 28, 29}. O número de prematuros está dentro do percentual relatado, que varia de 62% e 94%^{30, 31}. O percentual de bebês com ECN e com restrição do crescimento intra-uterino, que varia de 10% a 43% nas diversas séries relatadas^{31, 32, 33}, chegou ao limite superior nessa casuística. Isto pode ocorrer devido ao perfil dos pacientes atendidos no Hospital onde o estudo foi realizado, um hospital público terciário, com grande número de mães entre 21 e 29 anos que possuem baixa escolaridade e baixo nível socio-econômico. Todos estes fatores poderiam explicar a maior incidência de neonatos com restrição de crescimento intra-uterino³⁴.

Assim como relatado por outros autores, as complicações da prematuridade (doenças associadas e asfixia neonatal) nesse estudo foram mais comuns nos prematuros

extremos, confirmando que com o aumento da idade gestacional há uma tendência na redução destas complicações²².

Embora a incidência de cardiopatia no recém-nascido a termo com ECN nessa casuística esteja dentro do esperado (7,6% até 38% dos bebês a termo^{35, 36, 37, 38, 39}), esta foi maior que aquela observada em prematuros e em prematuros extremos.

Está bem descrito na literatura que existe uma correlação inversa entre o início dos sintomas, a idade gestacional e o tempo de início da alimentação via oral^{40, 41, 42, 43}. Inúmeros trabalhos ressaltam a importância da dieta na fisiopatogenia da ECN, bem como o papel das bactérias na colonização do trato gastrointestinal. Como observado na presente pesquisa, os prematuros iniciaram dieta mais tarde e apresentaram, também início mais tardio da ECN, geralmente, na segunda semana de vida^{22, 44, 45}. Como relatado previamente por Wiswell *et al.*⁴⁶, também se observou nesse estudo que a apresentação clínica da ECN nos bebês a termo ocorreu precocemente (em média no segundo dia de vida).

Sharma *et al.*²² publicaram recentemente um estudo prospectivo de 202 pacientes com ECN (41% deles com necessidade de cirurgia), mostrando que a apresentação clínica dos prematuros é diferente dos bebês a termo com ECN, mas com sobrevida semelhante. O trabalho dividiu os bebês em cinco grupos de acordo com o tempo de gestação: prematuro extremo (23-26 semanas de gestação), muito prematuro (27-29 semanas), prematuro moderado (30-34 semanas), próximo do termo (35-36 semanas) e a termo (37-42 semanas)²².

Torna-se difícil comparar os resultados aqui encontrados com os relatos apresentados por Sharma *et al.*²², pois na amostra de pacientes desse estudo, todos foram operados. A cirurgia possibilitou a certeza do diagnóstico de ECN, seja pela visualização macroscópica do intestino ou pela análise anatomopatológica do material

cirúrgico ressecado. Quanto aos grupos de diferentes idades gestacionais, pensou-se ser mais adequado dividir os recém-nascidos em três categorias de idade, porque isso permitiria a redução da dispersão de dados e favoreceria a análise estatística.

A apresentação clínica dos pacientes também foi diferente, de acordo com a idade gestacional. Corroborando com os resultados já relatados por Sharma *et al.*²², os prematuros extremos manifestaram a ECN com aumento de resíduo gástrico, com distensão abdominal e com pneumoperitônio. Estas alterações são decorrentes da imaturidade neuronal do trato gastrointestinal nesta idade gestacional, da redução da motilidade intestinal, da estase e do super-crescimento bacterianos⁴⁷. A distensão abdominal também poderia ser explicada pela digestão e absorção incompletas de alguns nutrientes. Após o nascimento o intestino do prematuro, além de estar mais bem adaptado a digerir o leite materno que as fórmulas lácteas, precisa continuar seu crescimento e desenvolvimento. Isso aumenta a demanda metabólica, tornando o intestino ainda mais vulnerável à lesão pelo aumento da necessidade de oxigênio e de nutrientes⁴⁴.

Nos neonatos a termo, observou-se que a hematoquesia e a pneumatose foram mais comuns. A dieta precoce, muitas vezes com grandes volumes, aumentou a quantidade de bactérias e nutrientes no intestino, com fermentação bacteriana e formação de gases e conseqüente aparecimento de pneumatose nos exames radiológicos^{22, 35}.

Quanto à indicação e ao tipo de cirurgias realizadas, esse estudo não mostrou diferença entre as idades gestacionais. Salienta-se que a drenagem peritoneal somente foi realizada em prematuros, extremos ou não, pois este procedimento não é indicado em bebês a termo com peso acima de 2.500 gramas. O estudo, também mostrou que a maioria dos prematuros submetidos à drenagem peritoneal necessitou de laparotomia

posteriormente. As últimas pesquisas têm mostrado que a única vantagem desse procedimento é permitir uma melhora da ventilação com a descompressão abdominal, até que correções eletrolíticas e discrasias sanguíneas sejam tratadas^{48, 49}.

O tipo e a incidência de complicações observadas estão de acordo com o relatado na literatura, não tendo sido observada diferença estatística de acordo com as idades gestacionais^{26, 49, 50, 51}. As complicações relacionadas à ferida operatória devem-se a pouca resistência tecidual dos prematuros, assim como à deiscência de anastomose e ao prolapso de ostomias⁵³. A ECN é a principal causadora de intestino curto no período neonatal, superando todas as outras doenças^{54, 55, 56, 57}. Entretanto, a ocorrência desta doença foi de 10,6% em nossa pesquisa, não se verificou maior ocorrência nos prematuros e prematuros extremos mesmo que eles tenham apresentado maior extensão de comprometimento intestinal pela ECN quando comparados aos neonatos a termo.

Os locais mais afetados pela ECN foram o íleo terminal e o cólon, assim como descrito na literatura^{7, 50, 58}. Nos neonatos prematuros verificou-se maior acometimento do íleo, enquanto nos bebês a termo esta ocorrência foi maior no cólon. Em prematuros e prematuros extremos observou-se maior extensão da doença, com acometimento mais frequente do jejuno e do íleo. Estes dados confirmam os achados descritos previamente⁵⁹, nos quais o acometimento jejunal está associado à maior extensão de doença e à maior mortalidade⁵⁹. Observou-se também que, com o aumento da idade gestacional há uma tendência da ECN afetar menos o intestino delgado e acometer mais o cólon. Isso talvez reflita o fato da imaturidade da barreira mucosa intestinal nos prematuros que melhora com o avanço da idade gestacional.

A mortalidade observada nesse estudo está de acordo com aquela descrita na literatura (20% a 60%)^{60, 61, 62, 63}, não tendo sido observada nenhuma diferença significativa entre as idades gestacionais. Entretanto, a mortalidade foi

excepcionalmente alta em neonatos a termo (63,6%) quando comparada àquela referida na literatura (0% a 20%⁶⁴). Este fato pode ter sido decorrente da presença de pneumoperitônio em apenas metade dos casos, o que poderia ocasionar um atraso no diagnóstico de perfuração e consequente retardo na realização do tratamento cirúrgico.

