



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

KARINE SANTOS KIMAK

**ENTEROCOLITE NECROSANTE EM RECÉM-NASCIDOS DE
MUITO BAIXO PESO:
A INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO ENTERAL**

**RECIFE
2013**

KARINE SANTOS KIMAK

**ENTEROCOLITE NECROSANTE EM RECÉM-NASCIDOS DE
MUITO BAIXO PESO:
A INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO ENTERAL**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, orientada pela Prof. Marília de Carvalho Lima, como requisito para a obtenção do grau de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Marília de Carvalho Lima

Co-orientadora: Dra. Taciana Duque de Almeida Braga

RECIFE

2013

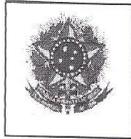
Catálogo na Publicação (CIP)
Bibliotecária: Gláucia Cândida - CRB4-1662

K49e Kimak, Karine Santos.
Enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso: a influência da nutrição enteral / Karine Santos Kimak. – Recife: O autor, 2013.
82 f. : il. ; 30 cm.

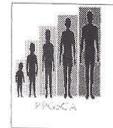
Orientador: Marília de Carvalho Lima.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, 2013.
Inclui bibliografia, apêndices e anexos.

1. Enterocolite Necrosante. 2. Prematuro. 3. Nutrição Enteral. I. Lima, Marília de Carvalho (Orientadora). II. Título.

618.92 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2013-036)



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE



Título:

**Enterecolite necrosante em recém-nascidos de muito
baixo peso: a influência da nutrição enteral.**

Nome:

Karine Santos Kimak

Dissertação aprovada em: **28 de fevereiro de 2013**

Membros da Banca Examinadora:

Profa. Dra. Taciana Duque de Almeida Braga

Profa. Dra. Margarida Maria de Castro Antunes

Profa. Dra. Kátia Galeão Brandt

**Recife
2013**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Silvio Romero Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Souza Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

COORDENADORA DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS

Profa. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM EDUCAÇÃO E SAÚDE**

COLEGIADO

Profa. Dra. Marília de Carvalho Lima (Coordenadora)

Profa. Dra. Maria Eugênia Farias Almeida Motta (Vice-Cordenadora)

Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz

Profa. Dra. Ana Bernarda Ludermir

Profa. Dra. Ana Cláudia Vasconcelos Martins de Souza Lima

Profa. Dra. Bianca Arruda Manchester de Queiroga

Profa. Dra. Claudia Marina Tavares de Arruda

Profa. Dra. Cleide Maria Pontes

Prof. Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho

Profa. Dra. Luciane Soares de Lima

Profa. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

Profa. Dra. Maria Gorete Lucena de Vasconcelos

Profa. Dra. Marília de Carvalho Lima

Prof. Dr. Paulo Sávio Angeiras de Góes

Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira

Profa. Rosemary de Jesus Machado Amorim

Profa. Dra. Sílvia Regina Jamelli

Profa. Dra. Sílvia Wanick Sarinho

Profa. Dra. Sônia Bechara Coutinho

Profa. Dra. Sophie Helena Eickmann

Roseane Lins Vasconcelos Gomes (Representante discente - Doutorado)

Plínio Luna de Albuquerque (Representante discente -Mestrado)

SECRETARIA

Paulo Sergio Oliveira do Nascimento

Juliane Gomes Brasileiro

Janaína Lima da Paz

Ao Gustavo, meu grande amor e
companheiro em todos os momentos.

Agradecimentos

A Deus, por permitir a realização de mais um sonho.

Aos meus pais, João e Elizabete, base de tudo que sou hoje, pelo amor e apoio incondicional.

Ao Gustavo, pelo amor, companheirismo, apoio e incentivo aos meus sonhos. Por sempre me ajudar a enxergar a luz no fim do túnel.

A minha orientadora, Marília de Carvalho Lima, que com sabedoria e paciência, me guiou pelo caminho da pesquisa científica, sempre me acalmando nos períodos de maior ansiedade.

A minha coorientadora Taciana por aceitar que eu desse continuidade na sua pesquisa e pela disponibilidade para orientação.

A todos os professores da pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pela participação na construção do conhecimento.

Aos colegas da 26ª turma do mestrado que deixaram esta caminhada mais alegre e divertida. Amizades construídas que levo comigo para sempre.

Aos funcionários da secretaria da pós-graduação, Paulo, Juliene e Janaína, pela competência com que realizam o trabalho.

Aos amigos de trabalho pelo incentivo.

A todos que direta e indiretamente participaram da construção desta dissertação.

“A Grande Conquista é o resultado de pequenas vitórias que passam despercebidas”.

Paulo Coelho

RESUMO

A enterocolite necrosante é uma importante causa de morbimortalidade neonatal em prematuros, principalmente nos recém-nascidos de muito baixo peso. Apesar de a enterocolite necrosante apresentar etiologia multifatorial, a dieta enteral tem sido implicada como um dos principais fatores associados e não há consenso sobre quando deve ser iniciada, como deve progredir, nem a sua relação com a ocorrência da doença. Assim, este estudo teve por objetivo avaliar se o padrão da nutrição enteral influencia a ocorrência da enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso. Trata-se de um estudo do tipo caso-controle realizado com uma amostra de 1028 recém-nascidos com peso de 750 a 1500g admitidos em uma unidade neonatal de alto risco, no período de janeiro de 2003 a maio de 2008. “Casos” foram as crianças nascidas de muito baixo peso que tiveram o diagnóstico de enterocolite até 30 dias de vida e “controles” os recém-nascidos que não desenvolveram a doença neste período. Foram excluídas as crianças que foram a óbito nas primeiras 24 horas de vida, com presença de malformações congênicas graves, síndromes genéticas e/ou infecções congênicas diagnosticadas ao nascimento. O desfecho foi a ocorrência de enterocolite confirmada pelo estágio ≥ 2 do critério de Bell modificado. As variáveis explicativas relacionadas ao padrão nutricional foram: a idade de início da dieta enteral, progressão da dieta, tipo de dieta, atingir dieta enteral plena no primeiro mês de vida e uso da nutrição parenteral. As co-variáveis maternas foram: realização de pré-natal, ocorrência de hipertensão e eclâmpsia, corioamnionite, uso de corticóide antenatal e tipo de parto; e as relacionadas ao recém-nascido: idade gestacional, sexo, peso ao nascer, estado nutricional, índice de Apgar, uso de antibióticos, catéter umbilical, indometacina, fentanil, droga vasoativa, oxigênio, ventilação mecânica, ranitidina e a persistência do canal arterial. Dos 1028 recém-nascidos, 55 (5,4%) evoluíram com enterocolite. As variáveis que influenciaram significativamente a ocorrência de enterocolite necrosante na análise univariada foram: uso do leite materno exclusivo por menos de sete dias (OR 5,09; $p=0,004$), não atingir a dieta enteral plena em até 30 dias de vida (OR 3,82; $p<0,001$), o uso da nutrição parenteral (OR 2,56; $p=0,007$), uso de antibiótico (OR 6,26; $p=0,007$) e a persistência do canal arterial (OR 1,91; $p=0,05$). Uso de leite materno por mais de 7 dias e de drogas vasoativas, atingir dieta enteral plena durante o primeiro mês e não usar nutrição parenteral se mostraram como fatores de proteção à doença e mantiveram significantes na análise de regressão logística multivariada. O uso do leite materno deve ser preconizado na nutrição enteral de recém-nascidos. Iniciar a dieta enteral precocemente e progredir mais rápido para atingir a dieta enteral plena antecipadamente podem ajudar a reduzir a ocorrência de enterocolite.

Descritores: Enterocolite necrosante; Prematuro; Recém-Nascido de muito baixo peso; Nutrição enteral.

ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis is a major cause of morbidity and mortality in preterm infants, especially in very low birth weight infants. Despite necrotizing enterocolitis has a multifactorial etiology, enteral nutrition has been pointed out as a major associated factor, however, there is no consensus on when it should start, how it should advance, neither its relationship with the occurrence of the disease. The study objective was to assess whether the pattern of enteral nutrition influences the occurrence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. This is a case-control study conducted with a sample of 1028 newborns, weighing from 750 to 1500g and admitted to a high risk neonatal unit from January 2003 to May 2008. "Cases" were the very low birth weight infants diagnosed with enterocolitis up to the first 30 days of life and "controls" the very low birth weight infants that did not develop the disease during this time period. We excluded infants who died in the first 24 hours of life, with major congenital malformations, genetic syndromes and/or congenital infections diagnosed at birth. The outcome was the occurrence of enterocolitis confirmed by the stage ≥ 2 as defined by Bell's modified criteria. The explanatory variables related to nutritional support were: age at initiation of enteral nutrition, enteral feeding progression, type of diet, to reach full enteral feeding during the first month and use of parenteral nutrition. The maternal covariates were: antenatal care attendance, occurrence of hypertension and eclampsia, chorioamnionitis, use of antenatal corticosteroids, type of delivery, and covariates related to the newborn: gestational age, sex, birth weight, nutritional status, Apgar scores, use of antibiotics, umbilical catheter, indomethacin, fentanyl, vasoactive drugs, oxygen, mechanical ventilation, ranitidine and patent ductus arteriosus. Of the 1028 newborn, 55 (5.4%) developed enterocolitis. Variables that significantly influenced the occurrence of necrotizing enterocolitis in the univariate analysis were: use of exclusive breastfeeding for less than seven days (OR 5.09; $p = 0.004$), do not reach full enteral nutrition within 30 days (OR 3.82; $p < 0.001$), use of parenteral nutrition (OR 2.56; $p = 0.007$), of antibiotics (OR 6.26; $p = 0.007$) and patent ductus arteriosus (OR 1.91; $p = 0.05$). Use of breast milk for more than 7 days and of vasoactive drugs, to reach full enteral feeding during the first month and do not use parenteral nutrition were shown as protective factors and remained significantly associated with the occurrence of the disease in the multivariate logistic regression analysis. The use of breast milk should be recommended in enteral nutrition for newborns. To start early enteral nutrition and progress faster to reach full enteral feeding early may help reduce the occurrence of enterocolitis.

Keywords: Necrotizing enterocolitis; Premature, Very low birth weight infant; Enteral nutrition

Lista de Tabelas

Artigo original

Tabela 1	Fatores associados à gestação, ao parto e ao recém-nascido de muito baixo peso, distribuídos quanto à ocorrência de enterocolite necrosante	55
Tabela 2	Fatores associados à nutrição em recém-nascidos de muito baixo peso, distribuídos quanto à ocorrência de enterocolite necrosante	56
Tabela 3	Fatores associados à assistência e morbidades do recém-nascido de muito baixo peso, distribuídos quanto à ocorrência de enterocolite necrosante	57
Tabela 4	Regressão logística dos fatores associados à enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequado para Idade Gestacional
ECN	Enterocolite Necrosante
FAP	Fator Ativador de Plaquetas
FNkB	Fator Nuclear Kappa Beta
FNT	Fator de Necrose Tumoral
GIG	Grande para Idade Gestacional
IC	Intervalo de Confiança
IMIP	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
LPS	Lipopolissacarídeos
NPT	Nutrição Parenteral
OR	Odds Ratio
PCA	Persistência do Canal Arterial
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
RN	Recém-nascido
RCIU	Restrição do Crescimento Intra Útero
RNMBP	Recém-nascido de Muito Baixo Peso
SINASC	Sistema de Nascidos Vivos
TLR	Receptores <i>toll like</i>
UTI	Unidades de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	Prevalência e letalidade	16
2.2	Fatores de risco para enterocolite	18
2.3	Tipo de leite: humano versus fórmula	19
2.4	Quando iniciar a dieta: precoce versus tardia	21
2.5	Dieta enteral mínima	23
2.6	Progressão da dieta: lenta versus rápida	24
2.7	Imaturidade intestinal	25
2.8	Ambiente microbiano	30
2.9	Considerações finais	32
3	MÉTODOS	34
3.1	Local de estudo	34
3.2	Desenho de estudo e amostra	34
3.3	Coleta de dados	35
3.4	Definição das variáveis de estudo	35
3.4.1	Variável de desfecho	35
3.4.2	Variáveis explicativas	36
3.4.3	Co-variáveis	37
3.5	Processamento e análise dos dados	38
3.6	Aspectos éticos	39
3.7	Problemas metodológicos	39
4	RESULTADOS	42
4.1	Artigo original: Influência da nutrição enteral no desenvolvimento de enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso: um estudo de caso controle	42
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
6	REFERÊNCIAS	63
7	APÊNDICE	73
	Apêndice A – Formulários de coleta de dados	73
8	ANEXOS	81
	Anexo A – Parecer do comitê de ética em pesquisa n° 543	81
	Anexo B – Parecer do comitê de ética em pesquisa n° 812	82

1 APRESENTAÇÃO

1 APRESENTAÇÃO

Enterocolite necrosante (ECN), caracterizada por isquemia intestinal, é a emergência gastrointestinal adquirida mais frequente em recém-nascidos (PATOLE et al, 2005; LIN et al, 2006; MIYAIKI et al, 2007, KUMAR et al, 2008).

Apesar do grande avanço nos cuidados obstétricos e neonatais, a incidência e o prognóstico de ECN não se modificaram, principalmente porque a maior taxa de sobrevivência de prematuros extremos os expõe ao risco da doença (PATOLE et al, 2005; LIN et al, 2006; MIYAKI et al, 2007; HENRY et al, 2008). Estima-se que a doença acometa 0,1 a 0,7% dos nascidos vivos, podendo chegar até aproximadamente 5% se considerarmos os recém-nascidos (RN) internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal, e apresenta letalidade de 10 a 30%, dependendo do grau de prematuridade e da gravidade da doença (VIEIRA et al, 2003; OLIVEIRA et al, 2005; LIN et al, 2006; MIYAKI et al, 2007; CHAUHAN et al, 2008; FITZGIBBONS et al, 2009).

Embora a etiologia exata da enterocolite ainda não esteja totalmente esclarecida, as observações epidemiológicas sugerem que a causa seja multifatorial, sendo a prematuridade, colonização bacteriana intestinal e o uso de dieta enteral os principais fatores associados (KUMAR et al, 2008; NEU et al, 2011). Há consenso na literatura quanto à associação entre idade gestacional e ocorrência de enterocolite, ou seja, quanto mais prematuro e menor o peso de nascimento, maior o risco (BEEBY et al, 1992; FITZGIBBONS et al, 2009).

O tipo de colonização bacteriana intestinal é um importante fator associado à ocorrência de enterocolite em prematuros, uma vez que em modelos experimentais, a enterocolite não ocorre em animais que não possuem bactérias intestinais (PETROSYAN, et al, 2009; NEU et al, 2011; SIGGERS et al, 2011).

Estudos demonstram que o uso da dieta enteral tem forte associação com enterocolite, pois aproximadamente 90% dos recém-nascidos desenvolvem a doença após terem sido alimentados (PATOLE et al, 2005; LIN et al, 2006; CHAUHAN et al, 2008), e tem sido observado que diferenças nos protocolos de dieta enteral mostram variação na incidência de enterocolite entre as unidades (CHAUHAN et al, 2008).

O incentivo ao uso de leite materno na alimentação do prematuro, tendo em vista seu papel protetor na prevenção e na gravidade da enterocolite, tem sido preconizado em vários estudos (LUCAS et al, 1990; LIN et al, 2006; SULLIVAN et al, 2010; QUIGLEY et al,

2012). No entanto, quando deve ser iniciado e como progredir a dieta e a sua relação com a ocorrência de enterocolite, ainda permanece incerto na literatura.

Devido aos altos níveis de morbidade e letalidade e por ser uma doença de progressão rápida e não haver avanços relacionados ao tratamento, a melhor forma de diminuir esses níveis e que teria maior impacto é a prevenção. A dieta enteral é considerada, ao lado da prematuridade, um fator de risco modificável para enterocolite. Identificar os fatores de risco associados entre dieta enteral e o desenvolvimento de enterocolite, para que possam ser tomadas medidas preventivas, pode ajudar a diminuir sua incidência e conseqüentemente a letalidade.