Apesar de esse estudo ter sido prospectivo, apresentou limitação quanto ao número de pacientes estudados. O pequeno número de bebês, prematuros extremos e a termo, dificultou a obtenção de uma amostra mais equilibrada, especialmente na realização de comparações de bebês com estas idades gestacionais com os prematuros.

Em conclusão, a pesquisa mostrou que as manifestações clínicas e radiológicas da ECN foram diferentes de acordo com a idade gestacional. Entretanto, não se observou diferenças quanto ao tipo de tratamento cirúrgico, a complicações pós-operatórias e à mortalidade nas diferentes idades gestacionais.

Referências bibliográficas

1. Albanese GT, Rowe MI. Necrotizing enterocolitis. *Sem Pediatr Surg* 1996;4:200-206.
2. Gupta SK, Burke G, Herson VC. Necrotizing enterocolitis: laboratory indicators of surgical disease. *J Pediatr Surg* 1994;29:1472-1475.
3. Kleinhaus S, Weinberg G, Gregor MB. Necrotizing enterocolitis in infancy. *Surg Clin North Am* 1992; 2:261-276.
4. Kosloske AM, Musemeche CA, Balls WS. Necrotizing enterocolitis: value of radiographic findings to predict outcome. *AJR* 1988;151:771-774.
5. Kogutt MS. Necrotizing enterocolitis of infancy. *Radiology* 1979;130:367-370.
6. Swanson VL, Landing BH. Pathology. In Brown EG, Sweet AY, editors. Neonatal necrotizing enterocolitis. New York: Grune & Stratton;1980;p.129-141.
7. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr* 1990;117:S6-S13.
8. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Prob Pediatr* 1987;17:219-227.
9. Pierro A. The surgical management of necrotising enterocolitis. *Early Human Development* 2005;81:79-85.
10. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:205-218.
11. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:349-355.
12. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Sem Neonatol* 2003;8:449-459.

13. Engum SA, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:123-130.
14. 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;40:371-376.
15. Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Healey PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg* 1994;29:987-991.
16. Schnabl KL, Aerde JEV, Thomson ABR, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol* 2008;14:2142-2161.
17. Choski NK, Guner YS, Hunter CJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. The role of Nitric Oxid in intestinal epithelial injury and restitution in Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:92-99.
18. Hackmam DJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. Disordered enterocyte signaling and intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin in Pediat Surg* 2005;14:49-57.
19. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: An update. *Semin Fetal & Neonatal Med* 2011;16:145-150.
20. Oliveira ND, Miyoshi MH. Avanços em enterocolite necrosante. *Jornal de Pediatria* 2005;81,Supl 1:S16-S22.
21. Nair RR, Warner BB, Warner BW. Role of epidermal growth factor and other growth factors in the prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:107-113.

22. Sharma R, Hudak ML, Tepas III JJ, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JÁ, Pieper P. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2006;26:342-347.
23. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Cip R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417- 423.
24. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in newborn infant. *J Pediatr* 1978;93:120-122.
25. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71:159-163.
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;30:994-999.
27. Kabeer A, Gunnlaugsson S, Coren C. Neonatal necrotizing enterocolitis: a 12-year review at a county Hospital. *Dis Colon Rectum* 1995;38:866-871.
28. Winocur D, Garbagnati C, Ceriani JM. Factores perinatales de riesgo asociados a enterocolitis necrótica. *Rev Chil Pediatr* 1996;67:65-70.
29. 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;36:482-486.
30. Cikrit D, Mastrandrea J, West KW, Schreiner RL, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis: factors affecting mortality in 101 surgical cases. *Surgery* 1984;96:648-653.
31. Thomas C, Krishnan L. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Ind Pediatr* 1997;34:47-51.

32. 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.
33. Kliegman RM, Hack M, Jones P. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth weight infants. *J Pediatr* 1982;100:440-444.
34. Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA *e cols.* Rotinas em obstetrícia, 4ª edição, 2001, p.107.
35. Siahianidou T, Mandyla H, Anagnostakis D. Correspondence. *J Pediatr Surg* 2004;5:791.
36. Polin RA, Pollack PF, Barlow B. Necrotising enterocolitis in term infants. *J Pediatr* 1976;89:460-462.
37. Thilo EH, Lazarte RA, Hernandez JA. Necrotizing enterocolitis in the first 24 hours of life. *Pediatrics* 1984;73:476-480.
38. Andrews DA, Sawin RS, Ledbetter DJ, Schaller RT, Hatch EI. Necrotizing enterocolitis in term neonates. *Am J Surg* 1990;159:507-509.
39. Bolissety S, Lui K, Oei J, Wojtulewicz J. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Pediatr* 2000;89:1226-1230.
40. Ostile DJ, Spilde TL, Peter SDS, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, Gittes GK, Snyder CL. Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants. *J Pediatr Surg* 2003;38:1039-1042.

41. Alexsander G, Hulsey TC, Smergilio VL, Comfort M, Levkoff A. Factors influencing the relationship between a newborn assessment of gestational maturity and the gestational age interval. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1990;4:133-146.
42. Kliegman RM, Walsh MC. Pathophysiology and epidemiology of necrotizing enterocolitis. In: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology*. Saunders: Philadelphia, PA, 1992, p.1078-1084.
43. Stoll BJ, Kanto WP, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: A case-control study. *J Pediatr* 1980;96:447-452.
44. Sanderson IR. The physicochemical environment of the neonatal intestine. *Am J Clin Nutr* 1999;69 (Suppl):1028S-1034S.
45. Sharma R, Tepas III JJ, Mollit DL, Pieper P, Wludyka P. Surgical management of bowel perforation in very-low-birth-weight infants (<1.200g). *J Pediatr Surg* 2004;39:190-194.
46. Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, Tuttle DJ. Necrotizing enterocolitis in full-term infants, a case-control study. *Am J Dis Child* 1988;142:532-535.
47. Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *Journal Pediat* 1989;115:646-651.
48. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, Kiely EM, Pierro A. peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg* 2010;45:324- 329.
49. Rees CM, Eaton S, Kiely EM *et al*. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation: A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008;248:44-50.
50. Höllwarth ME, Schober P, Pflieger A, Sauer H. Necrotizing enterocolitis. Results of surgery. *Pediatr Surg Int* 1992;7:421-427.