O presente estudo está inserido na linha de pesquisa de estudos da morbimortalidade da criança, do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco e foi estruturada em quatro capítulos. O primeiro refere-se à revisão de literatura sobre a prevalência, letalidade e fatores de risco associados à enterocolite. O segundo é o capítulo de métodos que descreve a metodologia aplicada na pesquisa de forma a responder o objetivo da mesma. O terceiro capítulo trata da apresentação dos resultados da pesquisa sob a forma de um artigo original intitulado “Influência da nutrição enteral no desenvolvimento de enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso: um estudo de caso-controle”, cujo objetivo foi avaliar se o padrão da nutrição enteral influencia a ocorrência da enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso. Esse objetivo visou responder o seguinte questionamento: a introdução precoce e a progressão rápida da dieta enteral em recém-nascidos de muito baixo peso estão associadas a uma maior ocorrência de enterocolite necrosante?

No último capítulo constam as considerações finais, com breves comentários quanto aos principais achados da pesquisa. A formatação das referências seguiu o padrão da ABNT.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

Enterocolite necrosante é uma doença inflamatória intestinal, descrita pela primeira vez há mais de um século por Charles Billard, no entanto, sua fisiopatologia ainda persiste um enigma (LIN et al, 2006; OBLADEN, 2009). Tem apresentação clínica variada, com início súbito de distensão abdominal, hematoquezia, eritema em parede abdominal e sinais de intolerância alimentar como aumento do volume de resíduo gástrico e mudanças em sua característica que se torna bilioso ou sanguinolento. Com a progressão do quadro, pode evoluir para choque séptico, coagulação intravascular disseminada, peritonite e perfuração intestinal, com envolvimento de todo o trato gastrointestinal, ocorrendo hemorragias multifocais, ulceração e necrose (HUNTER et al, 2008; NEU et al, 2011).

Nesta revisão abordaremos a prevalência, letalidade e fatores de risco associados à enterocolite dando ênfase ao papel da nutrição enteral no desenvolvimento da doença.

2.1 Prevalência e letalidade

A enterocolite necrosante acomete principalmente recém-nascidos prematuros, sendo menos de 10% dos casos atribuídos ao recém-nascido a termo, mas quando ocorre neste grupo, pode evoluir com elevada morbidade e letalidade se não for reconhecido e tratado precocemente (SANKARAN et al, 2004; HENRY et al, 2008).

O início do quadro clínico, nos recém-nascidos a termo, ocorre mais precocemente quando comparados a prematuros e geralmente está associado a fatores predisponentes como restrição do crescimento intrauterino, asfixia perinatal, doença cardíaca congênita, anomalias intestinais, policitemia, hipoglicemia, sepse, hemotransfusão, uso de drogas ilícitas pela mãe e diabetes gestacional (BOLISSETTY et al, 2000; MAAYAN-METZGER et al, 2004; LIN et al, 2006; OBLADEN, 2009; NEU et al, 2011).

A ocorrência de enterocolite vem se elevando, nas últimas décadas, como consequência do aumento da sobrevivência dos recém-nascidos prematuros extremos secundário aos avanços nos cuidados intensivos neonatais, principalmente após o uso de surfactante pulmonar. Aproximadamente 7% dos neonatos que nascem no Brasil são prematuros e 1,3% dos nascidos vivos apresentam peso de nascimento inferior a 1500g (BRASIL, 2011). Em

média, um terço dos recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) que sobrevivem apresentam alguma complicação relacionada à prematuridade (KUMAR et al, 2008). Com essa maior sobrevivência, a enterocolite se tornou a emergência gastrointestinal adquirida mais comum em recém-nascidos prematuros, principalmente naqueles nascidos de muito baixo peso, em todo o mundo (PATOLE et al, 2005; RIGO et al, 2006; SCHMOLZER et al, 2006; OBLADEN, 2009; BALLOT et al, 2010).

A prevalência de enterocolite é de em 1 a 5% de todas as admissões nas unidades de terapia intensiva neonatal em centros isolados (LIN et al, 2006; HUNTER et al, 2008; KUMAR et al, 2008). Estudos de base populacional e multicêntricos, que avaliaram somente recém-nascidos de muito baixo peso, mostraram uma frequência de 2,6% podendo chegar a 13,3%, com alta taxa de letalidade, variando de 10 a 30% (GUTHRIE et al, 2003; SANKARAN et al, 2004; LIN et al, 2006; REYNOLDS et al, 2007; CHAUHAN et al, 2008; HENRY et al, 2008). No estudo realizado pelo National Institute of Child Health and Human Development, com uma amostra de 11072 neonatos, observou-se taxas de enterocolite inversamente proporcionais ao peso de nascimento, com a doença afetando 11,5% das crianças pesando de 401 a 750g, 9,1% das crianças no grupo de 751 a 1000g, 6,0% de 1001 a 1250g e 3,9% de 1251 a 1500g (GUILLET et al, 2006). Outros estudos também confirmaram que a ocorrência de enterocolite e a letalidade são inversamente proporcionais ao peso de nascimento e idade gestacional (FITZGIBBONS et al, 2009).

Estudos brasileiros em centros isolados apresentam uma baixa prevalência de enterocolite em unidades neonatais, que varia de 0,73% a 2,3% dos nascidos vivos, porém esses resultados não podem ser generalizados, pois os estudos foram realizados com amostra pequena não representativa da população estudada (VIEIRA et al, 2003; MIYAKI et al, 2007).

Um pico da incidência ocorre aproximadamente após 3 semanas do nascimento em recém-nascidos com idade gestacional menor que 32 semanas, após 2 semanas nos nascidos com idade gestacional entre 32 a 36 semanas e menos que 1 semana em RN com idade gestacional maior que 36 semanas (HUNTER et al, 2008; YEE et al, 2012). Após o início do quadro, cerca de 70% dos pacientes tem evolução rápida para óbito, caracterizando uma doença rapidamente progressiva (CLARK et al, 2012).

Além de alta letalidade, a enterocolite também está associada à alta morbidade em longo prazo podendo levar a complicações relacionadas à obstrução intestinal, síndrome do intestino curto com dificuldade para absorver os nutrientes necessários para o crescimento, falência hepática por necessidade de nutrição parenteral prolongada, desnutrição e atraso do

neurodesenvolvimento (LIN et al, 2006; CHAUHAN et al, 2008; HENRY et al, 2008; HUNTER et al, 2008; NEU et al, 2011).

2.2 Fatores de risco para a enterocolite

Múltiplos estudos têm tentado identificar os fatores de risco clínicos e epidemiológicos para o desenvolvimento da enterocolite, mas não há até o momento nenhum fator de risco isolado, acredita-se que a doença tenha uma origem multifatorial com vários fatores de risco agindo em combinação sendo a prematuridade, o tipo de colonização bacteriana intestinal e o uso de dieta enteral os principais fatores associados (LIN et al, 2006; REYNOLDS et al, 2007; OBLADEN, 2009; NEU et al, 2011).

A prematuridade e o baixo peso ao nascer são os fatores de risco mais consistentemente relatados (MAAYAN-METZGER et al, 2004; GUILLET et al, 2006; LIN et al, 2006). Provavelmente estão associados à imaturidade intestinal com consequente motilidade, digestão, absorção, função de barreira, regulação circulatória intestinal e defesa imune imaturos predispondo a alto risco de lesão intestinal (LIN et al, 2006; NEU et al, 2011).

O tipo de colonização bacteriana intestinal é um importante fator associado à ocorrência de enterocolite em prematuros, uma vez que em modelos experimentais, a enterocolite não ocorre em animais que não possuem bactérias intestinais (PETROSYAN, et al, 2009; NEU et al, 2011; SIGGERS et al, 2011).

Um fator de risco que merece destaque é a nutrição enteral, pois aproximadamente 90% das crianças desenvolvem enterocolite após terem sido alimentadas (BERSETH et al, 2003; PATOLE et al, 2005; LIN et al, 2006; HUNTER et al, 2008; KUMAR et al, 2008; GAGLIARDI et al, 2008). Com a maior sobrevida de recém-nascidos de muito baixo peso, estes neonatos requerem um suporte nutricional especializado, devido às rápidas taxas de crescimento e aumento do gasto energético (SALHOTRA et al, 2004; KRISHNAMURTHY et al, 2010).

O manejo nutricional em recém-nascidos de baixo peso tem gerado controvérsias sobre uma variedade de aspectos como quando e em qual volume a dieta deve ser iniciada e quão rápida a alimentação enteral deve avançar (RAMJI, 2002; CHAUHAN et al, 2008; PARISH et al, 2008). As práticas alimentares correntes em RNMBP variam nos diferentes

centros e uma diminuição significativa da ocorrência de enterocolite, chegando até ser eliminada, tem sido relatado com o uso de protocolos de dieta padronizados mostrando que a prática de nutrição enteral é um fator de risco modificável para o desenvolvimento de enterocolite em RNMBP (PATOLE et al, 2005; REYNOLDS et al, 2007; CHAUHAN et al, 2008).

2.3 Tipo de leite: humano versus fórmula

Os benefícios do leite humano para todas as crianças, incluindo aquelas nascidas prematuras, têm sido reconhecidos, propiciando uma maior tolerância à dieta, alcançando a dieta enteral plena mais rápida, diminuindo o tempo de nutrição parenteral e seus efeitos colaterais e reduzindo a incidência de um grande número de doenças infecciosas (KUZMA-O'REILLY et al, 2003; GARTNER et al, 2005; MORALES et al, 2007; PARISH et al, 2008; SULLIVAN et al, 2010; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012).

Porém, nem todas as mães têm condições de ofertar quantidades suficientes de leite para suprir as necessidades que os prematuros precisam durante o período de internação. Um estudo demonstrou que somente 27% das mães conseguem manter a lactação para prover a quantidade necessária de leite para os seus filhos prematuros extremos (SCHANLER et al, 2005). Se o leite materno não está disponível, o leite humano pasteurizado é a segunda opção por suas propriedades protetoras para o RN (SCHANLER et al, 2005; HEIMAN et al, 2006; SCHANLER, 2007; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012).

A adequação da quantidade ingerida de nutrientes é comprometida pela variabilidade da composição nutricional, tanto inerente ao leite quanto imposta pelas circunstâncias de coleta, armazenamento e processamento. Uma grande variação no conteúdo de proteína e calorias é observada no leite humano trazido pela mãe e o leite humano pasteurizado do banco geralmente é obtido por mães que tiveram RN a termo e estão com lactação tardia tendo assim menor conteúdo proteico (SCHANLER et al, 2005; HEIMAN et al, 2006; SCHANLER, 2007; AKINBI et al, 2010). Ainda não há estudos controlados randomizados que compare o papel protetor do leite do banco doado por mãe de prematuros versus mãe de RN a termo na promoção do crescimento e desenvolvimento em RNMBP (DEMPSEY et al, 2012).

O requerimento nutricional dos prematuros ou RNMBP, que nasceram com pouca reserva de nutrientes e estão sujeitos a estresse metabólico adicional, recebem uma oferta

restrita e não podem se alimentar por livre demanda, pode não estar adequado com dieta enteral constituída por leite humano proveniente do banco de leite. Na tentativa de suprir essas necessidades, são usados suplementos de nutrientes, também chamados de fortificantes, que estão associados com ganho de peso e crescimento linear adequado, porém não há evidências ou estas são insuficientes para afirmar que não há efeitos deletérios em curto prazo (SCHANLER, 2007; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012; KUSCHEL et al, 2012).

Na ausência do leite humano, são usadas fórmulas lácteas para prematuros. As fórmulas aumentam a oferta de nutrientes e as taxas de crescimento em curto prazo, mas faltam os anticorpos e as outras substâncias presentes no leite humano que protegem e desenvolvem o intestino imaturo (QUIGLEY et al, 2012; HENDERSON et al, 2012).

O uso de fórmula láctea está associado com alta incidência de intolerância alimentar e ocorrência de enterocolite (LIN et al, 2006; SCMOLZER et al, 2006; REYNOLDS et al, 2007; OBLADEN, 2009; HENDERSON et al, 2012; QUIGLEY et al, 2012). Lucas e Cole relataram uma redução de 3 a 10 vezes no risco de desenvolver enterocolite em neonatos alimentados com leite humano quando comparado com neonatos que receberam fórmulas lácteas (LUCAS et al, 1990). Mais recentemente, um estudo observou 77% de redução dos casos de enterocolite em RN alimentados exclusivamente com leite humano quando comparados com RN que receberam leite humano mais fórmula (SULLIVAN et al, 2010).

Um dos potenciais mecanismos no qual a alimentação com leite humano reduz o risco de enterocolite é a oferta, para a mucosa intestinal imatura, de vários componentes que ativam o desenvolvimento do sistema imune, prevenindo enterocolite e infecção invasiva (LUCAS et al, 1990; SILVA et al, 2004; SCMOLZER et al, 2006; CHAUHAN et al, 2008; VERHASSELT, 2010; SIGGERS et al, 2011).

Os fatores de crescimento presentes no leite materno como o fator de crescimento epidérmico (EGF), eritropoetina, o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), fator de crescimento do hepatócito e o fator dos fibroblastos, atuam em combinação, induzindo o crescimento e maturação intestinal. O fator de crescimento epidérmico e o fator transformador beta (TGF- β) também tem um papel na manutenção da integridade da barreira intestinal (VERHASSELT, 2010; SIGGERS et al, 2011).

Igualmente importantes são as propriedades imunoprotetoras e imunoestimuladoras do leite humano no desenvolvimento do intestino prematuro. As imunoglobulinas, principalmente a IgA, os linfócitos, neutrófilos e macrófagos fagocíticos estão presentes no

leite e previnem a adesão e invasão de patógenos por neutralizar os antígenos bacterianos (LE HUEROU-LURON et al, 2010; SIGGERS et al, 2011).

Fatores não específicos como lactoferrina, lisozima, oligossacarídeos, glicoconjugados e mucina também estão presentes no leite humano e tem um efeito geralmente inibitório, protegendo contra a adesão, supercrescimento e translocação bacteriana (LE HUEROU-LURON et al, 2010; SHERMAN, 2010; SIGGERS et al, 2011). Citocinas anti-inflamatórias, especialmente a IL-10, em modelos experimentais de enterocolite, tem sido mostrado ter um papel protetor no epitélio intestinal (EMAMI et al, 2009; VERHASSELT, 2010).

Os efeitos do aleitamento materno na composição da microbiota intestinal são atribuídos à presença dos componentes do leite materno que afetam o crescimento bacteriano e estão menos abundantes ou ausentes na fórmula. Os oligossacarídeos presentes no leite materno favorecem o crescimento de bifidobactérias, por outro lado, o uso de fórmulas promove o crescimento de uma microbiota mais diversificada, predominando bactérias patogênicas gram-negativas, como espécies de Enterobacteriaceae, Bacteroides e Clostridium (EMAMI et al, 2009; VERHASSELT, 2010; CILIEBORG et al, 2012).

A exposição a todos esses componentes do leite materno irá moldar a microbiota do neonato e levar a uma maturação do sistema imune, prevenindo a ocorrência de doenças. (VERHASSELT, 2010)

2.4 Quando iniciar a dieta: precoce versus tardia

Por causa da preocupação em precipitar a ocorrência de enterocolite com o uso da nutrição enteral, os recém-nascidos prematuros, comumente, não eram alimentados nos primeiros dias de vida, levando a uma difusão da nutrição parenteral para prover as necessidades nutricionais nessas situações e, sobretudo, evitar o catabolismo (AGARWAL et al, 2001; BERSETH et al, 2003; KUZMA-O'REILLY et al, 2003; SALHOTRA et al, 2004).

A conduta tradicional de manter nutrição parenteral exclusiva em RNMBP tem sido recentemente questionada, pois não há evidências de que esta conduta previne o desenvolvimento de enterocolite. Atrasar o início da dieta enteral, mantendo a nutrição parenteral exclusiva, tem mostrado um impacto negativo na estrutura e função do trato gastrointestinal do neonato com redução significativa na espessura da mucosa intestinal e até mesmo atrofia da mucosa do trato gastrointestinal, que por sua vez pode interferir com a

função de barreira e permitir a translocação bacteriana (RAMJI, 2002; SALHOTRA et al, 2004; REYNOLDS et al, 2007; SIGGERS et al, 2011).

Há evidências de que o início precoce da dieta enteral estimula e prepara o intestino para absorver os nutrientes com melhor tolerância aos avanços da dieta, assim como favorece o efeito trófico indireto secundário à liberação de hormônios intestinais. Também, está associado a uma redução no risco de sepse tardia em neonatos com peso menor que 1000g (ROJAHN et al, 2001; KUZMA-O'REILLY et al, 2003; RONNESTAD et al, 2005; KING, 2010; SIGGERS et al, 2011).

Uma revisão sistemática avaliando 600 RN que tiveram dieta enteral iniciada precocemente (primeiros quatro dias de vida) versus início tardio mostrou que o atraso em iniciar a dieta resultou em demora em atingir a dieta enteral plena. No entanto, os dados disponíveis nesses estudos não evidenciam associação entre tempo de introdução da dieta e o risco de enterocolite ou letalidade, porém esses resultados são inconclusivos evidenciados pelos amplos intervalos de confiança para a estimativa desse efeito sugerindo pequeno tamanho amostral (MORGAN et al, 2012a).

Pacientes com antecedente de restrição do crescimento intra-uterino (RCIU), nessa revisão sistemática, que tiveram o início tardio da dieta, alcançaram alimentação enteral plena aproximadamente três dias mais tarde do que os pacientes que tiveram introdução precoce. Esses dados são relevantes para a prática atual, pois os dois maiores estudos incluídos, com amostras de 488 RN de alto risco para desenvolver enterocolite devido a RCIU, foram conduzidos nos últimos cinco anos com neonatos que receberam cuidados perinatais modernos, incluindo exposição à corticóide antenatal e surfactante exógeno. O manejo terapêutico adequado dessas crianças aumenta a aplicabilidade desse achado já que as estratégias existentes de dieta enteral para esses RN têm gerado dúvidas e há diferenças nas rotinas de prática alimentar entre os serviços neonatais (KARAGIANNI et al, 2010; LEAF et al, 2010; MORGAN et al, 2012a).

Atualmente, é aceitável iniciar a dieta, no primeiro dia de vida, em prematuros estáveis com baixo risco de apresentar complicações. Mas em neonatos de alto risco, como prematuros extremos, aqueles com RCIU e em uso de inotrópicos, existe uma tendência a antecipar o início da dieta enteral, porém na prática a maioria dos serviços mantém uma abordagem mais cautelosa (KING, 2010).

2.5 Dieta enteral mínima

Jejum, durante o período neonatal precoce, tem desvantagens potenciais para os RNMBP, pois a secreção dos hormônios gastrointestinais e a motilidade intestinal são estimulados pela dieta enteral. Atrasar a alimentação enteral pode diminuir a adaptação funcional do trato gastrointestinal imaturo e a consequente dismotilidade intestinal pode exacerbar a intolerância alimentar levando ao atraso em estabelecer a dieta enteral plena. O jejum também causa hiperbilirrubinemia por aumento da circulação enterohepática de bilirrubina e atraso na maturação das enzimas hepáticas. Prolongar a duração da nutrição parenteral está associado com complicações infecciosas e metabólicas que tem efeitos adversos na sobrevida, maior tempo de internação, menor crescimento e atraso no desenvolvimento do neonato (AGARWAL et al, 2001; SCMOLZER et al, 2006; BOMBELL et al, 2012).

A dieta enteral mínima, também chamada de dieta trófica, foi desenvolvida como uma alternativa para o completo jejum nos RNMBP durante o período neonatal precoce. É convencionalmente definida como pequenos volumes de 12 a 24 ml/Kg/dia iniciado nos primeiros dias, mantendo volume constante durante a primeira semana de vida. Pode promover maturação intestinal, aumentar a tolerância alimentar e diminuir o tempo para alcançar dieta enteral plena quando comparada ao jejum, independente do uso da nutrição parenteral (BERSETH, 1992; AGARWAL et al, 2001; SCMOLZER et al, 2006; LEAF, 2007; REYNOLDS et al, 2007; TERRIN et al, 2009; CURTIS et al, 2012).

Uma revisão sistemática, para determinar o efeito da dieta trófica versus jejum na tolerância alimentar e incidência de enterocolite em neonatos de alto risco, comparou 754 RNMBP que receberam dieta trófica precoce introduzida antes de 96 horas de vida e continuadas até pelo menos uma semana após o nascimento, com o grupo controle que permaneceu em jejum. Não houve evidências que dieta trófica precoce, comparada com jejum, confere algum benefício clínico substancial para RNMBP ou reduz o risco de enterocolite. A meta-análise destes dados não revelou efeitos estatisticamente significantes, mas há evidência de heterogeneidade entre os estudos, relacionados aos métodos utilizados, que limita a validade dos achados (BOMBELL et al, 2012).

Outro estudo comparou 102 pacientes com intolerância alimentar e em uso de nutrição parenteral e jejum com neonatos com nutrição parenteral e dieta enteral mínima iniciada no primeiro dia de vida. O grupo que iniciou dieta enteral mínima teve menor duração do acesso

vascular, alcançou dieta enteral plena mais precocemente e apresentou menor tempo para atingir o peso de nascimento com incidência de enterocolite similar entre os grupos. Este resultado sugere que a dieta enteral mínima pode ser uma estratégia eficaz em RNMBP que apresentam intolerância alimentar, reduzindo o tempo para atingir a dieta enteral plena e a incidência de sepse, sem aumentar o risco de enterocolite (TERRIN et al, 2009).

A Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral recomenda que a nutrição enteral mínima deva ser iniciada nos primeiros dois dias de vida e avançada em 30 ml/Kg/dia em neonatos com peso ≥ 1000 g (FALLON et al, 2012).

2.6 Progressão da dieta: lenta versus rápida

Uma vez iniciada a dieta, um plano consistente de avanço desta é importante para atingir o seu completo benefício. A prática de progredir a dieta lentamente, por medo da ocorrência de enterocolite, tem implicações nos custos hospitalares e está associada a uma maior frequência de infecção e riscos metabólicos devido ao uso prolongado de nutrição parenteral, que podem ter consequências adversas para sobrevida, crescimento e desenvolvimento. Alcançar dieta enteral plena mais precocemente, que consiste na oferta de nutrição enteral de 80% dos nutrientes necessários ou 150 ml/Kg/dia e 120 Kcal/kg/dia, pode reduzir esses riscos (KUZMA-O'REILLY et al, 2003; CAPLE et al, 2004; KRISHNAMURTHY et al, 2010; NEU et al, 2011).

Um estudo comparando a administração de uma dieta enteral mínima com o avanço progressivo da dieta enteral em 20 ml/Kg/dia mostrou que os neonatos que avançaram a dieta rapidamente, estabeleceram dieta enteral plena mais precocemente e tiveram menor tempo de internação hospitalar, porém a intervenção foi interrompida após o comitê de segurança encontrar um aumento de risco de enterocolite (10%) no grupo de neonatos com progressão da dieta quando comparados com o grupo da dieta enteral mínima (1,4%). Como em outros estudos sobre nutrição enteral em RNMBP, os profissionais que davam assistência a essas crianças não estavam cegos em relação à intervenção podendo ocasionar em viés de informação resultando em uma superestimativa da incidência de enterocolite nos neonatos para os quais a dieta foi avançada. Menos de um terço dos neonatos receberam leite materno e a dieta enteral não foi introduzida em média até 10 dias de vida, uma prática que não é mais

comum na maioria dos centros neonatais (BERSETH et al, 2003; CHAUHAN et al, 2008; PARISH et al, 2008).

Uma revisão sistemática recente com neonatos nascidos de muito baixo peso ou prematuros menores de 32 semanas não mostrou evidências de que o avanço lento da dieta de 15 a 20 ml/Kg/dia reduz o risco de enterocolite quando comparado ao avanço rápido de 30 a 35 ml/kg/dia, porém foram incluídos poucos recém-nascidos de alto risco e a maioria recebeu fórmula. Neonatos que tiveram avanço lento do volume da dieta atingiram mais tardiamente tanto o peso de nascimento, entre 2 a 6 dias, como a dieta enteral plena, entre 2 a 5 dias, que neonatos que tiveram a taxa de avanço mais rápida. Apesar da redução no tempo para atingir a dieta enteral plena e o peso de nascimento, com o avanço mais rápido, o tempo de internação não diferiu entre os grupos (RAYYS et al, 1999; CAPLE et al, 2004; SALHOTRA et al, 2004; KRISHNAMURTHY et al, 2010; MORGAN et al, 2012b, LEAF et al, 2012).

Outros fatores de risco podem contribuir para o desenvolvimento da enterocolite, mas as interações entre esses fatores e o grau de influência na etiologia da doença permanecem desconhecidos. Destaca-se principalmente o papel da imaturidade intestinal e a colonização bacteriana na fisiopatologia da enterocolite (LIN et al, 2006; REYNOLDS et al, 2007; KUMAR et al, 2008; OBLADEN, 2009; NEU et al, 2011).

2.7 Imaturidade intestinal

Uma vez que a prematuridade é um dos principais fatores de risco associado à enterocolite, a imaturidade do trato intestinal tem sido implicada no desenvolvimento da doença, a qual pode ser representada, por imaturidade na digestão, motilidade gastrointestinal, regulação da circulação, função de barreira e defesa imune. A imaturidade dessas funções predispõe o prematuro à lesão intestinal e a uma resposta inapropriada à injúria (NEU, 2005; LIN et al, 2008; SIGGERS et al, 2011).

Uma das primeiras linhas de defesa contra a ingestão de patógenos e toxinas é a digestão luminal. Fatores luminais imaturos incluem uma baixa produção de íon hidrogênio no estômago, deixando o pH mais alcalino, e baixa atividade da enzima proteolítica pancreática. Digestão intestinal imatura pode predispor a entrada e permitir a colonização por patógenos no trato gastrointestinal distal (NEU, 2005). Estudos mais recentes têm mostrado que o uso de bloqueador do receptor histamina 2 em neonatos com refluxo gastroesofágico

presumido ou comprovado, ou em pacientes que receberam esteróides, está associado ao aumento da incidência de enterocolite. Apesar da administração de bloqueadores H2 ter como principal função a proteção da mucosa contra a excessiva produção ácida, em RN prematuros, pode também contra-atacar uma defesa natural contra o supercrescimento bacteriano (GUILLET et al, 2006; TERRIN et al, 2012).

A motilidade do intestino em prematuros é considerada menos organizada do que em recém-nascidos a termo. Essa alteração resulta de uma imaturidade intrínseca do sistema nervoso entérico, que atrasa o trânsito intestinal, causando subsequentemente o supercrescimento bacteriano e distensão por gases que são subprodutos da fermentação. Com a diminuição da peristalse intestinal, existe um acúmulo de substâncias nocivas em contato com o epitélio, que devem levar à lesão intestinal. Essa lesão é exacerbada pela diminuição da digestão e absorção dos nutrientes, que ocorre em intestinos prematuros, contribuindo com outros mecanismos que culminam com o desenvolvimento da enterocolite (NEU, 2005; GORDON et al, 2007; LIN et al, 2008). Fatores externos podem alterar a motilidade. Alimentar o prematuro tem mostrado aumentar a maturação do TGI, aumentando a motilidade, enquanto hipóxia fetal ou asfixia perinatal diminui a motilidade intestinal (LIN et al, 2008).

Acredita-se que a associação entre um trato gastrointestinal imaturo e um suprimento vascular intestinal insuficiente, secundário ao desvio compensatório para outros órgãos vitais, deve participar da cascata de eventos que levam à enterocolite (MORGAN et al, 2011).

O achado histológico de edema de mucosa, ulceração, inflamação e necrose de coagulação em pacientes com enterocolite dá suporte à hipótese de que a isquemia tem algum papel na fisiopatologia da doença. Algumas das complicações da prematuridade e do seu tratamento são reconhecidas por afetar o fluxo sanguíneo intestinal levando ao maior risco de enterocolite. A persistência do canal arterial reduz o fluxo sanguíneo diastólico na aorta descendente e o fluxo nas veias mesentéricas desviando o sangue do intestino, enquanto o tratamento com indometacina causa vasoconstrição esplâncnica e tem sido associado à perfuração intestinal. Uso de dopamina também causa uma vasoconstrição e a hipotensão resultante pode levar a lesão isquêmica do intestino (SANKARAN et al, 2004; DOLLBERG et al, 2005; LEAF, 2007; GAGLIARDI et al, 2008; DOWNARD et al, 2011).

Alterações perinatais, como o RCIU, são consideradas de alto risco para o desenvolvimento da enterocolite, especialmente quando há comprometimento fetal indicado por velocidade de fluxo diastólico reverso ou ausente no Doppler da aorta fetal ou artéria umbilical (CHAUHAN et al, 2008; PETROSYAN et al, 2009; MORGAN et al, 2011).

Estudos mais recentes estão focados na avaliação do papel da regulação vascular extrínseca na indução da enterocolite. A circulação intestinal do RN tem uma baixa resistência vascular que facilita um alto fluxo sanguíneo. Essa regulação ocorre pelo equilíbrio de elementos que favorecem a vasodilatação, como o óxido nítrico, e a vasoconstrição como a endotelina-1. A produção de óxido nítrico ocorre pela enzima óxido nítrico endotélio sintetase que se apresenta em níveis baixos durante a vida fetal e aumenta no período pós-natal. Normalmente, há um excesso de óxido nítrico e baixos níveis de endotelina-1, conseqüentemente uma microcirculação intestinal vasodilatada. Eventos que alteram esse equilíbrio levariam a uma vasoconstrição limitando o fluxo sanguíneo e a oferta de oxigênio, predispondo o intestino prematuro à lesão isquêmica. Porém, não é conhecido se a isquemia inicia a enterocolite ou é uma via final de um processo inflamatório iniciado na barreira mucosa. Mais estudos são necessários para elucidar a importância da regulação da circulação intestinal na patogênese da enterocolite (NOWICKI, 2005; LIN et al, 2006; LIN et al, 2008; GIBBS et al, 2007; BERMAN et al, 2011; YOUNG et al, 2011).

O epitélio intestinal é constituído por uma camada única de células epiteliais polarizadas que tem como principal função absorver nutrientes e prevenir ou restringir a entrada sistêmica de antígenos e bactérias no lúmen. A integridade da barreira intestinal é reforçada por uma fina camada de mucina lipoproteica, secretada pelas células Goblet. Adicionalmente ao mecanismo de proteção, essa camada promove outras funções como agregar e facilitar a remoção de bactérias aderentes, assim como, aprisionar enzimas próximas à superfície epitelial para ajudar na digestão (NEU, 2005). Os prematuros têm aumento da permeabilidade intestinal, que é muito maior em neonatos diagnosticados com enterocolite. O epitélio intestinal imaturo deve ser mais suscetível à lesão por apoptose, assim comprometendo uma barreira estrutural já imatura (LIN et al, 2008).