51. Patel JC, Tepas III JJ, Huffman SD, Evans JS. Neonatal necrotizing enterocolitis: the long-term perspective. *Am Surgeon* 1998;64:575-580.
52. Kurscheid T, Holschneider AM. Necrotizing enterocolitis (NEC) – mortality and long-term results. *Eur J Pediatr Surg* 1993;3:139-143.
53. 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;36:1722-1724.
54. Grosfeld JL, Rescorla FJ, West KW. Short bowel syndrome in infancy and childhood. Analysis of survival in 60 patients. *Am J Surg* 1986;151:41-46.
55. Galea MH, Holliday H, Carachi R, Kapila L. Short-bowel syndrome: a collective review. *J Pediatr Surg* 1992;27:592-596.
56. Georgeson KE, Breaux CW Jr. Outcome and intestinal adaptation in neonatal short-bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1992;27:344-348.
57. Sigalet DL. Short bowel syndrome in infants and children: an overview. *Semin Pediatr Surg* 2001;10:49-55.
58. Parigi GB, Bragheri R, Verga G. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: when? how ? *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:58-61.
59. Souza JCK, Fraga JC. Is mortality rate influenced by the site of involvement in neonates undergoing laparotomy for necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Surg* 2009;44:1534-1539.
60. Ricketts RR, Jerles ML. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. *World J Surg* 1990;14:600-605.

61. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Publ Health* 1997;87:2026-2031.
62. Chandler JC, Hebra A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg* 2000;9:63-72.
63. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:111-115.
64. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:205-218.

ARTIGO ORIGINAL
(VERSÃO EM INGLÊS)

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF INFANTS TREATED SURGICALLY FOR NECROTIZING ENTEROCOLITIS ACCORDING TO GESTATIONAL AGE

Running title: Gestational age and necrotizing enterocolitis.

Letícia Feldens, MD

Hospital da Criança Conceição, Porto Alegre, Brazil

Post Graduate Program in Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

João Carlos Ketzer de Souza, PhD

Hospital da Criança Conceição, Porto Alegre, Brazil.

José Carlos Soares de Fraga, PhD

UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Abbreviations

NEC – necrotizing enterocolitis

SGA – small for gestational age

Keywords: Necrotizing enterocolitis; epidemiology; gestational age, neonate, signs and symptoms; abdominal radiography; surgery; mortality.

Financial disclosure: The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Necrotizing Enterocolitis (NEC) is a severe, multifactorial¹ disease of the gastrointestinal tract that affects neonates, particularly premature ones,² and leads to partial or complete necrosis of the bowel wall, with or without frank perforation.³ NEC

presents with nonspecific signs and symptoms,⁴ pathognomonic radiographic features,^{5,6} and characteristic histological changes, such as coagulative necrosis and inflammatory reaction.^{7,8}

The incidence of NEC varies depending on country, facility, and region.⁹ It affects 0.5% of all liveborn infants, 2% to 5% of all low birth weight neonates^{10,11} and roughly 10% of all very low birth weight infants (birth weight < 1500 g).¹² Approximately 20% to 63% of infants with NEC will progress to severe disease requiring surgical therapy.^{13,14} The overall mortality rate is 10% to 50%; in the most severe cases, it approaches 100%.¹⁵

Preterm birth is the most widely established and researched predisposing factor to NEC, but other variables are known to be involved. Hypoxic/ischemic events, formula feeding, and bowel colonization by pathogenic bacteria may be present.¹⁶

Several studies have tried to elucidate the pathogenesis of NEC¹⁶⁻¹⁸ and others have sought to determine potential prevention strategies,¹⁹⁻²¹ but no investigation has clearly shown whether the clinical and radiographic presentation of NEC, as well as NEC severity requiring surgical treatment, differ according to gestational age.²² The objective of the present study was to test the hypothesis that clinical presentation, radiographic features, surgical therapy, and outcomes of NEC are different depending on gestational age at birth.

PATIENTS AND METHODS

Between November 1991 and December 2005, we prospectively identified 141 neonates with NEC requiring exploratory laparotomy who were treated at Hospital da Criança Conceição, in Porto Alegre, Southern Brazil. The study used a cohort design. Data were collected according to a protocol developed in 1991, when patient follow-up

began. The criteria for inclusion were surgical evidence of bowel ischemia, necrosis, or perforation and histological findings of coagulative necrosis, inflammation, reparative changes, or pneumatosis intestinalis in exploratory laparotomy specimens. When bowel resection was not required, the diagnosis of NEC was based on intraoperative findings and on the presence of pneumatosis intestinalis and/or portal venous gas on plain abdominal radiographs obtained during preoperative assessment. Cases of spontaneous, idiopathic bowel perforation were excluded from the sample.

Patients were divided into three groups according to gestational age at birth: < 32 weeks (extremely preterm); 32 to 36 weeks (preterm); and ≥ 37 weeks (full-term). Gestational age was measured in completed weeks and determined on the basis of last menstrual period (LMP), ultrasound findings, and postnatal physical examination, using the methods described by Ballard²³ (for infants born at < 32 weeks) and Capurro.²⁴

Data on the following variables were collected from each patient: gender, skin color, mode of delivery, birth weight, presence of intrauterine growth restriction (also known as small for gestational age or SGA, defined as a birth weight below the 10th percentile for gestational age according to the Battaglia-Lubchenco curves²⁵), presence of neonatal asphyxia, one- and five-minute Apgar scores, presence of an umbilical artery catheter, and presence of cardiopathy or associated conditions (neonatal respiratory distress syndrome, patent ductus arteriosus, respiratory dysfunction). Physical examination findings were also recorded, such as gastric residual volume, abdominal distension, lethargy, apnea, abdominal wall cellulitis, ascites, abdominal masses, crepitus, hematochezia, or poor peripheral perfusion. Plain abdominal films were obtained and evaluated for the presence of distended bowel loops, ascites, localized or diffuse pneumatosis intestinalis, pneumoperitoneum, portal venous gas, or presence of a “fixed loop” for over 24 hours. Age at onset of NEC, history of prior oral

feeding, age at first feeding, indications for surgery, operative technique employed during laparotomy, extent of disease, and case progression were recorded.

Explorative laparotomy was performed in case of pneumoperitoneum, clinical deterioration after peritoneal drainage, presence of feces or bacteria in paracentesis fluid (in patients with two relative indications for surgery), or presence of three or more relative indications for surgery (Figure 1), defined in this study as fixed abdominal mass, clinical deterioration, abdominal wall cellulitis, presence of a “fixed loop” in serial abdominal radiographs, diffuse pneumatosis intestinalis (present in all four abdominal quadrants), or portal venous gas.