A integridade do epitélio intestinal é mantida por prostaglandinas, que são importantes reguladores da inflamação intestinal e função de barreira, óxido nítrico, que em níveis baixos melhora o fluxo sanguíneo da mucosa, e fator de crescimento epidérmico que, em resposta à injúria, melhora a migração e proliferação das células epiteliais intestinais levando a uma redução na gravidade da lesão intestinal (LIN et al, 2008). Níveis persistentemente altos de óxido nítrico causam efeitos citopáticos no epitélio intestinal, induzindo a apoptose dos enterócitos e lesão mitocondrial direta, levando à oxidação da membrana. Evidências recentes sugerem que a lesão do epitélio intestinal causada por produção excessiva de óxido nítrico pelo enterócito deve resultar na interrupção da barreira epitelial que por sua vez predispõe o prematuro à enterocolite (LIN et al, 2008; CHOKSHI et al, 2008; PETROSYAN et al, 2009).

Dada a importância da camada protetora, qualquer anormalidade no desenvolvimento e maturação de componentes da barreira intestinal pode predispor o intestino a lesão por estímulos patogênicos e não patogênicos. Essa alteração por sua vez pode permitir a translocação bacteriana e suas consequências inflamatórias (LIN et al, 2008; PETROSYAN et al, 2009).

A resposta inflamatória é um mecanismo protetor que se adiciona na defesa contra potenciais patógenos constituindo o início da resposta a lesão tecidual. O intestino imaturo é conhecido por responder a lesão com inflamação excessiva, induzindo a produção endógena de mediadores inflamatórios envolvidos no desenvolvimento de lesão intestinal. Endotoxinas lipopolissacarídeos (LPS), fator ativador de plaquetas (FAP), fator de necrose tumoral (FNT) e outras citocinas, juntamente com prostaglandinas, leucotrienos e óxido nítrico são envolvidos na via final comum da patogênese da enterocolite (NEU, 2005).

O hospedeiro responde a sinais de perigos potenciais induzindo a liberação local de mediadores inflamatórios e agentes quimiotáticos para aumentar a permeabilidade vascular e atrair células inflamatórias. O desequilíbrio entre os efeitos pró e anti-inflamatórios deve contribuir para a lesão intestinal. Leucócitos inflamatórios recrutados liberam oxidantes e proteases que podem causar dano na barreira intestinal, que por sua vez, permite aos microrganismos alcançarem a mucosa, estimulando a cascata pró-inflamatória e levando a um maior dano tecidual, perpetuando um ciclo vicioso. Alternativamente, uma resposta inflamatória inadequada pode também levar a lesão intestinal por permitir supercrescimento bacteriano e potencialmente desviando as vias de sinalização para a apoptose das células epiteliais intestinais (NEU, 2005; LIN et al, 2008; BERMAN et al, 2011).

O FAP é um dos mediadores inflamatórios fosfolipídicos endógenos que é produzido por células inflamatórias, células endoteliais, plaquetas e bactérias. Existem receptores de FAP na maioria das células e em muitos órgãos, mas existem evidências que a maior quantidade de receptores é encontrada no íleo, o lugar mais comumente envolvido na enterocolite. A ativação dos receptores do FAP induz a produção de moléculas adicionais como FNT alfa, interleucina-6 e interleucina-8 e ativa a via que leva a apoptose das células epiteliais intestinais. A inativação do FAP é realizada pela enzima FAP acetil-hidrolase. Os neonatos têm níveis baixos ou ausentes de FAP acetil-hidrolase circulantes, sendo esses níveis aumentados em recém-nascidos alimentados com leite humano, que contém quantidades significativas da enzima (EDELSON et al, 1999; GIBBS et al, 2007).

Já os receptores *toll like* (TLR) agem na superfície das células como sensores da infecção microbiana e tem um papel no início da resposta de defesa imune e inflamatória.

Uma das importantes moléculas pró-inflamatórias que podem atravessar a barreira intestinal é a LPS, que é um componente da parede celular externa de bactérias gram negativas e uma ligandina para a TLR4. LPS ativa várias moléculas sinalizadoras inflamatórias incluindo a transcrição do fator nuclear kappa beta (NFkB) e a ativação mitogênica da proteína quinase p38, que media a produção de citocinas pró-inflamatórias, prostanoídes e óxido nítrico. A ação conjunta desses fatores inflamatórios leva a lesão intestinal (GIBBS et al, 2007; PETROSYAN et al, 2009; AFRAZI et al, 2011).

O intestino de adultos saudáveis exibe mínima expressão de TLR4, enquanto a expressão pronunciada de RNA mensageiro TLR4 tem sido documentada em intestinos fetais humanos. Imaturidade no desenvolvimento da resposta inflamatória pode aumentar a suscetibilidade epitelial intestinal à apoptose. Recentemente, a apoptose intestinal epitelial tem sido reconhecida como degrau inicial ou necessário na patogênese da ECN. Em modelos de ratos, a apoptose intestinal epitelial tem mostrado ser a alteração histopatológica mais precoce de enterocolite. Sugere-se que a ativação de TLR4 deve causar enterocolite por induzir apoptose epitelial e reduzir a cicatrização intestinal (LIN et al, 2008).

A imaturidade do trato gastrointestinal predispõe os prematuros à invasão bacteriana e inflamação intestinal. Como resultado, um ciclo vicioso de invasão bacteriana, ativação imune, inflamação e falência da barreira intestinal é estabelecido, que culmina em necrose e perfuração, sepse e choque, característicos da enterocolite avançada (PETROSYAN et al, 2009; BERMAN et al, 2011).

Uma vez que o nascimento prematuro é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da ECN, a possibilidade de indução medicamentosa da maturidade intestinal com a utilização da corticoterapia antenatal tem sido explorada (OLIVEIRA et al, 2005). O uso do corticóide antenatal está associado a uma redução na incidência de enterocolite. O mecanismo desta proteção provavelmente se dá por seu efeito citoprotetor na barreira intestinal suprimindo a inflamação e promovendo a maturação do epitélio intestinal (REYNOLDS et al, 2007; CHAUHAN et al, 2008; HUNTER et al, 2008; PETROSYAN et al, 2009; DEVENDER et al, 2012). Considera-se que a barreira mucosa mais madura poderia evitar a translocação bacteriana relacionada à patogênese da doença (MACHADO et al, 2007).

Já o uso do corticóide pós-natal não parece ser promissor. Duas meta-análises relatam que administrar corticóide no período pós-natal não tem efeito na incidência de enterocolite (HALLIDAY et al, 2012a; HALLIDAY et al, 2012b).

2.8 Ambiente microbiano

Inflamação da mucosa intestinal seguida por colonização de bactérias patogênicas também tem sido associado à enterocolite (SCHMOLZER et al, 2006; HUNTER et al, 2008). Em modelos experimentais não ocorre enterocolite em animais que não possuem bactérias intestinais e a incidência da doença é maior na primeira semana de vida pós-natal quando os animais são aclorídricos e tem alto ph gástrico facilitando a colonização (GUILLET et al, 2006; HUNTER et al, 2008; NEU et al, 2011; SIGGERS et al, 2011).

Em recém-nascido a termo, saudável e amamentado ao seio, o intestino, que era estéril em útero, torna-se colonizado com organismos adquiridos da flora materna e do meio ambiente. Em duas semanas, há predominância de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e outros anaeróbios facultativos podem ser vistos (NEU, 2005; GIBBS et al, 2007; LIN et al, 2008; PETROSYAN et al, 2009; MICROWITZ et al, 2010; CILIEBORG et al, 2012). Esses microrganismos têm função primordial na digestão intra luminal de carboidratos, que não são absorvíveis, e na secreção de ácidos graxos, que participam na função e proliferação da barreira intestinal e maturação da mucosa colônica (NEU, 2005; GIBBS et al, 2007).

Já a flora microbiana no intestino de RN prematuros hospitalizados é acentuadamente diferente quando comparada à microbiota intestinal encontrada em RN a termo alimentado ao seio. Prematuros são frequentemente colonizados por espécies patogênicas incluindo *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Clostridium* com reduzida colonização pela flora microbiana comensal como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (GIBBS et al, 2007; HUNTER et al, 2008; MICROWITZ et al, 2010; SHARMA et al, 2010; CILIEBORG et al, 2012).

A alteração na colonização gastrointestinal tem ocorrido, principalmente, por práticas comuns em UTI neonatal, como o uso de antibiótico de largo espectro, iniciados, muitas vezes, precocemente (NEU, 2005; GIBBS et al, 2007; LIN et al, 2008). Um estudo observacional multicêntrico, com amostra de 5693 RNMBP, mostrou evidências que RN prematuros extremos, que são expostos a um curso prolongado de antibióticos profiláticos (>5 dias), eram mais propensos a desenvolver enterocolite ou evoluir para óbito quando comparados com RN que receberam um pequeno curso. Os pesquisadores propuseram que a exposição prolongada a antibióticos aumentou o risco de enterocolite por selecionar uma microflora intestinal patogênica (COTTEN et al, 2009). Esses achados reforçam a teoria de que o uso de antibióticos em prematuros deve ser iniciado precocemente na suspeita de sepse

e suspensos também precocemente, quando o diagnóstico de sepse for excluído (COTTEN et al, 2009; MORGAN et al, 2011; CLARK et al, 2012).

Ainda não é conhecido como essa colonização pode influenciar na patogênese da enterocolite, mas certos microrganismos patogênicos têm uma alta propensão de ativar receptores celulares que fazem uma transdução de sinais moleculares como o fator nuclear Kappa B para o núcleo, que incita uma resposta pró-inflamatória (NEU, 2005). Caplan et al demonstraram que endotoxinas bacterianas aumentariam a produção do fator de ativação plaquetária, resultando em vasoconstrição, isquemia e necrose intestinal, de forma idêntica ao que ocorre na enterocolite (CAPLAN et al, 1990).

Outro fator a ser considerado é que a doença não ocorre até cerca do 8º a 10º dia de vida nos RNMBP, dando tempo para ocorrer a colonização do intestino com bactérias anaeróbicas e gram negativas (HUNTER et al, 2008; PETROSYAN et al, 2009; BERMAN et al, 2011; NEU et al, 2011).

Embora a colonização bacteriana intestinal por microrganismos potencialmente patogênicos pareça ser um pré-requisito à ocorrência de ECN, não existem evidências de nenhuma bactéria específica associada à doença (VIEIRA et al, 2003; NEU, 2005; MICROWITZ et al, 2010). Vários patógenos, principalmente bacilos entéricos gram negativos, tem sido implicados em estudos de série de casos epidêmicos, mas não é claro se eles iniciaram uma infecção primária ou emergiram secundário à enterocolite (GIBBS et al, 2007; MORGAN et al, 2011).

A maioria dos casos de enterocolite é esporádica, com nenhuma distribuição sazonal clara, porém surtos ocasionalmente ocorrem sugerindo a existência de um fator transmissível. Há, também, alguns estudos sugerindo uma possível contribuição das infecções entéricas virais na etiologia da enterocolite, como norovírus e rotavírus (GIBBS et al, 2007; LIN et al, 2008; MORGAN et al, 2011).

Bactérias anaeróbicas podem ser isoladas em culturas principalmente nos pacientes que desenvolvem a pneumatose intestinal, achado patognomônico da enterocolite caracterizado pela presença de hidrogênio no lúmen intestinal e no sistema portal, produzido pela fermentação de carboidratos por bactérias anaeróbicas (NEU, 2005; GIBBS et al, 2007; CLARK et al, 2012).

Pelo envolvimento da colonização intestinal na patogênese da enterocolite, duas condutas têm sido propostas na tentativa de prevenir a doença: o uso de antibiótico oral e o uso de probióticos. Uma meta-análise sugere que a administração oral de antibiótico profilático resulta em redução da incidência de enterocolite em prematuros. Porém, esta

estratégia não tem sido adotada de rotina pela preocupação que o uso amplo do antibiótico levaria a resistência bacteriana aos antibióticos (NEU, 2005; SCHMOLZER et al, 2006; REYNOLDS et al, 2007; HENRY et al, 2008; PETROSYAN et al, 2009; MORGAN et al, 2011; BURY et al, 2012).

Outra medida que tem se mostrado promissora na redução da incidência de enterocolite é o uso de probióticos. Duas meta-análises mostram que suplementar a dieta de prematuros com probióticos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, reduz a incidência de enterocolite e a mortalidade. Tem sido proposto que os probióticos têm um efeito protetor contra o desenvolvimento de enterocolite por promover a colonização do intestino prematuro com microrganismos benéficos com consequente melhora na resposta da mucosa à imunoglobulina A, aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias e proteção da mucosa contra colonização de patógenos (SCHMOLZER et al, 2006; LIN et al, 2008; PETROSYAN et al, 2009; DESHPANDE et al, 2010; BRAGA et al, 2011; ALFALEH et al, 2012; WANG et al, 2012).

2.9 Considerações finais

A enterocolite necrosante é um dos problemas mais importantes e enigmáticos encontrados na UTI neonatal. Um fator de risco modificável para o desenvolvimento da doença em prematuros está relacionado com as práticas de dieta enteral. Existem evidências que alimentar prematuros com leite humano quando comparado com fórmula pode reduzir o risco de enterocolite. Porém, incertezas persistem sobre que efeitos as estratégias como atrasar o início da dieta enteral ou atrasar o avanço do volume da dieta têm no risco de desenvolver a doença.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Local do Estudo

A pesquisa foi realizada na Unidade Neonatal Interna do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), entidade filantrópica, localizada na cidade do Recife, que atua nas áreas de assistência médico-social, ensino, pesquisa e extensão comunitária, voltado para o atendimento da população do Sistema Único de Saúde (SUS). É um centro de referência no estado de Pernambuco para gestações de alto risco com uma média mensal de 460 partos. A unidade neonatal possui 18 leitos de UTI e 32 leitos de cuidados semi-intensivos, destina-se exclusivamente ao atendimento das crianças nascidas na instituição.

3.2 Desenho do Estudo e Amostra

O delineamento do estudo foi do tipo caso-controle, sendo definidas como “casos” as crianças nascidas com muito baixo peso que tiveram o diagnóstico de enterocolite necrosante até 30 dias de vida e os “controles” os RN com a mesma categoria de peso ao nascer, mas que não desenvolveram a doença no período do estudo.

A amostra do estudo foi composta por 1028 recém-nascidos com peso de 750 a 1500g admitidos na Unidade Neonatal de Alto Risco do IMIP no período de janeiro de 2003 a maio de 2008. Foram excluídas as crianças que foram a óbito nas primeiras 24 horas de vida, com presença de malformações congênitas graves, síndromes genéticas e/ou infecções congênitas diagnosticadas ao nascimento. Os dados das crianças nascidas de janeiro de 2003 a abril de 2007 foram obtidos retrospectivamente, em prontuários da unidade neonatal, e prospectivamente para as nascidas de maio de 2007 a maio de 2008, por fazerem parte do braço que não recebeu probióticos, em um estudo de intervenção, que visou à prevenção da enterocolite (BRAGA et al, 2011).

3.3 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por um pesquisador principal (médico) e por duas assistentes de pesquisa (uma psicóloga e uma bióloga) previamente treinadas. A relação das crianças nascidas no período foi obtida por consulta à base de dados do Sistema de nascidos vivos (SINASC) referentes ao IMIP.

Foram preenchidos formulários estruturados com perguntas pré-codificadas sobre as características biológicas dos recém-nascidos, a assistência pré-natal e condições de nascimento e, dados da assistência pós-natal, como informações sobre nutrição enteral e procedimentos realizados à assistência ao recém-nascido. Todas essas informações eram coletadas dos registros nos prontuários feitos por médicos e equipe de enfermagem. Para os dados do pós-natal, foram obtidas as informações das ocorrências diárias, desde o nascimento até 30 dias de vida ou até a ocorrência de enterocolite necrosante ou óbito, considerando-se o que ocorreu primeiro.

O peso ao nascer foi mensurado no momento do nascimento, utilizando-se balança eletrônica marca Filizola, modelo BP n° 620/95 com capacidade para 15 Kg, e a idade gestacional foi determinada de acordo com a data da última menstruação ou, na ausência dessa informação, pelo critério de Ballard et al (1991).

3.4 Definição das variáveis de estudo

3.4.1 Variável de desfecho

Ocorrência de enterocolite necrosante confirmada. Os casos de enterocolite necrosante foram definidos pelo estágio ≥ 2 do critério de Bell modificado por Walsh e Kleigman (1986).

Estadiamento de Bell (modificado por Walsh e Kleigman)

Estágio I	Suspeito	Sinais e sintomas clínicos, radiografia não diagnóstica
Estágio II	Definido	Sinais e sintomas clínicos, pneumatose intestinal na radiografia
IIa	Levemente enfermo	
IIb	Moderadamente enfermo com toxicidade sistêmica	
Estágio III	Avançado	Sinais e sintomas clínicos, pneumatose intestinal na radiografia e criticamente enfermo
IIIa		Perfuração intestinal iminente
IIIb		Perfuração intestinal comprovada

3.4.2 Variáveis explicativas

Características da nutrição enteral

- Idade de início da dieta enteral – idade em dias em que foi registrado no prontuário o início de qualquer volume de dieta enteral. O início da dieta nos primeiros 4 dias de vida foi considerado como precoce e o início maior ou igual a 5 dias foi considerado início tardio;
- Progressão da dieta enteral: volume médio de progressão diário da dieta enteral em ml/Kg. O volume de progressão diário da dieta enteral foi calculado pela diferença da dieta do dia menos a dieta do dia anterior em ml/kg. Quando não houve progressão ou houve redução da dieta de um dia para outro foi considerado o valor zero (0) como volume de progressão diário.

Para o cálculo da média da progressão da dieta enteral por paciente foi considerado todos os valores correspondentes aos dias em que o recém-nascido recebeu dieta. Foram excluídos para o cálculo os dias que correspondem à ausência de dieta;

- Tipo de dieta: se leite humano do banco de leite, leite materno e/ou fórmula láctea para prematuro;
- Atingir dieta enteral plena: considerado um volume de 150 ml/Kg/dia;
- Uso de nutrição parenteral.

3.4.3 Co-variáveis

Fatores pré-natais e natais

- Assistência pré-natal: considerado como realizado caso a gestante tenha feito no mínimo 6 consultas, conforme definição do Ministério da Saúde;
- Presença de hipertensão materna: diagnóstico definido pelo obstetra, que segundo as rotinas do serviço, considera uma pressão arterial sistólica maior ou igual que 140 mmHg e/ou pressão diastólica maior ou igual que 90 mmHg observada antes da gravidez ou antes da 20ª semana de gravidez (hipertensão crônica) ou após a 20ª semana de gravidez (hipertensão gestacional);
- Presença de eclâmpsia: diagnóstico definido pelo obstetra, que segundo as rotinas do serviço, considera a presença de convulsões em mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia, que não podem ser atribuídas a outras causas. A pré-eclâmpsia é caracterizada por hipertensão e proteinúria ($\geq 300\text{mg}$ na urina de 24 horas);
- Corioamnionite: presença de febre materna na ausência de outra causa aparente e líquido amniótico com odor fétido;
- Uso de corticóide antenatal;
- Idade gestacional de acordo com a data da última menstruação ou de acordo com o critério de Ballard et al (1991) na ausência dessa informação;
- Tipo de parto: transpelviano ou cesárea;
- Peso ao nascer dos recém-nascidos: aferido em balança eletrônica, com capacidade de 15 Kg, dentro de 1ª hora de vida;
- Sexo: feminino ou masculino;

- Estado nutricional do RN: adequação do peso em relação à idade gestacional, classificando-os em pequeno para idade gestacional (PIG), adequado para a idade gestacional (AIG) ou grande para a idade gestacional (GIG) segundo a curva de crescimento fetal de Alexander et al (1996);
- Condição de vitalidade ao nascimento: avaliada pelo índice de Apgar do 1º e 5º minutos.

Fatores pós-natais

Morbidade neonatal

- Persistência do canal arterial: confirmação ecográfica;

Uso de drogas/medicamentos e procedimentos no período neonatal

- Uso de antibioticoterapia;
- Uso e tempo de permanência de cateterismo umbilical;
- Uso de indometacina;
- Uso de fentanil;
- Uso de drogas vasoativas: dopamina, dobutamina, noradrenalina e adrenalina;
- Necessidade de oxigênio suplementar: necessidade de uso de oxigênio seja por ventilação mecânica, pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP nasal) ou capacete em concentrações acima de 21%;
- Uso de ventilação mecânica;
- Uso de bloqueador H2 – Ranitidina.

3.5 Processamento e análise dos dados

O processamento dos dados foi realizado com dupla entrada no pacote estatístico EPI-INFO versão 6,04, com a finalidade de validar a digitação. As análises iniciais foram realizadas com esse pacote estatístico e o Microsoft Excel (2007) e, para análise de regressão logística multivariada, o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows versão 15.0.

Foi verificada a associação entre as variáveis explanatórias e o desfecho utilizando-se o Odds Ratio como medida de associação, com os respectivos intervalos de confiança de

95%. O teste de significância utilizado foi o qui-quadrado com correção de Yates para as variáveis binárias e o teste exato de Fisher quando indicado. Adotou-se como nível de significância estatística o valor de $p < 0,05$.

Para os ajustes dos OR realizou-se análise de regressão logística multivariada, adotando-se a abordagem hierarquizada de entrada das variáveis realizada em dois níveis, utilizando-se o método *enter*. As variáveis que apresentaram significância estatística com valor de $p < 0,10$ nas análises univariadas foram previamente selecionadas para a análise de regressão. No nível 1, introduziram-se as variáveis relacionadas à dieta (duração do uso do leite materno exclusivo, idade em que atingiu a dieta plena, duração do uso da nutrição parenteral). No nível 2, introduziram-se as variáveis relacionadas ao uso de drogas no acompanhamento pós-natal (antibióticos, indometacina e droga vasoativa) e ocorrência de morbidade (persistência do canal arterial). A variável relacionada à progressão da dieta não foi introduzida no modelo 1 por apresentar 158 casos sem informação.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP, sob o número 543 e 812.

3.7 PROBLEMAS METODOLÓGICOS

Este estudo tem as limitações próprias de estudos retrospectivos e, como as informações foram retiradas dos prontuários médicos, pode resultar em viés de confiabilidade dos dados ou ausência de informações. No entanto, o IMIP é um serviço de ensino que conta com uma boa estrutura de UTI neonatal e que prima pelo preenchimento o mais completo possível do prontuário, minimizando este viés. Ressalta-se que houve um treinamento prévio das pessoas que coletaram as informações dos prontuários.

Outro fator limitante está relacionado à redução do poder estatístico do estudo secundário ao número relativamente pequeno de crianças que desenvolveram enterocolite, o

que pode ter contribuído para a perda da significância estatística de algumas variáveis na análise multivariada.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Artigo Original: Influência da nutrição enteral no desenvolvimento de enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso: um estudo de caso-controle

Resumo

Objetivo: avaliar se o padrão da nutrição enteral influencia a ocorrência da enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso.

Métodos: Este é um estudo caso-controle constituído por uma amostra de 1028 recém-nascidos com peso de 750 a 1500g, admitidos em uma unidade neonatal de alto risco, no período de janeiro de 2003 a maio de 2008. Considerou-se casos as crianças nascidas de muito baixo peso que tiveram o diagnóstico de enterocolite até 30 dias de vida e os controles os recém-nascidos que não desenvolveram a doença neste período. O desfecho foi a ocorrência de enterocolite confirmada pelo estágio ≥ 2 do critério de Bell modificado.

Resultados: Dos 1028 recém-nascidos, 55 (5,4%) evoluíram com enterocolite. As variáveis que influenciaram significativamente a ocorrência de enterocolite necrosante na análise univariada foram: uso do leite materno exclusivo por menos de sete dias (OR 5,09; $p=0,004$), não atingir a dieta enteral plena em até 30 dias de vida (OR 3,82; $p<0,001$), o uso da nutrição parenteral (OR 2,56; $p=0,007$), uso de antibiótico (OR 6,26; $p=0,007$) e a persistência do canal arterial (OR 1,91; $p=0,05$). Uso de leite materno por mais de 7 dias e de drogas vasoativas, atingir dieta enteral plena e não usar nutrição parenteral se mostraram como fatores de proteção à ocorrência da doença e mantiveram significantes na análise de regressão logística múltipla.

Conclusões: O uso do leite materno deve ser preconizado na nutrição enteral de recém-nascidos. Iniciar a dieta enteral precocemente e progredir mais rápido para atingir a dieta enteral plena antecipadamente podem ajudar a reduzir a ocorrência de enterocolite.

Palavras-chave: Enterocolite necrosante; Prematuro; Recém-Nascido de muito baixo peso; Nutrição enteral.

Abstract

Objective: to assess whether the pattern of enteral nutrition influences the occurrence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants.

Methods: This is a case-control study consisting of a sample of 1028 infants weighing 750 to 1500g admitted to a high risk neonatal unit from January 2003 to May 2008. “Cases” were children born with very low birth weight and diagnosed with enterocolitis up to the first 30 days of life and “controls” the very low birth weight infants that did not develop the disease during this time period. The outcome was the occurrence of enterocolitis confirmed by stage ≥ 2 as defined by Bell’s modified criteria.

Results: Of the 1028 newborn, 55 (5.4%) developed enterocolitis. Variables that significantly influenced the occurrence of necrotizing enterocolitis in the univariate analysis were: use of exclusive breastfeeding for less than seven days (OR 5.09; $p=0,004$), do not reach full enteral feeding within the first 30 days (OR 3.82; $p < 0.001$), the use of parenteral nutrition (OR 2.56; $p = 0.007$), of antibiotics (OR 6.26; $p = 0.007$) and patent ductus arteriosus (OR 1.91; $p = 0.05$). Use of breast milk for more than 7 days and of vasoactive drugs, to reach full enteral feeding during the first month and do not use parenteral nutrition were shown as protective factors for disease occurrence and remained significant in the multivariate logistic regression analysis.

Conclusions: The use of breast milk should be recommended in enteral nutrition for newborns. To start early enteral nutrition and progress faster to reach full enteral feeding early may help reduce the occurrence of necrotizing enterocolitis.

Keywords: Necrotizing enterocolitis; Premature, Very low birth weight infant; Enteral nutrition

Introdução

Enterocolite necrosante (ECN) é a emergência gastrointestinal mais frequente em recém-nascidos (RN), predominando em prematuros, principalmente os nascidos com muito baixo peso. Apesar do grande avanço nos cuidados obstétricos e neonatais, a incidência e o prognóstico de ECN não modificaram, possivelmente porque a maior taxa de sobrevivência de prematuros extremos os expõe ao risco da doença¹⁻³.

Embora a etiologia exata ainda não esteja totalmente esclarecida, as observações epidemiológicas sugerem que a causa seja multifatorial, sendo a prematuridade, colonização bacteriana intestinal e o uso de dieta enteral os principais fatores associados¹. Estudos demonstram que o uso da dieta enteral tem forte associação com enterocolite, pois 90% dos recém-nascidos que desenvolvem a doença receberam algum tipo de dieta enteral, e tem sido observado que diferenças nos protocolos de dieta enteral mostram variação na incidência de enterocolite entre as unidades^{3,4}. O incentivo ao uso de leite materno na alimentação do prematuro, tendo em vista seu papel protetor na prevenção e na gravidade da enterocolite, tem sido preconizado em vários estudos⁵⁻⁷. No entanto, quando deve ser iniciado e como progredir a dieta e a sua relação com a incidência de enterocolite, ainda permanece incerto na literatura.

Devido aos altos níveis de morbidade e letalidade e por ser uma doença de progressão rápida, e não haver avanços relacionados ao tratamento, a melhor forma de diminuir esses níveis e que teria maior impacto é a prevenção. A dieta enteral é considerada, ao lado da prematuridade, um fator de risco modificável para enterocolite. Identificar os fatores de risco relacionados à dieta enteral no desenvolvimento de enterocolite, para que possam ser tomadas medidas preventivas, pode ajudar a diminuir sua incidência e conseqüentemente a letalidade. Assim, este estudo teve por objetivo avaliar se o padrão da nutrição enteral influencia a ocorrência da enterocolite necrosante em recém-nascidos com muito baixo peso.

Métodos

A pesquisa foi realizada mediante dados obtidos na Unidade Neonatal Interna do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Esse hospital situado na

cidade do Recife é um centro de referência no estado de Pernambuco para gestações de alto risco.

Este é um estudo caso-controle, sendo definidas como “casos” as crianças nascidas com muito baixo peso que tiveram o diagnóstico de enterocolite necrosante até 30 dias de vida e os “controles” os RN com a mesma categoria de peso ao nascer, mas que não desenvolveram a doença no período do estudo.

A amostra foi composta por 1028 recém-nascidos com peso de 750 a 1500g admitidos na unidade neonatal de alto risco do IMIP no período de janeiro de 2003 a maio de 2008, tendo sido excluídos as crianças que foram a óbito nas primeiras 24 horas de vida, com presença de malformações congênitas graves, síndromes genéticas e/ou infecções congênitas diagnosticadas ao nascimento. Os dados das crianças nascidas de janeiro de 2003 a abril de 2007 foram obtidos retrospectivamente, em prontuários da unidade neonatal, e prospectivamente para as nascidas de maio de 2007 a maio de 2008, por fazerem parte do braço que não recebeu probióticos, em um estudo de intervenção, que visou à prevenção da enterocolite⁸.

A coleta de dados foi realizada por um pesquisador principal (médico) e por duas assistentes de pesquisa (uma psicóloga e uma bióloga) previamente treinadas. Foram preenchidos formulários estruturados com perguntas pré-codificadas sobre as características biológicas dos recém-nascidos, a assistência pré-natal e condições de nascimento e, dados da assistência pós-natal, como informações sobre nutrição enteral e procedimentos realizados à assistência ao recém-nascido. Todas essas informações eram coletadas dos registros nos prontuários feitos por médicos e equipe de enfermagem. Para os dados do pós-natal, foram obtidas as informações das ocorrências diárias, desde o nascimento até 30 dias de vida ou até a ocorrência de enterocolite necrosante ou óbito, considerando-se o que ocorreu primeiro. O peso ao nascer foi mensurado no momento do nascimento, utilizando-se balança eletrônica marca Filizola, modelo BP n° 620/95 com capacidade para 15 Kg, e a idade gestacional foi determinada de acordo com a data da última menstruação ou, na ausência dessa informação, pelo critério de Ballard⁹.

A variável de desfecho foi a ocorrência de enterocolite necrosante confirmada, sendo definida pelo estágio ≥ 2 do critério de Bell, modificado por Walsh e Kleigman¹⁰. As variáveis explicativas relacionadas ao padrão nutricional foram: a idade de início da dieta enteral, considerado a idade em dias em que foi registrado no prontuário o início de qualquer volume de dieta enteral; progressão da dieta enteral, o volume médio de progressão diário da dieta enteral em ml/Kg; tipo de dieta, se leite humano do banco de leite, leite materno e/ou

fórmula láctea para prematuro; atingir dieta enteral plena, considerado como um volume de 150 ml/Kg/dia; uso de nutrição parenteral.

O volume de progressão diário da dieta enteral foi calculado pela diferença da dieta do dia menos a dieta do dia anterior em ml/Kg. Quando não houve progressão ou houve redução da dieta de um dia para outro foi considerado o valor zero como volume de progressão diário. Para cálculo da média da progressão da dieta enteral por paciente foi considerado todos os valores correspondentes aos dias em que o RN recebeu a dieta. Foram excluídos para o cálculo os dias que correspondem à ausência de dieta.