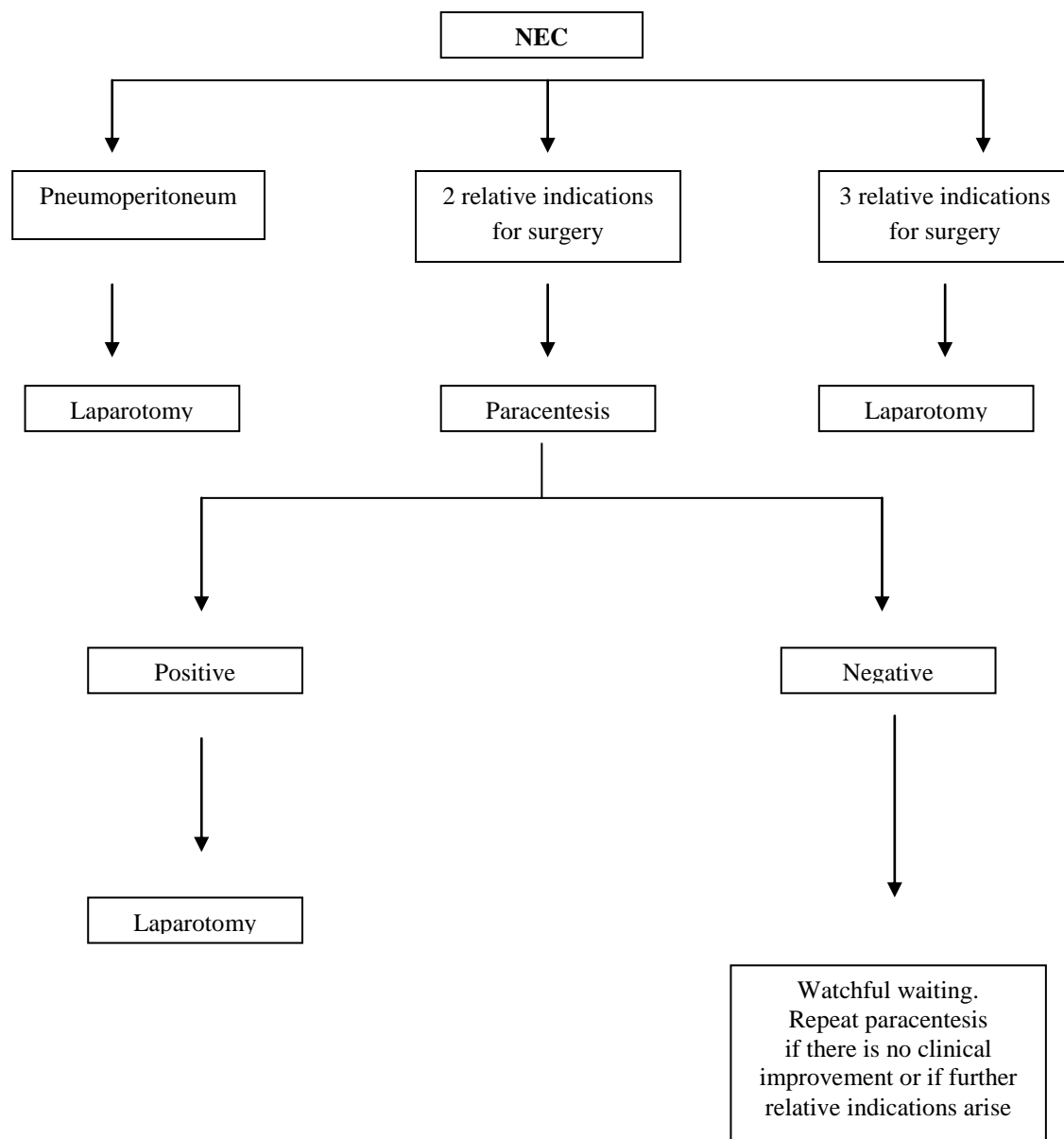


Figure 1. Indications for surgical therapy of NEC.

Any sites of bowel perforation and necrotic bowel segments were resected, and stomas for bowel diversion were fashioned from viable loops, always preserving as much bowel as possible. Primary anastomosis after resection was indicated only in patients with localized disease, contained perforation with minimal peritoneal contamination, or as an alternative to high jejunostomy. During the postoperative period, patients were kept on respiratory and cardiovascular support, with adequate fluid and electrolyte replacement, parenteral nutrition, antibiotic coverage, and gastrointestinal decompression.

The postoperative complications analyzed in our sample were surgical wound infection and dehiscence, evisceration, necrosis, stomal prolapse or stenosis, adhesions, abscess, fistula, and short bowel syndrome. Patients were followed for 60 days postoperatively, during which time clinical progression and outcomes (mortality and survival) were closely observed. Deaths caused by associated or coexisting conditions were not excluded from statistical analysis, as these conditions were regarded as part of the NEC spectrum and some even contributed to the outcome.

Data were analyzed in the SPSS for Windows 17.0 software environment and stratified by gestational age. Qualitative variables representing general sample characteristics were tabulated as absolute and relative frequencies. Symmetrically distributed quantitative variables were expressed as means and standard deviations, and asymmetrically distributed variables, as medians and interquartile ranges. The chi-square test, Fisher's exact test, analysis of variance (ANOVA), Kruskal-Wallis test, likelihood ratio test, and chi-square test for trend were used for between-group comparisons. Tukey's post-hoc test or Finner's test were employed when ANOVA or the Kruskal-Wallis test revealed statistically significant between-group differences,

respectively. The Kruskal-Wallis and Levene's test were used to estimate whether extent of disease was associated with gestational age. The significance level was set at $P < 0.05$ for all analyses.

In accordance with Brazilian National Health Council regulations, the study was approved by the Grupo Hospitalar Conceição Research Ethics Committee, with judgment number 09/079.

RESULTS

Among the 141 infants who underwent surgery for NEC, mean birth weight was 1589 ± 666 g (range, 660–3920 g). Mean gestational age was 33.6 ± 2.9 weeks (range, 26–42 weeks). Twenty-eight (19.8%) neonates were born before the 32nd gestational week, 91 (64.5%) between weeks 32 and 36, and 22 (15.6%) at ≥ 37 weeks.

All gestational age groups were similar with regard to distribution of gender, skin color, mode of delivery, SGA prevalence, and one- and five-minute Apgar scores. Neonatal asphyxia and umbilical artery catheterization were more common in extremely preterm infants, as were comorbidities; these tended to become less frequent with increasing gestational age ($P_{\text{trend}} = 0.011$, < 0.001 , and 0.004 respectively). Cardiopathy was more prevalent among full-term neonates (18.2%) than among neonates of all other gestational age ranges ($P = 0.012$).

The clinical and epidemiological profile of the sample, stratified by gestational age, is shown in Table 1.

Table 1 – Clinical and epidemiological profile of patients treated surgically for necrotizing enterocolitis, according to gestational age.