As co-variáveis maternas foram: realização de pré-natal; ocorrência de hipertensão e eclâmpsia; corioamnionite, determinada pela presença de febre materna na ausência de outra causa aparente e líquido amniótico com odor fétido; uso de corticóide antenatal; tipo de parto; e as relacionadas ao recém-nascido: idade gestacional; sexo; peso ao nascer; classificação do estado nutricional de acordo com a adequação do peso em relação à idade gestacional utilizando a curva de crescimento fetal de Alexander¹¹; condição de vitalidade ao nascimento, determinada pelo índice de Apgar no 1º e no 5º minutos; uso de antibióticos, catéter umbilical, indometacina, fentanil, droga vasoativa, oxigênio, ventilação mecânica e ranitidina; persistência do canal arterial.

Os questionários foram checados regularmente quanto à consistência do preenchimento. O processamento dos dados foi realizado com dupla entrada no pacote estatístico EPI-INFO versão 6,04, com a finalidade de validar a digitação. As análises iniciais foram realizadas com esse pacote estatístico e o Microsoft Excel (2007) e, para análise multivariada, o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows versão 15.0.

Utilizou-se *Odds Ratio* (OR) como medida de associação entre as variáveis explanatórias e o desfecho, com os respectivos intervalos de confiança de 95%. O teste de significância utilizado foi o qui-quadrado com correção de Yates para as variáveis binárias e o teste exato de Fisher quando indicado. Adotou-se como nível de significância estatística o valor de $p < 0,05$.

Para os ajustes dos OR realizou-se análise de regressão logística multivariada, adotando-se a abordagem hierarquizada de entrada das variáveis, realizada em dois níveis, utilizando-se o método *enter*. As variáveis que apresentaram significância estatística com valor de $p < 0,10$ nas análises univariadas foram previamente selecionadas para a análise de regressão. No nível 1, introduziram-se as variáveis relacionadas à dieta (duração do uso do leite materno exclusivo, idade em que atingiu a dieta plena, duração do uso da nutrição parenteral). No nível 2, introduziram-se as variáveis relacionadas ao uso de drogas no

acompanhamento pós-natal e ocorrência de morbidade (uso de antibióticos, indometacina e droga vasoativa, e persistência do canal arterial). A variável relacionada à progressão da dieta não foi introduzida no modelo 1 por apresentar 158 casos sem informação.

Esta pesquisa foi aprovada pelo do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP, sob o número 543 e 812.

Resultados

A amostra foi composta por 1028 recém-nascidos, sendo que 55 (5,4%) evoluíram com enterocolite. No período estudado, ocorreram 277 (26,9%) óbitos e entre as crianças com enterocolite, 14 (25,5%) evoluíram para óbito. A média de idade do prematuro ao evoluir com a doença foi 16 dias.

A tabela 1 mostra os fatores relacionados à gestação, ao parto e recém-nascido, não sendo observada associação entre esses fatores e o desenvolvimento de enterocolite. Quanto à idade gestacional, destaca-se a presença de 17 RN que nasceram com menos de 1500g e que tiveram idade gestacional variando de 37 a 39 semanas, todos classificados como PIG a termo, e que não evoluíram com enterocolite.

As variáveis relacionadas à nutrição são apresentadas na tabela 2. Das 55 crianças que desenvolveram a enterocolite, 98,1% tinham recebido a dieta enteral. O uso do leite materno exclusivo por menos de sete dias, não atingir a dieta enteral plena em até 30 dias de vida e o uso de nutrição parenteral foram significativamente associados à ocorrência de enterocolite.

O dia do início da dieta não foi associado à ocorrência de enterocolite. Quanto à média de volume da progressão da dieta enteral, não foi observado nenhuma média maior que 30 ml/Kg/dia, porém apresentar uma velocidade de progressão diária maior que 30 ml/Kg/dia, em algum dia durante o período estudado, foi um fator de proteção para o desenvolvimento da enterocolite. Verificou-se uma média de volume de progressão da dieta de 10 ml/Kg/dia (DP=3,6) entre as crianças que desenvolveram enterocolite e de 9,7 ml/Kg/dia (DP=3,7) para os que não apresentaram a doença.

Os fatores associados à assistência ao recém-nascido, como o uso de medicações e/ou intervenções realizadas, e a presença de patologias são apresentados na tabela 3. Foram associadas a uma maior chance de apresentar enterocolite as crianças que iniciaram

antibioticoterapia e a persistência do canal arterial. O uso de droga vasoativa foi associado à proteção da enterocolite.

A tabela 4 apresenta os OR ajustados da associação entre as variáveis explanatórias e a ocorrência de enterocolite na análise de regressão logística. Verifica-se que as crianças que receberam leite materno exclusivo por menos de uma semana tiveram chance 4 vezes significativamente maior de desenvolver enterocolite do que as que receberam por uma semana ou mais. As crianças que não atingiram a dieta plena em até 30 dias de vida (OR=3,50) e que usaram nutrição parenteral (OR=2,70) também tiveram maior chance de desenvolver a doença. O uso de droga vasoativa foi um fator de proteção (OR=0,15), ou seja, a chance desenvolver a doença é de 15% entre os que tomaram droga vasoativa.

Discussão

Neste estudo, verificou-se que recém-nascidos que usaram leite materno por mais de 7 dias, os que atingiram a dieta enteral plena em até 30 dias de vida e não usaram nutrição parenteral apresentaram uma menor chance de desenvolvimento de enterocolite.

A maioria das crianças iniciou a dieta precocemente, até 4 dias de vida e apesar do período de início da dieta não ter apresentado associação significativa com a ocorrência de enterocolite, observou-se uma maior chance de desenvolver a doença entre os que iniciaram a dieta mais tardiamente. O início da nutrição enteral tem um efeito trófico no crescimento intestinal, mediado diretamente pelo suprimento de nutrientes e indiretamente através da estimulação de fatores de crescimento da mucosa local e liberação de hormônios intestinais, ajudando na maturação do intestino prematuro¹²⁻¹⁴. Outro dado importante é que iniciar uma dieta enteral mínima, quando comparada ao jejum, reduz o tempo para atingir a dieta enteral plena e a incidência de sepse, sem aumentar o risco de enterocolite¹⁵.

As evidências recentes mostram que uma progressão da dieta maior que 30 ml/Kg/dia não aumenta o risco de enterocolite e os pacientes desse grupo alcançam a dieta plena mais precocemente¹⁶. Durante o período estudado, não houve nenhum RN, que apresentou uma média de progressão da dieta maior do que 30 ml/Kg/dia, mostrando a cautela dos profissionais que acompanharam essas crianças.

Quando analisado os valores isolados de velocidade de progressão diária da dieta acima de 30 ml/Kg/dia, aquelas crianças que ultrapassaram esse limite em algum dia,

apresentaram fator protetor contra a enterocolite. Uma progressão mais rápida faz com que seja atingida a dieta enteral plena mais precocemente, que se mostrou protetora contra a ocorrência da doença. A cautela em progredir a dieta leva a um menor estímulo da mucosa intestinal, predispondo a um supercrescimento de bactérias e à invasão bacteriana¹⁷.

Não foram observadas, na população estudada, crianças que usaram apenas fórmula durante todo o período de internação, por isso foi utilizado o uso exclusivo de fórmula por mais de um dia como indicador de uma dieta de risco para enterocolite. Esse achado se deve ao fato de o IMIP ser um hospital que possui uma política de estímulo ao aleitamento materno e, a partir do ano de 2005, a UTI neonatal intensificou uma estratégia de apoio às mães dos prematuros extremos com o objetivo de reduzir o consumo de fórmula e utilizar leite materno exclusivo.

Atingir a dieta enteral plena precocemente é um dos principais alvos na nutrição do neonato. Os prematuros apresentam um alto catabolismo resultando em uma intensa proteólise. O grande desafio é promover um balanço proteico adequado, permitindo o crescimento desse prematuro. A nutrição enteral é mais efetiva que a nutrição parenteral em limitar a proteólise e permitir a incorporação proteica em prematuros¹⁸ e têm sido mostrados que os RN que atingem a dieta enteral plena apresentam menores taxas de proteólise, quando comparados aos pacientes em nutrição parenteral¹⁹. Atingir a dieta enteral plena precocemente também está associado a menor tempo de internação hospitalar²⁰, menor incidência de sepse tardia²¹ e melhor neurodesenvolvimento em longo prazo²⁰.

Estudos comprovam os benefícios do uso do leite materno na alimentação dos recém-nascidos, no crescimento e neurodesenvolvimento em longo prazo e na redução de enterocolite^{5-7,12,22}. É proposto que o leite materno diminui a ocorrência de enterocolite por promover o crescimento de uma microbiota não patogênica (ação prebiótica), melhor digestão, absorção de nutrientes, maturação gastrointestinal e resposta imune^{12,22-24}. Também faz com que a dieta enteral plena seja atingida mais rapidamente, diminuindo os dias totais de nutrição parenteral e a sepse tardia^{21,25-27}.

A nutrição parenteral tem um papel importante na estabilização precoce do RN permitindo uma ingestão de calorias precocemente prevenindo o catabolismo. Porém, o seu uso está associado a complicações. Os níveis de hormônios gastrointestinais estão reduzidos em pacientes em uso de nutrição parenteral total, levando a uma estase intestinal que contribui para o supercrescimento e translocação de bactérias e sepse²⁸. A permanência do jejum leva à atrofia intestinal, consequentemente menor tolerância à dieta, aumentando o tempo para

estabelecer a dieta enteral plena. Além disso, está associada a maior ocorrência de colestase, esteatose hepática, trombose e infecção associada à catéter¹².

Observou-se que o uso de drogas vasoativas foi um fator protetor para o desenvolvimento da enterocolite. O uso de dopamina causa vasoconstrição arterial e a hipotensão resultante pode levar a um suprimento intestinal insuficiente, secundário a um desvio compensatório para outros órgãos vitais, que associado a um trato gastrointestinal imaturo, deve participar da cascata de eventos que levam à doença¹⁻³. Por outro lado, o uso de dobutamina, por melhorar o débito cardíaco, melhora a perfusão, melhorando o fluxo sanguíneo intestinal. Porém, não foi especificada, nesta casuística, qual droga vasoativa foi utilizada pelos RN. Assim, são necessários mais estudos para avaliar o papel das drogas vasoativas no desenvolvimento da enterocolite.

A persistência do canal arterial também está associada ao desvio de sangue do intestino predispondo à lesão isquêmica, porém, neste estudo, essa variável perdeu a significância estatística na análise multivariada²⁹.

As crianças que usaram antibióticos tiveram maior chance de desenvolver ECN, no entanto, essa variável também apresentou perda da significância estatística na análise multivariada. Tem sido proposto que a exposição prolongada a antibióticos aumenta o risco da doença por selecionar uma microflora intestinal patogênica e esses patógenos liberariam endotoxinas bacterianas que aumentariam a produção do fator de ativação plaquetária, resultando em vasoconstrição, isquemia e necrose intestinal, de forma idêntica ao que ocorre na enterocolite^{1,17,30}.

Os fatores associados à gestação e ao parto não influenciaram o desenvolvimento de enterocolite. Não há relatos na literatura da ocorrência de enterocolite intra-útero, sugerindo que há algo no ambiente pós-natal que contribui para a patogênese da doença. Outro dado importante é o papel protetor do líquido amniótico que possui propriedades semelhantes ao leite materno^{12,17}. Dos 17 recém-nascidos com idade gestacional entre 37 e 39 semanas que nasceram com menos de 1500g, nenhum evoluiu com enterocolite. Esse dado nos mostra que a prevenção do parto prematuro é uma das principais estratégias para a prevenção da doença.

Este estudo tem as limitações próprias de estudos retrospectivos e como as informações foram retiradas de prontuários pode resultar em viés de confiabilidade dos dados ou ausência de informações. No entanto, o IMIP é um serviço de ensino que conta com uma boa estrutura de UTI neonatal e que prima pelo preenchimento o mais completo possível do prontuário, minimizando esse viés. Ressalta-se que houve um treinamento prévio das pessoas que coletaram as informações dos prontuários. Outro fator limitante está relacionado à

redução do poder estatístico do estudo secundário ao número relativamente pequeno de crianças que desenvolveram enterocolite, o que pode ter contribuído para a perda da significância estatística de algumas variáveis na análise multivariada.

Esses resultados sugerem que a dieta, para os RNMBP estáveis, seja iniciada precocemente e avançada até atingir dieta enteral plena, para oferecer ao RN um melhor suporte nutricional, melhorando assim o crescimento em longo prazo e o neurodesenvolvimento e reduzindo a ocorrência da ECN. Uma alternativa para os pacientes que apresentem instabilidade hemodinâmica é o uso da dieta enteral mínima. Pelos benefícios a curto e longo prazo, o leite materno deve ser preconizado na nutrição enteral de recém-nascidos.

Referências

1. Neu J, Walker A. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-64.
2. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet*. 2006;368(9543):1271-83.
3. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(2):F147-51.
4. Chauhan M, Henderson G, McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):F162-6.
5. Lucas A, Cole TJ. Breast Milk and necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990;336:1519-23.
6. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel, AL, Trawoger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 2010;156(4):562-7.
7. American academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of Human Milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827-41.
8. Braga TD, Silva GAP, Lira PIC, Lima MC. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled Trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(1):81-6.
9. 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(3):417-23.
10. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.
11. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87(2):163-8.
12. Siggers RG, Siggers J, Thymann T, Boye M, Sanglid PT. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. *J Nutr Biochem*. 2011;22(6):511-21.
13. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Gut hormones and 'minimal enteral feeding'. *Acta Paediatr Scand*. 1986;75(5):719-23.
14. Burrin DG, Stoll B. Key nutrients and growth factors for the neonatal gastrointestinal tract. *Clin Perinatol*. 2002;29(1):65-96.

15. Terrin G, Passariello A, Canani RB, Manguso F, Paludetto R, Cascioli C. Minimal enteral feeding reduces the risk of sepsis in feed-intolerant very low birth weight newborns. *Acta Paediatr.* 2009;98(1):31-5.
16. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012,10.
17. Morgan JA, Young L, McGuire W. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(3):183-9.
18. Denne SC. Regulation of proteolysis and optimal protein accretion in extremely premature newborns. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):621S-4S.
19. Van der Schoor SR, Reeds PJ, Stellaard F, Wattimena JD, Sauer PJ, Buller HA, et al. Lysine kinetics in preterm infants: the importance of enteral feeding. *Gut.* 2004;53(1):38-43.
20. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics.* 2007;120(4):e953-9.
21. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, et al. Late-onset septicemia in a Norwegian National Cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics.* 2005;115(3):e269-76.
22. Schanler RJ. Outcomes of Human Milk-Fed Premature Infants. *Semin Perinatol.* 2011;35(1):29-33.
23. Curtis MD, Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88(S1):S5-S7.
24. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2012;88(Suppl 1):S41-9.
25. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwell ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(4):F289-92.
26. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009;29(1):57-62.
27. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O'Connell LAF, Kuschel CA. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(1):F56-61.

28. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology*. 2006;130(Suppl 1):S70-7.
29. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(2):184-8.
30. Caplan MS, Sun XM, Hseuh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1990;116(6):960-4.