Variable	Total n = 141	Gestational age (weeks)			P	P _{trend}
		< 32 n = 28	32 a 36 n = 91	≥ 37 n = 22		
Gender (M/F)	74/67 (52.5/47.5)	16/dez (57.1/42.9)	47/44 (51.6/48.4)	11/nov (50.0/50.0)	0.851 ^a	0.600
Skin color (W/nW)	107/34 (75.9/24.1)	19/set (67.9/32.1)	71/20 (78.0/22.0)	17/mai (77.3/22.7)	0.696 ^b	0.360
Vaginal delivery	82 (61.2)	14 (53.8)	54 (62.8)	14 (63.6)	0.691 ^a	0.470
BW (g)	1.589±666	1.063±303*	1.461±328*	2.793±648*	<0.001 ^c	
SGA	57 (40.4)	10 (35.7)	41 (45.1)	6 (27.3)	0.266 ^a	0.650
Neonatal asphyxia	53 (38.1)	14 (50.0)	36 (40.4)	3 (13.6)	0.024 ^a	0.011
1-min Apgar	7 (5 -8)	6 (3-8)	7 (5-8)	8 (6-9)	0.138 ^c	
5-min Apgar	9 (7-9)	8 (7- 9)	9 (7-9)	9 (8-9)	0.15 ^c	
UA catheter	47 (33.3)	20 (71.4)	26 (28.6)	1 (4.5)	<0.001 ^a	<0.001
Feed PO	129 (91.5)	27 (96.4)	85 (93.4)	17 (77.3)	0.052 ^a	0.022
PO onset (d)	2 (1-3)	3 (2- 5)*	2 (1-3)*	1 (1)*	<0.001 ^d	
Cardiopathy	8 (5.7)	2 (7.1)	2 (2.2)	4 (18.2)	0.012 ^b	0.153
Comorbidities	65 (46.1)	20 (71.4)	38 (41.8)	7 (31.8)	0.008 ^a	0.004
NEC onset (d)	8 (4 -12)	12 (8- 18)*	8 (5-11)*	2 (1-4)*	<0.001 ^d	
SBS	15 (10.6)	3 (10.7)	10 (11.0)	2 (9.1)	>0.999 ^b	0.868
Death	68 (48.2)	13 (46.4)	41 (45.1)	14 (63.6)	0.287 ^a	0.271
Date of death (d)	4 (1-22)	3 (1-15)	7 (2-25)	2 (1-12)	0.810 ^d	

P indicates statistical significance; M: male; F: female; W: White; nW: nonwhite; BW: birth weight (in grams); SGA: small for gestational age; min: minute; UA: umbilical artery; PO: by mouth; PO onset: age at onset of oral feeding (in days); NEC onset: age at onset of NEC (in days); SBS: short bowel syndrome.

Data expressed as mean± standard deviation, median (interquartile range), or absolute frequency (%).

Asterisks indicate statistically significant differences on Tukey's post-hoc test.

^a Chi-square test.

^b Fisher's exact test.

^c Analysis of variance (ANOVA).

^d Kruskal-Wallis test.

Regarding diet, 129 neonates (91.5%) were breastfed or given formula by the enteral route, with full-term infants feeding from the first day of life, preterm infants from the second day of life, and extremely preterm infants from the third day of life. This difference in onset of feeding was statistically significant ($P < 0.001$).

In our sample, age at onset of NEC was also significantly associated with gestational age. Extremely premature infants developed NEC at 12 days, versus 8 days in preterm infants and 2 days in full-term infants ($P < 0.001$).

The clinical presentation of NEC differed according to gestational age as well. The presence of increased gastric residuals was most common in extremely premature infants ($P = 0.007$), whereas apnea was most frequent among preterm babies ($P = 0.011$). Hematochezia was most common in full-term neonates, although the difference did not reach statistical significance ($P = 0.055$). Increased gastric residuals and abdominal distension appeared to become less frequent with advancing gestational age ($P_{\text{trend}} = 0.007$ and 0.023 respectively). Conversely, hematochezia and abdominal wall cellulitis (Table 2) seemingly increase in frequency with increasing gestational age ($P_{\text{trend}} = 0.016$ and 0.029 respectively).

Table 2 – Main presenting signs and symptoms in patients treated surgically for necrotizing enterocolitis, according to gestational age.

Variable	Total n = 141	Gestational age (weeks)			P	P _{trend}
		< 32 n = 28	32 a 36 n = 91	≥ 37 n = 22		
Increased GR	58 (41.1)	16 (57.1)	39 (42.9)	3 (13.6)	0.007 ^a	0.007
Distension	135 (95.7)	28 (100.0)	88 (96.7)	19 (86.4)	0.07 ^{lb}	0.023
Hematochesia	48 (34.0)	5 (17.4)	32 (35.2)	11 (50.0)	0.055 ^a	0.016
Letargy	123 (87.2)	25 (89.3)	80 (87.9)	18 (81.8)	0.753 ^b	0.455
Apnea	62 (44.3)	9 (33.3)	48 (52.7)	5 (22.7)	0.011 ^a	0.608
AW cellulitis	63 (44.7)	8 (28.6)	42 (46.2)	13 (59.1)	0.088 ^a	0.029
Ascistis	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	>0.999 ^b	0.901
Abdominal mass	21 (14.9)	2 (7.1)	16 (17.6)	3 (13.6)	0.449 ^b	0.452
Clinical deterioration	116 (82.3)	22 (78.6)	74 (81.3)	20 (90.9)	0.558 ^b	0.277
Crepitus	9 (6.4)	2 (7.1)	7 (7.7)	0 (0.0)	0.524 ^b	0.350
Poor perfusion	68 (48.2)	13 (46.4)	42 (46.2)	13 (59.1)	0.540 ^a	0.413

P indicates statistical significance; increased RG: gastric residuals > 20-30 ml; AW: abdominal wall. Data expressed as absolute frequency (%).

^a Chi-square test.

^b Fisher's exact test.

Stratification of abdominal radiograph findings by gestational age showed a significant difference ($P = 0.047$) with respect to the presence of abdominal distension, which was most common in preterm infants. There was also a trend toward increasing prevalence of pneumatosis intestinalis with increasing gestational age ($P_{\text{trend}} = 0.027$, Table 3), although the difference did not reach statistical significance ($P = 0.066$).

Table 3 – Abdominal radiography findings in patients treated surgically for necrotizing enterocolitis, according gestational age.

Variable	Total n = 141	Gestational age (weeks)			P	P _{trend}
		< 32 n = 28	32 a 36 n = 91	≥ 37 n = 22		
Distension	97 (68.8)	14 (50.0)	68 (74.7)	15 (68.2)	0.047 ^a	0.118
Ascitis	15 (10.6)	3 (10.7)	11 (12.1)	1 (4.5)	0.062 ^b	0.019
PNT	86 (61.0)	12 (42.9)	58 (63.7)	16 (72.7)	0.066 ^a	0.027
DPNT	21 (14.9)	1 (3.6)	14 (15.4)	6 (27.3)	0.125 ^b	0.102
PNP	76 (53.9)	20 (71.4)	45 (49.5)	11 (50.0)	0.125 ^b	0.102
PVG	17 (12.1)	4 (14.3)	13 (14.3)	0 (0.0)	0.148 ^b	0.155
Fixed loop	19 (13.5)	4 (14.3)	14 (15.4)	1 (4.5)	0.51	0.365

P indicates statistical significance; PNT: pneumatosis intestinalis; DPNT: diffuse pneumatosis; PNP: pneumoperitoneum; PVG: portal venous gas.