Tabela 1- Fatores associados à gestação, ao parto e ao recém-nascido de muito baixo peso, distribuídos quanto à ocorrência de enterocolite necrosante

Variáveis	Enterocolite Necrosante		OR	IC	p
	Sim (n=55) n (%)	Não (n=973) n (%)			
Pré-Natal					
Não	5 (9,1)	114 (11,7)	0,75	0,26-2,04	0,71
Sim	50 (90,9)	859 (88,3)	1,00		
Total	55	973			
Hipertensão materna					
Sim	16 (29,1)	299 (30,7)	0,92	0,48-1,75	0,92
Não	39 (70,9)	674 (69,3)	1,00		
Total	55	973			
Eclâmpsia					
Sim	6 (10,9)	119 (12,2)	0,88	0,33-2,21	0,94
Não	49 (89,1)	854 (87,8)	1,00		
Total	55	973			
Corioamnionite					
Sim	7 (14,9)	132 (14,7)	1,02	0,40-2,45	0,87
Não	40 (85,1)	769 (85,3)	1,00		
Total	47	901			
Uso de corticóide antenatal					
Não	27 (50)	463 (48,6)	1,06	0,59-1,90	0,95
Sim	27 (50)	490 (51,4)	1,00		
Total	54	953			
Idade gestacional (semanas)					
20 a 29	24 (44,4)	330 (34,9)	1,49	0,82-2,70	0,19
≥30	30 (55,6)	616 (65,1)	1,00		
Total	54	946			
Tipo de parto					
Transpelviano	25 (45,5)	510 (52,4)	0,76	0,42-1,36	0,39
Cesárea	30 (54,5)	463 (47,6)	1,00		
Total	55	973			
Sexo					
Feminino	31 (56,4)	505 (52,2)	1,18	0,66-2,13	0,65
Masculino	24 (43,6)	462 (47,8)	1,00		
Total	55	967			
Peso ao nascer (g)					
750-1249	39 (70,9)	576 (59,2)	1,68	0,89-3,20	0,11
1250-1500	16 (29,1)	397 (40,8)	1,00		
Total	55	973			
Estado nutricional					
PIG	28 (51,9)	502 (53,1)	0,95	0,53-1,72	0,97
AIG/GIG	26 (48,1)	444 (46,9)	1,00		
Total	54	946			
Apgar 1° minuto					
< 7	29 (54,7)	459 (48,4)	1,29	0,71-2,34	0,45
≥ 7	24 (45,3)	490 (51,6)	1,00		
Total	53	949			
Apgar 5° minuto					
< 7	9 (16,7)	151 (15,7)	1,07	0,47-2,35	0,99
≥ 7	45 (83,3)	808 (84,3)	1,00		
Total	54	959			

PIG-Pequeno para a idade gestacional; AIG-Adequado para a idade gestacional; GIG-Grande para a idade gestacional

Tabela 2– Fatores associados à nutrição em recém-nascidos de muito baixo peso, distribuídos quanto à ocorrência de enterocolite necrosante

Variáveis	Enterocolite Necrosante		OR	IC	P
	Sim (n=55) n (%)	Não (n=973) n (%)			
Início da dieta (dias de vida)					
≥ 5	11 (21,6)	137 (16,4)	1,80	0,56-6,14	0,53
2 a 4	35 (68,6)	585 (70,1)	1,34	0,49-3,98	
1	5 (9,8)	112 (13,4)	1,00		
Total	51	834			
Velocidade de progressão da dieta > 30 ml/Kg/dia (vezes)					
≥ 2	4 (7,8)	158 (19,3)	0,32	0,09-0,94	0,05
1	10 (19,6)	200 (24,4)	0,62	0,28-1,33	
0	37 (72,5)	461 (56,3)	1,00		
Total	51	819			
Uso de fórmula (dias)					
≥ 2	22 (40,0)	395 (40,6)	0,98	0,54-1,76	0,96
1	33 (60,0)	578 (59,4)	1,00		
Total	55	973			
Leite materno exclusivo (dias)					
< 7	52 (94,5)	752 (77,3)	5,09	1,50-20,85	0,004
≥ 7	3 (5,5)	221 (22,7)	1,00		
Total	55	973			
Atingiu dieta enteral plena					
Não	43 (81,1)	510 (53,0)	3,82	1,81-8,26	<0,001
Sim	10 (18,9)	453 (47,0)	1,00		
Total	53	963			
Uso do NPT					
Sim	44 (80,0)	593 (60,9)	2,56	1,25-5,37	0,007
Não	11 (20,0)	380 (39,1)	1,00		
Total	55	973			

NPT – nutrição parenteral

Tabela 3 – Fatores associados à assistência e morbidades do recém-nascido de muito baixo peso, distribuídos quanto à ocorrência de enterocolite necrosante

Variáveis	Enterocolite Necrosante		OR	IC	P
	Sim (n=55) n (%)	Não (n=973) n (%)			
Uso de antibiótico					
Sim	53 (96,4)	787 (80,9)	6,26	1,46-37,98	0,007
Não	2 (3,6)	186 (19,1)	1,00		
Total	55	973			
Uso do cateter umbilical (dias)					
> 8	28 (50,9)	554 (56,9)	1,08	0,35-3,73	0,19
1 a 7	25 (45,5)	339 (34,8)	1,24	0,39-4,39	
0	2 (3,6)	80 (8,2)	1,00		
Total	55	973			
Persistência do Canal Arterial					
Sim	17 (30,9)	185 (19,0)	1,91	1,00-3,59	0,05
Não	38 (69,1)	788 (81,0)	1,00		
Total	55	973			
Uso de indometacina					
Sim	10 (18,2)	97 (10,0)	2,01	0,91-4,32	0,09
Não	45 (81,8)	876 (90,0)	1,00		
Total	55	973			
Uso de fentanil					
Sim	3 (5,5)	61 (6,3)	0,86	0,21-3,01	0,55*
Não	52 (94,5)	912 (93,7)	1,00		
Total	55	973			
Uso de droga vasoativa					
Sim	7 (12,7)	253 (26,0)	0,42	0,17-0,98	0,04
Não	48 (87,3)	720 (74,0)	1,00		
Total	55	973			
Uso de oxigênio					
Sim	54 (98,2)	939 (96,5)	1,96	0,28-39,79	0,43*
Não	1 (1,8)	34 (3,5)			
Total	55	973			
Uso de ventilação mecânica					
Sim	30 (54,5)	506 (52,0)	1,11	0,62-1,99	0,82
Não	25 (45,5)	467 (48,0)	1,00		
Total	55	973			
Uso de ranitidina					
Sim	5 (9,1)	132 (13,6)	0,64	0,22-1,72	0,46
Não	50 (90,9)	841 (86,4)	1,00		
Total	55	973			

*Teste exato de Fisher

Tabela 4. Regressão logística dos fatores associados à enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso

Variáveis	ECN		OR bruto	p	OR ajustado	IC 95%	P
	Sim	Não					
Nível 1							
Leite materno exclusivo (dias)							
< 7	52	752	5,09	0,004	4,02	1,23-13,11	0,02
≥ 7	3	221	1,00		1,00		
Atingiu dieta enteral plena							
Não	49	756	3,35	0,02	3,50	1,73-7,08	0,001
Sim	4	207	1,00		1,00		
Uso da NPT							
Sim	44	593	2,56	0,007	2,70	1,33-5,47	0,006
Não	11	380	1,00		1,00		
Nível 2							
Uso de antibiótico							
Sim	53	787	6,26	0,007	3,37	0,75-15,09	0,11
Não	2	186	1,00		1,00		
Persistência do Canal Arterial							
Sim	17	185	1,91	0,05	1,16	0,57-2,35	0,68
Não	38	788	1,00		1,00		
Uso de intometacina							
Sim	10	97	2,01	0,09	1,53	0,66-3,52	0,32
Não	45	876	1,00		1,00		
Uso de droga vasoativa							
Sim	7	253	0,42	0,04	0,15	0,06-0,35	<0,001
Não	48	720	1,00		1,00		

NPT – nutrição parenteral

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A enterocolite necrosante é a emergência gastrointestinal mais comum em recém-nascidos, principalmente nos prematuros nascidos de muito baixo peso. A ocorrência da doença cresceu nas últimas décadas como consequência do aumento da sobrevivência dos recém-nascidos prematuros extremos secundários aos avanços nos cuidados intensivos neonatais. Com a maior sobrevivência, esses neonatos requerem um suporte nutricional especializado, mas por medo do desenvolvimento da enterocolite a dieta acaba sendo iniciada tardiamente e progredida lentamente.

Estudos antigos mostravam uma forte associação entre nutrição enteral e o desenvolvimento de enterocolite, fato que tem se modificado em estudos recentes. Inclusive, a utilização de protocolos de nutrição enteral tem levado a uma diminuição da ocorrência da doença, mostrando que a prática da nutrição enteral é um fator de risco modificável para enterocolite.

O uso do leite materno tem se afirmado como melhor dieta para o recém-nascido, tanto pela promoção do crescimento e desenvolvimento quanto pela proteção contra várias doenças, inclusive a enterocolite. Porém, as estratégias de quando iniciar e como progredir a dieta permanecem incertas na literatura, fato incentivador desta pesquisa. Neste estudo, o uso do leite materno se mostrou como fator protetor contra o desenvolvimento de enterocolite. Apesar de não termos conseguido responder a pergunta condutora do estudo, possivelmente pelas limitações metodológicas, o fato de alcançar uma dieta enteral plena nos primeiros 30 dias de vida e de não usar nutrição parenteral terem sido associados à proteção da enterocolite, sugere-se que iniciar a dieta precocemente e progredir mais rápido, com o objetivo de alcançar a dieta enteral plena mais rapidamente, também seja um fator protetor. Corroborando com esse dado, as crianças que atingiram em algum momento uma velocidade de progressão diária >30 ml/Kg/dia, também apresentaram proteção contra a doença.

Dessa forma, o uso do leite materno deve ser preconizado na nutrição enteral dos recém-nascidos. Propõe-se que a dieta para os RNMBP seja iniciada precocemente e avançada até atingir a dieta enteral plena, para oferecer ao RN um melhor suporte nutricional e reduzindo a ocorrência de enterocolite.

Utilizamos nesta pesquisa os dados de um banco secundário que foi coletado através da análise de prontuários retrospectivamente, podendo ter resultado na ausência de algumas informações além de perda de significância estatística de algumas variáveis na análise

multivariada uma vez que um pequeno número de crianças desenvolveu enterocolite. Estudos de intervenção controlados e randomizados, com tamanho amostral adequado, são necessários para dar uma estimativa mais precisa do efeito da introdução precoce e da velocidade de progressão diária da dieta no desenvolvimento de enterocolite em RNMBP.

6 REFERÊNCIAS

6 REFERÊNCIAS

AFRAZI, A. et al. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond. *Pediatr Res*, v. 69, n. 3, p. 183-188, 2011.

AGARWAL, R. et al. Minimal enteral nutrition. *Indian J Pediatr*, v. 68, n. 12, p. 1159-1160, 2001.

AKINBI, H. et al. Alterations in the host defense properties of human milk following prolonged storage or pasteurization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v. 51, n. 3, p. 347-352, 2010.

ALEXANDER, G. R. et al. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*, v. 87, n. 2, p. 163-168, 1996.

ALFALEH, K. et al. Probiotics for prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 5, 2012.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, v. 129, n. 3, p. e827-e841, 2012.

BALLARD, J. L. et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*, v. 119, n. 3, p. 417-423, 1991.

BALLOT, D. E.; CHIRWA, T. F.; COOPER, P. A. Determinants of survival in very low birth weight neonates in a public sector hospital in Johannesburg. *BMC Pediatr*, v. 10, n. 30, p. 1-11, 2010.

BEEBY, P. J.; JEFFERY, H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child*, v. 67, n. 4, p. 432-435, 1992.

BERMAN, L.; MOSS, R. L. Necrotizing enterocolitis: An update. *Semin Fetal Neonatal Med*, v. 16, n. 3, p. 145-150, 2011.

BERSETH, C. L. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant`s small intestine. *J Pediatr*, v. 120, n. 6, p. 947-953, 1992.

BERSETH, C. L.; BISQUERA, J. A.; PAJE, V. U. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, v. 111, n. 3, p. 529-534, 2003.

BOLISETTY, S. et al. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr*, v. 89, n. 10, p. 1226-1230, 2000.

BOMBELL, S.; MCGUIRE, W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 10, 2012.

BRAGA, T. D. et al. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled Trial. *Am J Clin Nutr*, v. 93, n. 1, p. 81-86, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de informações de nascidos vivos. Disponível em: <www.datasus.gov.br>. Acesso em 20 Setembro 2011.

BURY, R. G.; TUDEHOPE, D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 10, 2012.

CAPLAN, M. S. et al. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*, v. 116, n. 6, p. 960-964, 1990.

CAPLE, J. et al. Randomized, controlled trial of slow versus rapid feeding volume advancement in preterm infants. *Pediatrics*, v. 114, n. 6, p. 1597-1600, 2004.

CHAUHAN, M.; HENDERSON, G.; MCGUIRE, W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, v. 93, n. 2, F162-F166, 2008.

CHOKSHI, N. K. et al. The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*, v. 32, n. 2, p. 92-99, 2008.

CILIEBORG, M. S.; BOYE, M.; SANGILD, P. T. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev*, v. 88, s. 1, p. S41-S49, 2012.

CLARK, R. H. et al. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*, v. 32, n. 3, p. 199-204, 2012.

COTTEN, C. M. et al. Prolonged Duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of Necrotizing Enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, v. 123, n. 1, p. 58-66, 2009.

CURTIS, M. D.; RIGO, J. The nutrition of preterm infants. *Early Hum Dev*, v. 88, n. 1, p. S5-S7, 2012.

DEMPSEY, E.; MILETIN, J. Banked preterm versus banked term human milk to promote growth and development in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 10, 2012.

DESHPANDE, G. et al. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*, v. 125, n. 5, p. 921-930, 2010.

DEVENDER, R.; STUART R. D. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 5, 2012

DOLLBERG, S.; LUSKY, A.; REICHMAN B. Patent Ductus Arteriosus, Indomethacin and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Population-Based Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v. 40, n. 2, p. 184-188, 2005.

DOWNARD, C. D. et al. Altered intestinal microcirculation is the critical event in the development of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, v. 46, n. 6, p. 1023-1028, 2011.

EDELSON, M. B.; BAGWELL, C. E.; ROZYCKI, H. J. Circulating pro and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*, v. 103, p. 766-771, 1999.

EMAMI, C. N. et al. Role of the host defense system and intestinal microbial flora in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Surg Infect*, v. 10, n. 5, p. 407-417, 2009.

FALLON, E. M. et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *J Parenter Enteral Nutr*, v. 36, n. 5, p. 506-523, 2012.

FITZGIBBONS, S. C. et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*, v. 44, n. 6, p. 1072-1075, 2009.

GAGLIARDI, L. et al. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: Incidence and Non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v. 47, n. 2, p. 206-210, 2008.

GARTNER, L. M. et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, v. 115, n. 2, p. 496-506, 2005.

GIBBS, K.; LIN, J.; HOLZMAN, I. R. Necrotising Enterocolitis: The State of the Science. *Indian J Pediatr*, v. 74, n. 1, p. 67-72, 2007.

GORDON, P. V. et al. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol*, v. 27, n. 11, p. 661-671, 2007.

GUILLET, R. et al. Association of H2-Blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, v. 117, n. 2, p. e137-e142, 2006.

GUTHRIE, S. O. et al. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol*, v. 23, n. 4, p. 278-285, 2003.

HALLIDAY, H. L.; EHRENKRANZ, R. A.; DOYLE, L. W. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 10, 2012a.

_____. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 10, 2012b.

HEIMAN, H.; SCHANLER, R. J. Benefits of maternal and donor human milk for premature infants. *Early Hum Dev*, v. 82, n. 12, p. 781-787, 2006.

HENDERSON, G.; ANTHONY, M. Y.; MCGUIRE, W. Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 10, 2012.

HENRY, M. C.; MOSS, R. L. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*, v. 17, n. 2, p. 98-109, 2008.

HUNTER, C. J. et al. Evidence vs experience in neonatal practices in necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*, v. 28, n. 1, p. S9- S13, 2008.