Data expressed as absolute frequency (%).

^a Chi-square test.

^b Fisher's exact test.

There were no significant gestational age-associated differences in indications for surgery ($P = 0.116$, Table 4). Pneumoperitoneum was the most common indication for surgery in our sample (53.9%), followed by clinical deterioration (43.2%) and diffuse pneumatosis (34.7%).

Table 4 – Main indications for operative therapy in patients treated surgically for necrotizing enterocolitis, according to gestational age.

Variable	Total n = 141	Gestational age (weeks)		
		< 32 n = 28	32 a 36 n = 91	≥ 37 n = 22
Pneumoperitoneum	76 (53.9)	20 (71.4)	45 (49.5)	11 (50.0)
Bacteria in aspirate	48 (34.0)	6 (21.4)	33 (36.2)	8 (36.3)
Clinical deterioration	61 (43.2)	8 (28.5)	42 (46.1)	11 (50.0)
AW cellulitis	13 (9.2)	2 (7.1)	11 (12.0)	0 (0.0)
Palpable mass	18 (12.7)	1 (3.5)	11 (12.0)	6 (27.2)
Fixed loop on RX	8 (5.6)	2 (7.1)	6 (6.5)	0 (0.0)
Diffuse pneumatosis	49 (34.7)	5 (17.8)	33 (36.2)	11 (50.0)
Ascites	15 (10.6)	4 (14.2)	13 (14.2)	1 (4.5)
Metabolic acidosis	19 (13.4)	2 (7.1)	14 (15.3)	3 (13.6)

AW: abdominal wall.

Data expressed as absolute frequency (%). Likelihood ratio test, P=0.116.

The presence of more than one finding may strengthen the indication for surgery.

Four extremely preterm infants (14.2%) underwent peritoneal drainage, all of whom later required laparotomy due to deteriorating clinical condition; of these, only two survived. Twenty-seven (96.4%) of the extremely preterm infants who underwent laparotomy required stomas; primary anastomosis was possible in only one case (3.5%). Of all infants in this gestational age, two (7.1%) exhibited pan-necrosis (involvement of the entire bowel).

In the preterm age range, five infants (5.4%) underwent peritoneal drainage; none survived. Two also required laparotomy due to clinical deterioration. Of those undergoing laparotomy, 81 (89%) required stomas and seven (7.6%) had primary anastomoses. Two patients in this group (2.1%) had pan-necrosis.

Twenty-one full-term neonates (95.4%) received stomas, with only one (4.5%) undergoing primary anastomosis. None received peritoneal drains or presented with pan-necrosis.

Regarding involved bowel segments (Table 5), the jejunum was affected in 17 (18.6%) preterm, eight (28.5%) extremely preterm, and one (4.5%) full-term neonate (*P*

= 0.064). The ileum was affected in 20 (71.4%) extremely preterm, 39 (42.8%) preterm, and two (9%) full-term infants ($P < 0.001$). Colonic involvement was most common in full-term neonates, occurring in 13 patients in this age range (59%), 21 (23.7%) preterm infants, and two (7.1%) extremely preterm infants ($P < 0.001$). In our sample, advancing gestational age was associated with less jejunal and ileal involvement ($P_{\text{trend}} = 0.032$ and < 0.001 respectively) and increasingly predominant colonic involvement ($P_{\text{trend}} < 0.001$).

Table 5 – Sites affected by necrotizing enterocolitis according gestational age.

Site	Total n = 141	Gestational age (weeks)			P	P_{trend}
		< 32 n = 28	32 a 36 n = 91	≥ 37 n = 22		
Jejunum	26 (18,4)	8 (28,5)	17 (18,6)	1 (4,5)	0,064	0,032
Ileum	61 (43,2)	20 (71,4)	39 (42,8)	2 (9)	<0,001	<0,001
Colon	35 (24,8)	1 (3,5)	21 (23,7)	13 (59)	<0,001	<0,001

P indicates statistical significance..

Data expressed as absolute frequency (%). Chi-square test.

Extent of disease was greater in premature and extremely premature infants as compared to term neonates (Figure 2). Although the Kruskal-Wallis test showed no statistically significant differences between the three gestational age groups in terms of median extent of bowel involvement ($P = 0.618$), Levene's test revealed between-group differences in spread of data, with bowel involvement being least extensive in full-term infants with NEC ($P = 0.02$).

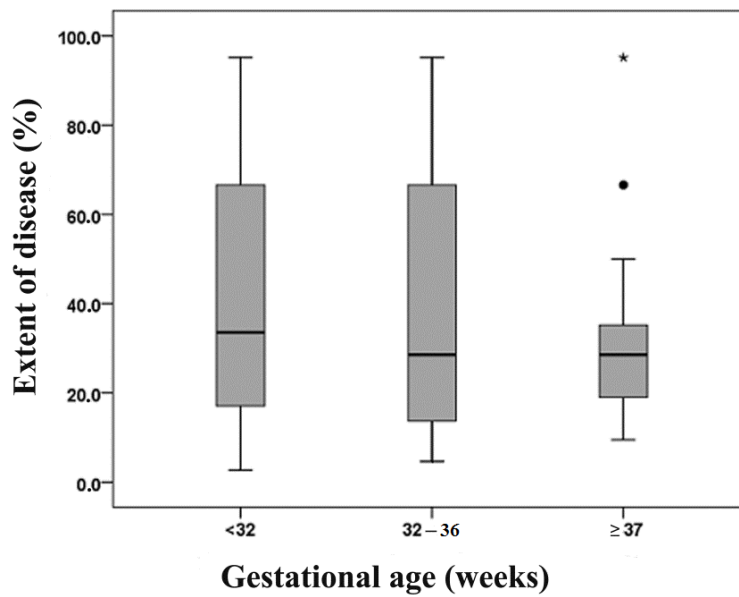


Figure 2. Extent of disease according to gestational age.

There were no between-group differences in complication rates ($P = 0.476$). Overall, complications occurred in 52 (57.1%) preterm, 12 (42.8%) extremely preterm, and 11 (50%) full-term infants.

The overall mortality rate in our sample was 48.2% ($n = 68$), with no statistically significant differences across different gestational age ranges ($P = 0.287$). NEC had a fatal outcome in 41 (45.1%) preterm infants, 14 (63.6%) full-term infants, and 13 (46.4%) extremely preterm infants (Table 1). The leading causes of death are shown in Table 6. There were no significant gestational age-related differences in cause of death ($P = 0.097$).

Table 6 – Mortality rates and causes in patients treated surgically for necrotizing enterocolitis, according to gestational age.