KARAGIANNI, P. et al. Early versus delayed minimal enteral feeding and risk for necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted infants with abnormal antenatal doppler results. *Am J Perinatol*, v. 27, n. 5, p. 367-373, 2010.

KING, C. What's new in enterally feeding the preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, v. 95, n. 4, p. F304-F308, 2010.

KRISHNAMURTHY, S. et al. Slow versus rapid enteral feeding advancement in preterm newborn infants 1000-1499 g: a randomized controlled trial. *Acta Paediatr*, v. 99, n. 1, p. 42-46, 2010.

KUMAR, P.; SURESH, G. Complications after preterm birth: An Overview for emergency physicians. *Clin Pediatr Emerg Med*, v. 9, n. 3, p. 191-199, 2008.

KUSCHEL, C. A.; HARDING, J. E. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 10, 2012.

KUZMA-O'REILLY, B. et al. Evaluation, development, and implementation of potentially better practices in neonatal intensive care nutrition. *Pediatrics*, v. 111, n. 4, p. e461-e470, 2003.

LEAF, A. Early enteral feeding in high-risk preterm infants. *Infant*, v. 3, n. 1, p. 27-30, 2007.

LEAF, A.; ADEPT, C. I. G. Abnormal doppler enteral prescription trial study: the results of a trial of feeding in a high risk group of premature babies. *Minerva Pediatr*, v. 62, n. 3, p. 31-33, 2010.

LEAF, A. et al. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics*, v. 129, n. 5, p. e1260-e1268, 2012.

LE HUEROU-LURON, I.; BLAT, S.; BOUDRY, G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*, v. 23, n. 1, p. 23-36, 2010.

LIN, P. W.; STOLL, B. J. Necrotising enterocolitis. *Lancet*, v. 368, v. 9543, p. 1271-1283, 2006.

LIN, P. W.; NASR, T. R.; STOLL, B. J. Necrotizing Enterocolitis: Recent Scientific Advances in Pathophysiology and Prevention. *Semin Perinatol*, v. 32, n. 2, p. 70-82, 2008.

LUCAS, A; COLE, T. J. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*, v. 336, n. 8730, p. 1519-1523, 1990.

MAAYAN-METZGER, A. et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: Case-control study and review of the literature. *J Perinatol*, v. 24, n. 8, p. 494-499, 2004.

MACHADO, I. N. et al. Efeito da corticoterapia pré-natal na evolução de recém-nascidos com enterocolite necrosante. *Einstein*, v. 5, n. 3, p. 252-254, 2007.

MICROWITZ, M. J. et al. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics*, v. 125, n. 4, p. 777-785, 2010.

MIYAKI, M. et al. Enterocolite necrosante em serviço com banco de leite humano. *Pediatrics (São Paulo)*, v. 29, n. 3, p. 183-191, 2007.

MORALES, Y.; SCHANLER, R. J. Human milk and clinical outcomes in VLBW infants: How compelling is the evidence of benefit? *Semin Perinatol*, v. 31, n. 2, p. 83-88, 2007.

MORGAN, J.; YOUNG, L.; MCGUIRE, W. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Infect Dis*, v. 24, n. 3, p. 183-189, 2011.

_____. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 10, 2012a.

_____. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 10, 2012b.

NEU, J. Neonatal necrotizing enterocolitis: An update. *Acta Paediatr*, v. 94, s. 449, p. 100-105, 2005.

NEU, J.; WALKER, W. A. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*, v. 364, n. 3, p. 255-264, 2011.

NOWICKI, P. T. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when and how. *Semin Pediatr Surg*, v. 14, n. 3, p. 152-158, 2005.

OBLADEN, M. Necrotizing enterocolitis – 150 Years of Fruitless Search for the Cause. *Neonatology*, v. 96, n. 4, p. 203-210, 2009.

OLIVEIRA, N. D.; MIYOSHI, M. H. Avanços em enterocolite necrosante. *J Pediatr*, n. 81, p. S16-S22, 2005.

PARISH, A; BHATIA, J. Feeding strategies in the ELBW infant. *J Perinatol*, v. 28, s. 1, p. S18-S20, 2008.

PATOLE, S. K.; KLERK, N. Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, v. 90, n. 2, p. F147-151, 2005.

PETROSYAN, M. et al. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*, v. 25, n. 4, p. 309-318, 2009.

QUIGLEY, M. et al. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 10, 2012.

RAMJI, S. Enteral feeding of low birth weight infants. *Indian J Pediatr*, v. 69, n. 5, p. 401-404, 2002.

RAYYS, S. F. et al. Randomized trial of slow versus fast feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr*, v. 134, n. 3, p. 293-297, 1999.

REYNOLDS, R. M.; THUREEN, P. J. Special circumstances: Trophic feeds, necrotizing enterocolitis and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*, v. 12, n. 1, p. 64-70, 2007.

RIGO, J.; SENTERRE, J. Nutritional needs of premature infants: Current issues. *J Pediatr*, v. 149, s. 3, p. S80-S88, 2006.

ROJAHN, A.; LINDGREN, C. G. Enteral feeding in infants <1250g starting within 24 h postpartum. *Eur J Pediatr*, v. 160, n. 10, p. 629-632, 2001.

RONNESTAD, A. et al. Late-onset septicemia in a Norwegian National Cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics*, v. 115, n. 3, . e269-276, 2005.

SALHOTRA, A.; RAMJI, S. Slow versus fat enteral feed advancements in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*, v. 41, n. 5, p. 435-441, 2004.

SANKARAN, K. et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v. 39, n. 4, p. 366-372, 2004.

SCHANLER, R. J. et al. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mother's own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*, v. 116, n. 2, p. 400-406, 2005.

SCHANLER, R. J. Evaluation of the evidence to support current recommendations to meet the needs of premature infants: the role of human milk. *Am J Clin Nutr*, v. 85, s. 2, p. 625S-628S, 2007.

SCHMOLZER, G. et al. Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: clinical report and review of literature. *Pediatr Surg Int*, v. 22, n. 7, p. 573-580, 2006.

SHARMA, R; TEPAS III, J. J. Microecology, intestinal epithelial barrier and necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*, v. 26, n. 1, p. 11-21, 2010.

SHERMAN, M. P. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. *Clin Perinatol*, v. 37, n. 3, p. 565-579, 2010.

SIGGERS, R. H. et al. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. *J Nutr Biochem*, v. 22, n. 6, p. 511-521, 2011.

SILVA, A.; JONES, P. W.; SPENCER, S. A. Does human milk reduce infection rates in preterm infants? A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, v. 89, n. 6, p. F509-F513, 2004.

SULLIVAN, S. et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*, v. 156, n. 4, p. 562-567, 2010.

TERRIN, G. et al. Minimal enteral feeding reduces the risk of sepsis in feed-intolerant very low birth weight newborns. *Acta Paediatr*, v. 98, n. 1, p. 31-35, 2009.

TERRIN, G. et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*, v. 129, n. 1, p. e40-e45, 2012.

VERHASSELT, V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence. *Curr Opin Immunol*, v. 22, n. 5, p. 623-630, 2010.

VIEIRA, M. T. C.; LOPES, J. M. A. Fatores associados à enterocolite necrosante. *J Pediatr*, v. 79, n. 2, p. 159-164, 2003.

WALSH, M. C.; KLIEGMAN, R.M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*, v. 33, n. 1, p. 179-201, 1986.

WANG, Q.; DONG, J.; ZHU, Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very-low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg*, v. 47, n. 1, p. 241-248, 2012.

YEE, W. H. et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*, v. 129, n. 2, p. e298-e304, 2012.

YOUNG, C. M.; KINGMA, S. D. K; NEU, J. Ischemia-Reperfusion and neonatal intestinal injury. *J Pediatr*, v. 158, s. 2, p. e25-e28, 2011.

APÊNDICES

Apêndice A – Formulários de coleta de dados

Impacto do uso de probióticos na ocorrência de Enterocolite Necrosante: Um estudo de intervenção. Formulário 1- Identificação Materna / Pré-natal / Parto / Nascimento

Formulário 1 :Identificação Materna/ Pré-natal / Parto /Nascimento

I- Identificação (materna)

ID /_/_/_/

1- Qual o seu nome completo? _____

2- Onde a senhora mora?

Mora /_/_/

(1) Recife

(2) Região metropolitana do Recife. _____

(3) Interior urbano. _____

(4) Interior rural. _____

(5) outro estado. _____

3- Qual a sua data de nascimento? __/__/__

Nascmae /_/_/_/_/_/

4- Qual a sua idade? ____ anos.

idadMãe /_/_/_/

II – Dados obstétricos / pré-natal /nascimento

5- Quantas vezes a senhora ficou grávida? Total: ____ vezes.

Gesta /_/_/_/

(incluindo abortos,natimortos e atual gravidez)

6- Qual a data da sua última menstruação? __/__/__/_/

DUM

/_/_/_/_/_/

88/88/88 – Não sabe informar

7- A senhora fez acompanhamento de pré-natal na gestação atual? Prenat /_/_/

1- Sim 2- Não.

Se Sim:

8-Com quantos meses de gestação iniciou seu acompanhamento pré-natal?

____ meses 99- Não se aplica InicioPN /_/_/_/

9- Quantas consultas de pré-natal realizou durante esta gestação?

____ consultas. ConsulPN /_/_/_/

88- Não sabe informar

99- Não se aplica

10- A senhora fumou durante a gestação? (ao menos uma vez por semana)

1-Sim 2- Não **Fumo /_/_/**

11 – A senhora consumiu bebida alcoólica durante a gestação? (ao menos uma vez por semana).

1-Sim 2-Não **Álcool /_/_/**

12- A senhora fez uso de droga como cocaína durante a gestação? (qualquer quantidade): 1-Sim 2-Não **Coca /_/_/**

13- A Sra consumiu alguns desses alimentos (mostra ou lê a relação de alimentos com probióticos) nos últimos 7 dias antes do parto ao menos uma vez ao dia?

1- Sim 2- Não 8- Não sabe informar

Informações obtidas através do prontuário:

13- Hipertensão na gestação atual (Pré-eclampsia e/ou superposta)

1-Sim 2-Não **Hiperten /_/_/**

14- Eclampsia

Eclamp /_/_/

1-Sim 2-Não

15- Diabetes gestacional

Diabetes1 /_/_/

1-Sim 2-Não

16- Diabetes pré-gestacional

Diabetes2 /_/_/

1-Sim 2-Não

17- Cardiopatia

Cardio /_/_/

1-Sim 2-Não

18- Insuficiência rena aguda

IRA /_/_/

1-Sim 2-Não

19- Insuficiência renal crônica

IRC /_/_/

1-Sim 2-Não

20- Endocrinopatia (exceto diabetes).

Endocrin /_/_/

1-Sim 2-Não Se Sim: _____

21 – Outros estados mórbidos relevantes

Morbimãe /_/_/

1-Sim 2-Não Se sim: _____

22- Realizou USG com Dopplerfluxometria fetal?

1-Sim 2-Não

Doppler /_/_/

Se Sim:

23 – Data: __/__/__

Datdopl __/__/__

23- Resultado da Dopplerfluxometria fetal.

Doppler1 /_/_/

1-Fluxo normal 2-Diástole zero 3- Diástole reversa 9- Não se aplica

24- Uso de corticóide ante-natal? (se antes de 34 semanas de idade gestacional)

1-Sim 2-Não 9- Não se aplica

Cortiante /_/_/

Se sim:

25- Nº de doses utilizadas: _____

Dosecorti /_/_/

99- Não se aplica

26- Intervalo entre a última dose e o parto: _____ min

99- Não se aplica.

Interval /_/_/_/_/

III- Informações sobre o parto e o recém-nascido:

27- Data do parto : __/__/__

Datanasc /_/_/_/_/_/_/_/

28- Hora do parto: _____

Horanasc __/__:__/_

29- Tipo de parto:

1- Transpelviano. 2- Cesárea.

Tipopart /_/_/

30- Tipo de gestação:

Tipogest /_/_/

1- Única 2- Bigemelar 3- Trigemelar 4- Acima de três.

31 – Tempo Bolsa rota: _____

TBR /_/_/

32- Coriamnionite : 1- SIM 2- Não

Corio /_/_/

33- Apgar 1º minuto : _____

Apgar1: __/__/

34- Apgar 5º minuto: _____

Apgar5: __/__/

35- Peso de nascimento (g): _____

Pesonasc /_/_/_/_/_/_/

36- Sexo : 1- Masculino 2- feminino

Sexo /_/_/

37- Idade gestacional: _____ semanas (Ballard) **Ballard /_/_/_/**

38- Tempo de vida (em minutos) da realização do Ballard: _____ **TBallard /_/_/_/_/_/**

39- Comprimento (< 24 horas de vida) _____

Comp1 __/___/__/

40- Perímetro cefálico (< 24 horas de vida) _____

PC1 /_/____/__/

Formulário 2 - Alimentação enteral

ID: _____

**Impacto do uso de probióticos na ocorrência de Enterocolite Necrosante:
Um estudo de intervenção. Formulário 2 – Alimentação Enteral**

Nome: _____ Início da dieta: _____

Data:					Data:					Data:				
Peso:					Peso:					Peso:				
H	T	V	V	R	H	V	T	V	R	H	V	T	V	R
O	I	I	O	G	O	I	I	O	G	O	I	I	O	G
R	P	A	L	V/Cor	R	A	P	L		R	A	P	L	
A	O				A		O			A		O		
Total					Total					Total				
Quota/ RG %					Quota/ RG %					Quota/ RG %				

Via : S= SOG OR= Via Oral TIPO: OR =ordenhado/ BL=Banco de leite/ F=Fórmula/ P=Peito livre/ S= suspensa

RG= Resíduo gástrico : Claro= C Bilioso= B Sanguinolento =V A=ausente

Quota= total de ml/kg/dia RG% = percentual do RG em relação ao volume oferecido.

Formulário 3 - Morbidade

ID: _____

**Impacto do uso de probióticos na ocorrência de Enterocolite Necrosante:
Um estudo de intervenção. Formulário 3- Morbidade**

Nome: _____

Data:	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
Intervenção:					
ECN :					
Cirurgia:					
Sepse:					
Hemocultura					
Oxigenio					
Halo					
CPAP nasal					
VMA/IMV					
PCA					
Medicações					
Indometacina					
Teofilina					
Cafeína					
Cimetidina					
Ranitidina					
Paracetamol					

Fentanil					
Dormonid					
Antibiótico					
Tipo:					
Acesso					
Nenhum					
periférico					
Umbilical					
Dissecção					
PIC					
NPT					
QHT					
Óbito					
Alta					

Legenda: S sim

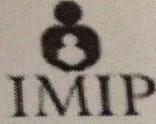
N não

~ mantido

ANEXOS

Anexo B - Parecer do comitê de ética em pesquisa n° 812

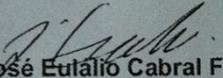
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica



DECLARAÇÃO

Declaro que o Projeto de pesquisa n°. 812 intitulado "**Impacto do uso de probióticos na ocorrência de enterocolite necrosante e no estado nutricional de recém-nascidos prematuros: um estudo intervenção**", apresentado pela Pesquisadora Marília de Carvalho Lima, foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira – IMIP, em Reunião Ordinária 03 de agosto de 2006. .

Recife, 04 de agosto de 2006.


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
e Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL – Dec. Lei 9851 de 08/11/67
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL – Dec. Lei 5015 de 14/05/84
UTILIDADE PÚBLICA FEDERAL – Dec. Lei 86738 de 30/07/81
INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 05.587-1
INSCRIÇÃO ESTADUAL: isento
CNPJ: 10.588.301/0001-29

Rua dos Coelho, 300 – Boa Vista
Recife - PE - Brasil CEP 50.070-550
FABX: (81) 2122.4100
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393
e-mail: imip@imip.org.br
home-page: www.imip.org.br