Variable	Total n = 141	Gestational age (weeks)		
		< 32 n = 28	32 a 36 n = 91	≥ 37 n = 22
Septic shock	31 (22.0)	7 (25.0)	19 (20.8)	5 (22.7)
MODS	16 (11.3)	4 (14.2)	10 (10.9)	2 (9.0)
Sepsis	7 (5.0)	0 (0.0)	5 (5.4)	2 (9.0)
Pan-necrosis	4 (2.8)	2 (7.1)	2 (2.1)	0 (0.0)
CHF	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
Other	7 (5.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	2 (9.0)

MODS: multiple organ dysfunction syndrome; CHF: congestive heart failure.
Data expressed as absolute frequency (%). Fisher's exact test, P=0.097.

DISCUSSION

The mean birth weight and gestational ages in this sample were consistent with those reported in the majority of the literature.²⁶⁻²⁹ The number of preterm infants was within the expected range (62% to 94%).^{30,31} The percentage of infants with NEC and intrauterine growth restriction, which has ranged between 10% and 43% in previous reports,³¹⁻³³ reached its upper bound in our case series. This may be due to the demographic profile of patients treated at hospital (a public, tertiary facility), with a substantial number of mothers between the ages of 21 and 29, of low socioeconomic status and with little formal education. All of these factors could explain the higher incidence of neonates with intrauterine growth restriction observed in our sample.³⁴

As reported by other authors, complications of prematurity (associated conditions and neonatal asphyxia) were most common among extremely preterm infants in sample, confirming that increasing gestational age is associated with a downward trend in prevalence of these complications.²²

Although the incidence of cardiopathies among full-term neonates with NEC was within the expected range for our sample (7.6% to 38% of term infants³⁵⁻³⁹), it was higher than observed in preterm and extremely preterm infants.

It has been well established in the literature that an inverse correlation exists between symptom onset, gestational age, and timing of introduction of oral feeding.⁴⁰⁻⁴³ Countless studies stress the importance of diet in the pathophysiology of NEC, as well as the role of bacteria in colonization of the gastrointestinal tract. As seen in study, preterm infants start feeding at a later age and also have a later onset of NEC—generally during the second week of life.^{22,44,45} We also found early onset of NEC symptoms in full-term infants (usually on the second day of life), as reported by Wiswell et al.⁴⁶

Sharma et al.²² recently published a prospective study of 202 patients with NEC (41% of whom required surgery), which showed that the clinical presentation of NEC differs between preterm and full-term infants, although survival rates were similar. This study stratified infants into five groups according to gestational age at birth: extremely premature (23 to 26 weeks), very premature (27 to 29 weeks), moderately premature (30 to 34 weeks), near-term (35 to 36 weeks), and term (37 to 42 weeks).²²

Comparison of findings to those reported by Sharma et al.²² is challenging, as our sample consisted exclusively of patients who required surgical treatment. Surgery enabled conclusive diagnosis of NEC, whether by gross visualization of affected bowel or by histological analysis of resected tissue. As for gestational age, we felt division of infants into three groups would be more appropriate, as it would reduce the spread of data and make statistical analysis easier.

Among patients, clinical presentation differed according to gestational age. As in Sharma et al.,²² extremely premature infants in sample presented with increased gastric residuals, abdominal distension, and pneumoperitoneum. These findings are due to the neuronal immaturity of the gastrointestinal tract in this age range, to decreased bowel motility and stasis, and to bacterial overgrowth.⁴⁷ Abdominal distension could also be

explained by incomplete digestion and absorption of certain nutrients. After birth, the intestinal tract of premature infants is not only better adapted to digestion of breast milk than of infant formula, but must also continue to grow and develop. This increases metabolic demand and renders the bowel even more vulnerable to insult, due to increased oxygen and nutrient requirements.⁴⁴

Hematochezia and pneumatosis intestinalis were most common among term neonates in sample. Early feeding, often with large volumes, increases bacterial and nutrient load in the bowel, leading to fermentation, formation of gas, and consequent pneumatosis on abdominal imaging.^{22,35}

Regarding indications for and types of surgery performed, this study failed to show any variation with gestational age. It should be noted that peritoneal drainage was only performed in premature or extremely premature infants, as this procedure is not indicated in full-term infants weighing ≥ 2500 g. In study, most patients who underwent peritoneal drainage later required laparotomy. The latest research has shown that the only benefit of peritoneal drainage is to provide improved ventilation (through abdominal decompression) until electrolyte and blood abnormalities can be addressed.^{48,49}

The type and incidence of surgical complications in our sample were consistent with those reported in the literature, and we found no statistical differences in complication rates across gestational age groups.^{26,49-51} Surgical wound-related complications are due to the decreased tissue resistance of neonates⁵², as are anastomotic dehiscence and stoma prolapse.⁵³ NEC is the leading cause of short bowel syndrome (SBS) arising in the neonatal period, outranking all other conditions.⁵⁴⁻⁵⁷ In study, SBS was not more common in premature and extremely premature infants, despite their greater extent of bowel involvement as compared with term neonates.

The most common sites of NEC involvement were the terminal ileum and colon, as described in the literature.^{7,50,58} Ileal involvement was more common in premature neonates, whereas the colon was more affected in term infants. The extent of disease was greater, and jejunal and ileal involvement more frequent, in preterm and extremely preterm infants. This confirms our previously reported finding⁵⁹ that jejunal involvement is associated with greater disease extent and higher mortality.⁵⁹ We also found that, with increasing gestational age, NEC is less likely to affect the small bowel and more likely to involve the colon. This may reflect immaturity of the mucosal barrier of the bowel in neonates, which improves with advancing gestational age.

The mortality rate observed in study was in line with that described elsewhere in the literature (20% to 60%),⁶⁰⁻⁶³ with no significant difference between gestational ages. Nevertheless, mortality among term neonates was exceptionally high (63.6%) as compared with that reported in the literature (0% to 20%).⁶⁴ This may have been due to the presence of pneumoperitoneum in only half of cases, which may have delayed diagnosis of bowel perforation and, consequently, delayed surgical treatment.

Despite the prospective nature of this study, the number of participants was a limitation. The small number of extremely premature and full-term infants made it impossible to obtain a more balanced sample, particularly for purposes of comparing infants in these gestational age ranges to preterm neonates.

CONCLUSIONS

In our sample, the clinical and radiographic manifestations of NEC varied with gestational age. However, we found no differences in surgical treatment, postoperative complications, or mortality across different gestational ages.

REFERENCES

1. Albanese GT, Rowe MI. Necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 1995;4:200–206.
2. Gupta SK, Burke G, Herson VC. Necrotizing enterocolitis: laboratory indicators of surgical disease. *J Pediatr Surg.* 1994;29:1472–1475.
3. Kleinhaus S, Weinberg G, Gregor MB. Necrotizing enterocolitis in infancy. *Surg Clin North Am.* 1992;72:261–276.
4. Kosloske AM, Musemeche CA, Balls WS Jr, Ablin DS, Bhattacharyya N. Necrotizing enterocolitis: value of radiographic findings to predict outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;151:771–774.
5. Kogutt MS. Necrotizing enterocolitis of infancy. *Radiology.* 1979;130:367–370.
6. Swanson VL, Landing BH. Pathology. In: Brown EG, Sweet AY, eds. *Neonatal necrotizing enterocolitis.* New York, NY: Grune & Stratton; 1980:129–141.
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–S13.
8. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr.* 1987;17:213–288.
9. Pierro A. The surgical management of necrotising enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2005;81:79–85.
10. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 1994;21:205–218.
11. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16:349–355.

12. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol.* 2003;8:449–459.
13. Engum SA, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 1998;10:123–130.
14. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2005;40:371–376.
15. Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Healey PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg.* 1994;29:987-991.
16. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2142–2161.
17. Choski NK, Guner YS, Hunter CJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. The role of nitric oxid in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2008;32:92–99.
18. Hackmam 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.
19. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: An update. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16:145–150.
20. de Oliveira ND, Miyoshi MH. Avanços em enterocolite necrosante. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81(1 Suppl):S16–S22.
21. Nair RR, Warner BB, Warner BW. Role of epidermal growth factor and other growth factors in the prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2008;32:107–113.

22. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2006;26:342–347.
23. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991;119:417–423.
24. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in newborn infant. *J Pediatr.* 1978;93:120–122.
25. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967;71:159–163.
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;30:994–998.
27. Kabeer A, Gunnlaugsson S, Coren C. Neonatal necrotizing enterocolitis. A 12-year review at a county hospital. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:866–871.
28. Winocur D, Garbagnati C, Ceriani JM. Factores perinatales de riesgo asociados a enterocolitis necrótica. *Rev Chil Pediatr.* 1996;67:65–70.
29. de Souza JC, da Motta UI, Ketzer CR. Prognostic factors of mortality in newborns with necrotizing enterocolitis submitted to exploratory laparotomy. *J Pediatr Surg.* 2001;36:482–486.
30. Cikrit D, Mastrandrea J, West KW, Schreiner RL, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis: factors affecting mortality in 101 surgical cases. *Surgery.* 1984;96:648–653.
31. Thomas C, Krishnan L. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Indian Pediatr.* 1997;34:47–51.

32. 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 Med Minas Gerais*. 1995;5:6–11.
33. Kliegman RM, Hack M, Jones P, Fanaroff AA. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth weight infants. Absence of identifiable risk factors. *J Pediatr*. 1982;100:440–444.
34. Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, et al. *Rotinas em obstetrícia*, 4th edition, Artmed, Porto Alegre, 2001, p 107.
35. Siahianidou T, Mandyla H, Anagnostakis D, Papandreou E. Twenty-six full-term (FT) neonates with necrotizing enterocolitis (NEC). *J Pediatr Surg*. 2004;39:791.
36. Polin RA, Pollack PF, Barlow B, et al. Necrotising enterocolitis in term infants. *J Pediatr*. 1976; 89:460–462.
37. Thilo EH, Lazarte RA, Hernandez JA. Necrotizing enterocolitis in the first 24 hours of life. *Pediatrics*. 1984;73:476–480.
38. Andrews DA, Sawin RS, Ledbetter DJ, Schaller RT, Hatch EI. Necrotizing enterocolitis in term neonates. *Am J Surg*. 1990;159:507–509.
39. Bolissety S, Lui K, Oei J, Wojtulewicz J. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Pediatr*. 2000;89:1226–1230.
40. Ostile DJ, Spilde TL, St Peter SD, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg*. 2003;38:1039–1042.
41. Alexander GR, Hulsey TC, Smergilio VL, Comfort M, Levkoff A. Factors influencing the relationship between a newborn assessment of gestational maturity and the gestational age interval. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1990;4:133–146.

42. Kliegman RM, Walsh MC. Pathophysiology and epidemiology of necrotizing enterocolitis. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, PA: Saunders; 1992, pp 1078–1084.
43. Stoll BJ, Kanto WP Jr, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW Jr. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case-control study. *J Pediatr*. 1980;96(3 Pt 1):447–451.
44. Sanderson IR. The physicochemical environment of the neonatal intestine. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:1028S–1034S.
45. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Mollit DL, Pieper P, Wludyka P. Surgical management of bowel perforation in very-low-birth-weight infants (< or =1,200g). *J Pediatr Surg*. 2004;39:190–194.
46. Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, Tuttle DJ. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. A case-control study. *Am J Dis Child*. 1988;142:532–535.
47. Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr*. 1989;115:646–651.
48. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, Kiely EM; Members of NET Trial Group, Pierro A. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg*. 2010;45:324–328.
49. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2008;248:44–50.
50. Höllwarth ME, Schober P, Pflieger A, Sauer H. Necrotizing enterocolitis. Results of surgery. *Pediatr Surg Int*. 1992;7:421–427.
51. Patel JC, Tepas III JJ, Huffman SD, Evans JS. Neonatal necrotizing enterocolitis: the long-term perspective. *Am Surgeon*. 1998;64:575–579.

52. Kurscheid T, Holschneider AM. Necrotizing enterocolitis (NEC) – mortality and long-term results. *Eur J Pediatr Surg.* 1993;3:139–14353.
53. Chwals WJ, Blakely ML, Cheng A, et al. Surgery-associated complications in necrotizing enterocolitis: A multiinstitutional study. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1722–1724.
54. Grosfeld JL, Rescorla FJ, West KW. Short bowel syndrome in infancy and childhood. Analysis of survival in 60 patients. *Am J Surg.* 1986;151:41–46.
55. Galea MH, Holliday H, Carachi R, Kapila L. Short-bowel syndrome: a collective review. *J Pediatr Surg.* 1992;27:592–596.
56. Georgeson KE, Breaux CW Jr. Outcome and intestinal adaptation in neonatal short-bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 1992;27:344–348.
57. Sigalet DL. Short bowel syndrome in infants and children: an overview. *Semin Pediatr Surg.* 2001;10:49–55.
58. Parigi GB, Bragheri R, Minniti S, Verga G. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: when? how? *Acta Paediatr Suppl.* 1994;396:58–61.
59. de Souza JC, Fraga JC. Is mortality rate influenced by the site of involvement in neonates undergoing laparotomy for necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Surg.* 2009;44:1534–1539.
60. Ricketts RR, Jerles ML. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. *World J Surg.* 1990;14:600–605.
61. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health.* 1997;87:2026–2031.

62. Chandler JC, Hebra A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg.* 2000;9:63–72.
63. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13:111–115.
64. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 1994;21:205–218.

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:
 Sepses 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 h: 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:

