



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Andréa Souza Hachem

**Utilidade da aplicação de um escore de risco para a
predição de enterocolite necrosante no recém-nascido.**

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina pelo programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional associado à residência - MEPAREM.

Orientador: Prof. Dr. João Cesar Lyra

Coorientadora: Profa. Dra. Maria Regina Bentlin

**Botucatu
2022**

Andréa Souza Hachem

Utilidade da aplicação de um escore de risco para a
predição de enterocolite necrosante no recém-nascido.

Dissertação de mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestra em Medicina pelo
programa de Pós-Graduação Mestrado
Profissional associado à residência -
MEPAREM.

Orientador: Prof.Dr. João Cesar Lyra

Coorientadora: Profa.Dra. Maria Regina Bentlin

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Hachem, Andréa Souza.

Utilidade da aplicação de um escore de risco para a
predição de enterocolite necrosante no recém-nascido / Andréa
Souza Hachem. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: João Cesar Lyra
Coorientador: Maria Regina Bentlin
Capes: 40101088

1. Recém-nascido. 2. Intestino delgado - Infecções.
3. Regras de decisão clínica. 4. Diagnóstico. 5. Prognóstico.

Palavras-chave: Diagnóstico; Enterocolite necrosante;
Recém-nascido.

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Denise, minha referência de força e meu apoio incondicional, por ser exemplo e inspiração para ser uma pessoa mais gentil, carinhosa e paciente.

Ao meu pai, Roberto, meu exemplo de perseverança, por ser meu fã número um e por sua proteção, que me impulsionam e me permitem alcançar meus objetivos.

À minha irmã, Júlia, minha inspiração à ser mais corajosa e decidida, por ser minha maior crítica e minha “voz da consciência”.

Meu eterno reconhecimento a vocês, por me mostrarem o que é amor, cuidado e respeito, por me amarem infinitamente e por estarem sempre ao meu lado.

Aos meus avós maternos José Irineu e Luzinete, que mesmo ausentes fisicamente, nunca me deixaram. À minha avó Ilma, meu exemplo de generosidade e cuidado com o próximo e ao meu avô Georges, grande exemplo de dedicação e persistência, por todo o amor e apoio.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, que me guiou durante essa jornada. Agradeço pela força que me dá diariamente para enfrentar todos os desafios.

Ao Dr. João Cesar Lyra, por ser uma inspiração de médico e professor desde a graduação, por ter me incentivado a realizar o mestrado e por ter me dado todo o suporte necessário em todos os passos. Admiro muito sua dedicação aos pacientes e ao ensino. Com o senhor aprendi muito sobre neonatologia, sobre pesquisa científica e sobretudo sobre responsabilidade e empatia.

Aos pacientes e suas famílias, por confiarem em nosso trabalho, aqui representados pela prematura Aylla Sophia e sua mãe Maurina.

À Dra. Ligia, foi uma honra e privilégio que a senhora tenha participado da minha formação como neonatologista. À Dra Regina por ter me ensinado muito sobre enterocolite necrosante e por ser uma inspiração nos cuidados com os prematuros. À Dra Simone, pelo apoio essencial sempre que precisei e por ter sido extremamente importante na minha evolução pessoal e profissional. À equipe da Unidade Neonatal da Faculdade de Medicina de Botucatu, aqui representados pelas Dras. Ana Clara, Marília e Letícia.

À Ludmila, amiga da graduação, residência de pediatria e de neonatologia, que me auxiliou em muitas etapas desse trabalho e foi um importante ponto de apoio em todas as dificuldades. As minhas outras duas parceiras da residência de neonatologia, Fernanda e Isabela, por terem estado ao meu lado. À Juliana e Vitória, amigas da graduação e residência de pediatria, que me apoiaram neste desafio.

À equipe da biblioteca, em especial, Rinaldo pelo auxílio com as referências. À equipe da pós-graduação, especialmente, Daniele, por sanar dúvidas e ser sempre prestativa e solícita.

À minha família, por me apoiarem em todas as etapas e desafios, por serem minha base, minha força, meu porto seguro. Vocês estão juntos comigo na conclusão deste trabalho.

SUMÁRIO:

Lista de tabelas, quadros e figuras

Lista de abreviaturas e siglas

Resumo/Abstract

1.	Introdução	1
1.1.	<i>Histórico e epidemiologia.....</i>	<i>1</i>
1.2.	<i>Definição de classificação.....</i>	<i>2</i>
1.3.	<i>Etiologia e patogênese</i>	<i>3</i>
1.3.1.	<i>Papel da inflamação na etiologia da enterocolite necrosante.....</i>	<i>6</i>
1.4.	<i>Fatores de risco</i>	<i>7</i>
1.4.1.	<i>Pré-natais e perinatais.....</i>	<i>7</i>
1.4.2.	<i>Pós-natais.....</i>	<i>8</i>
1.5.	<i>Quadro clínico e diagnóstico.....</i>	<i>9</i>
1.6.	<i>Escore de risco para diagnóstico da enterocolite necrosante.....</i>	<i>10</i>
1.7.	<i>Abordagem terapêutica.....</i>	<i>11</i>
1.8.	<i>Prognóstico.....</i>	<i>12</i>
1.9.	<i>Prevenção.....</i>	<i>13</i>
2.	Justificativa do estudo	15
3.	Objetivos.....	16
3.1.	<i>Objetivo geral.....</i>	<i>16</i>
3.2.	<i>Objetivos específicos.....</i>	<i>16</i>
4.	Métodos.....	17
4.1.	<i>Desenho do estudo.....</i>	<i>17</i>
4.2.	<i>Casuística.....</i>	<i>17</i>
4.3.	<i>Crítérios de inclusão e exclusão.....</i>	<i>17</i>
4.4.	<i>Variáveis estudadas e definições adotadas</i>	<i>17</i>
4.5.	<i>Avaliação estatística</i>	<i>19</i>
4.6.	<i>Aspectos éticos</i>	<i>20</i>
5.	Resultados	21
5.1.	<i>Comparação de casos confirmados versus não confirmados.....</i>	<i>21</i>
5.2.	<i>Avaliação do Escore Battersby para discriminação dos casos de enterocolite necrosante</i>	<i>33</i>
5.3.	<i>Comparação entre o escore de Battersby e os critérios da Rede Vermont-Oxford.....</i>	<i>36</i>
6.	Discussão	38

7.	Conclusão.....	43
8.	Referências.....	44
9.	Anexos.....	54

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS:

Figura 01: Critérios de Bell modificados para estadiamento da enterocolite necrosante.....	3
Figura 02: Critérios de enterocolite necrosante pela Rede Vermont Oxford Network.....	3
Figura 03-A: Escore para pontuação de acordo com achados clínicos e radiográficos.....	11
Figura 03-B: Probabilidade de enterocolite necrosante de acordo com a pontuação e a idade gestacional.....	11
Figura 04: Fluxograma de seleção da amostra.....	21
Tabela 01 - Características maternas e gestacionais.....	22
Tabela 02 - Características gerais dos recém-nascidos com suspeita de enterocolite necrosante.....	23
Tabela 03 - Procedimentos e comorbidades dos recém-nascidos com suspeita de enterocolite necrosante.....	24
Tabela 04 – Início e progressão de dieta nos pacientes com suspeita de enterocolite necrosante.....	27
Figura 05: Tipo de dieta que o paciente estava recebendo no momento da suspeita diagnóstica de enterocolite necrosante.....	28
Tabela 05 - Achados clínicos, laboratoriais e radiológicos no momento da suspeita diagnóstica da enterocolite necrosante.....	29
Figura 06: Bactérias encontradas nas hemoculturas coletadas no momento da suspeita diagnóstica de enterocolite necrosante.....	30
Figura 07: Manifestações clínicas encontradas no momento da suspeita diagnóstica de enterocolite necrosante.....	30
Figura 08: Achados radiográficos descritos no momento da suspeita diagnóstica de enterocolite necrosante.....	31
Tabela 06 - Evolução e desfechos dos casos.....	33
Tabela 07 - Análise do resultado do Escore de Battersby para predição do diagnóstico de enterocolite necrosante para o total de casos e para cada faixa de idade gestacional.....	34
Tabela 08 – Determinação do ponto de corte da amostra estudada, de acordo com as curvas ROC.....	34
Figura 09-A: Curva ROC para amostra total (N=89)	35
Figura 09-B: Curva ROC para < 30 semanas (N=40)	35
Figura 09-C: Curva ROC para 30 semanas a < 37 semanas (N=41)	36

Tabela 09 – Análise comparativa do escore de Battersby e critérios da rede Vermont-Oxford, na predição do diagnóstico de enterocolite necrosante	37
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ECN	Enterocolite necrosante
S	Sensibilidade
E	Especificidade
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
ROC	<i>Receiver Operator Curve</i>
TGI	Trato gastrointestinal
BP	Baixo peso
PIG	Pequeno para a idade gestacional
EBP	Extremo baixo peso
IG	Idade gestacional
MBP	Muito baixo peso
PN	Peso de nascimento
NICHD	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>
PIF	Perfuração intestinal focal
RCF	Restrição de crescimento fetal
UTIN	Unidade de terapia intensiva neonatal
EGF	Fator de crescimento epidérmico
HB-EGF	Fator de crescimento epidérmico ligado a heparina
EPO	Eritropoietina
IL	Interleucina
PAF	Fator de ativação plaquetária
NO	Óxido nítrico
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
PCA	Persistência de canal arterial
I-FABP	<i>Fatty acid-binding protein</i>
US	Ultrassom
LE	Laparotomia exploradora
CEAN	Corticosteroide antenatal
IgA	Imunoglobulina A
NET	Nutrição enteral trófica
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
AIG	Adequado para idade gestacional
GIG	Grande para idade gestacional
SNAPPE II	<i>Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II</i>
HPIV	Hemorragia peri-intraventricular
CPAP	Pressão contínua nas vias aéreas
NIPPV	Ventilação nasal intermitente por pressão positiva

Resumo

Hachem AS. **Utilidade da aplicação de um escore de risco para a predição de enterocolite necrosante no recém-nascido** [dissertação]. Botucatu: MEPAREM - Mestrado Profissional Associado à Residência Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2022

Introdução. A enterocolite necrosante (ECN) é uma doença grave, cujo diagnóstico preciso e precoce pode influenciar no prognóstico. A utilização de escores de probabilidade pode ser útil para identificação dos casos.

Objetivos. Comparar os recém-nascidos com hipótese de ECN em relação às características clínicas, laboratoriais e radiológicas e avaliar a utilidade de um escore de probabilidade de risco para ECN na predição do diagnóstico em recém-nascidos com hipótese clínica da doença.

Métodos. Coorte retrospectiva com inclusão de todos os recém-nascidos com suspeita de ECN, entre junho/2012 e julho/2020, subdivididos em dois subgrupos: ECN confirmada e ECN não confirmada e comparados em relação às variáveis maternas, gestacionais e características clínicas, laboratoriais e radiológicas, no momento da hipótese diagnóstica. O escore foi calculado de acordo com o escore de Battersby, ou seja, divididos em 3 faixas de idade gestacional (< 30 , $30 \text{ a } < 37$ e ≥ 37 semanas) e segundo os achados de alteração de cor abdominal, dor à palpação, resíduo bilioso associado à distensão abdominal, sangue nas fezes, presença de pneumoperitônio, alça fixa, ar no sistema porta-hepático e pneumatose intestinal. Os subgrupos foram comparados em relação aos valores de sensibilidade (S), especificidade (E), acurácia, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Foram também construídas as curvas ROC (*Receiver Operator Curve*) para determinação de ponto de corte na amostra estudada.

Resultados. Foram estudados 103 recém-nascidos, sendo 47 casos confirmados e 56 não confirmados. Não houve diferença entre os grupos em relação às variáveis maternas e gestacionais e características gerais dos recém-nascidos. Pacientes do grupo ECN confirmada iniciaram a dieta enteral e atingiram a dieta plena mais cedo, com menor uso de leite materno exclusivo e introdução mais frequente de fórmula até 72 horas antes do aparecimento dos sinais e sintomas; também nesse grupo observou-se maior gravidade no momento da suspeita diagnóstica, caracterizada por maior frequência de manifestações sistêmicas e pneumatose intestinal na radiografia. O escore de Battersby foi capaz de predizer o diagnóstico final em

74% dos casos (66/89), com sensibilidade de 81%, especificidade de 69%, VPP de 63% e VPN de 83%. O ponto de corte encontrado na amostra foi de 3 (S=79; E=84%).

Conclusão: Neste estudo, recém-nascidos que receberam menos leite materno e que apresentaram quadro clínico inicial mais grave tiveram o diagnóstico confirmado de ECN mais frequentemente. A utilização do escore de Battersby foi mais útil na predição de casos não confirmados.

Palavras-chave: Enterocolite necrosante; Recém-nascido; Diagnóstico.

Abstract

Hachem AS. **Usefulness of a risk score to predict the diagnosis of necrotizing enterocolitis in the newborns [dissertation]**. Botucatu: MEPAREM - Mestrado Profissional Associado à Residência Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2022

Introduction. Necrotizing enterocolitis (NEC) is a serious disease, whose accurate and early diagnosis can influence the prognosis. The use of probability scores can be useful for case identification.

Objective. To compare newborns with a hypothesis of NEC in terms of clinical, laboratory and radiological characteristics and to assess the usefulness of a risk probability score for NEC in predicting the diagnosis in newborns with a clinical hypothesis of the disease.

Methods. Retrospective cohort study including all newborns with suspected NEC, between June/2012 and July/2020, subdivided into two subgroups: confirmed NEC and unconfirmed NEC and compared in terms of maternal and gestational variables, and also clinical, laboratory and radiological findings at the moment of the diagnostic hypothesis. The score was calculated according to the Battersby score, that is, divided into 3 ranges of gestational age (< 30, 30 to < 37 and ≥ 37 weeks) and according to the findings of abdominal discoloration, abdominal tenderness, increased and/or bilious aspirates associated with abdominal distention, blood in the stool, presence of pneumoperitoneum, fixed loop, portal venous gas system and intestinal pneumatosis. Subgroups were compared in terms of sensitivity (S), specificity (E), accuracy, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). The Receiver Operator Curves (ROC) were also constructed to determine the cut-off point in the studied sample.

Results. A total of 103 newborns were studied, with 47 confirmed cases and 56 unconfirmed. There was no difference between the groups regarding maternal and gestational variables and general characteristics of the newborns. Patients in the confirmed NEC group started the enteral diet and reached the full diet earlier, with less use of exclusive breast milk and more frequent introduction of formula up to 72 hours before the appearance of signs and symptoms; also in this group, greater severity was observed at the time of diagnostic suspicion, characterized by a greater frequency of systemic manifestations and pneumatosis intestinalis on radiography. The Battersby score was able to predict the final diagnosis in 74% of cases (66/89), with

sensitivity of 81%, specificity of 69%, PPV of 63% and NPV of 83%. The cut-off point found in the sample was 3 (S=79; E=84%).

Conclusion. In this study, newborns who received less breast milk and who had a more severe initial clinical condition were more frequently confirmed with the diagnosis of NEC. The use of the Battersby score was more useful in predicting unconfirmed cases.

Keywords: Necrotizing enterocolitis; Newborn; Diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Histórico e epidemiologia

A enterocolite necrosante (ECN) é uma inflamação que afeta o trato gastrointestinal (TGI) quase exclusivamente de recém-nascidos, predominantemente de prematuros. Os achados clínicos podem ser inespecíficos, dificultando o seu diagnóstico e essa doença é a emergência cirúrgica mais comum em recém-nascidos, gerando custos elevados ao sistema de saúde¹.

Os primeiros registros de mortes de recém-nascidos com achados patológicos de perfuração intestinal datam do século XIX, quando, em 1888 Paltauf, descreveu 5 pacientes que morreram devido a uma grave peritonite². Porém, foi somente no século XX, em 1953, que Schmid e Quaiser usaram pela primeira vez o termo *enterocolite necrosante*³. Em 1964, Berton reportou achados clínicos e radiográficos de 21 pacientes com ECN⁴ e em 1975 Santulli deu início à hipótese de que o desenvolvimento da ECN teria 3 componentes essenciais: lesão da mucosa intestinal, presença de bactérias e disponibilidade de um substrato metabólico (presença de alimentação enteral)⁵.

A ECN é, predominantemente, uma doença de prematuros de baixo peso (BP), não necessariamente pequenos para a idade gestacional (PIG), tendo maior risco os de extremo baixo peso (EBP) e os menores que 28 semanas de idade gestacional (IG)⁶⁻⁸. Apenas 7-13% dos casos ocorrem em recém-nascidos de termo^{9,10}. Avanços nos cuidados com prematuros levaram a um aumento na população com risco para ECN, que tem uma morbidade e mortalidade maior que qualquer outra condição gastrointestinal que necessite de cirurgia.

A incidência entre prematuros de muito baixo peso (MBP) é de 3 a 11%¹¹⁻¹³, e aumenta quanto menor a IG e o peso de nascimento (PN)^{12,14-16}. Lemon e colaboradores (2001) realizaram um grande estudo multicêntrico prospectivo da *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) com 4438 pacientes entre 501 e 1500g, mostrando uma incidência de ECN de 14%, 9%, 5% e 3%, nos recém-nascidos com PN de 501-750g, 751-1000g, 1001-1250g e 1251-1500g, respectivamente¹². Outros estudos também mostraram que incidência da ECN aumenta com a diminuição da IG^{8,10,16-18}. Por esse motivo, especula-se que a maturidade do TGI possua um importante papel no risco da doença¹⁹.

A incidência da ECN varia de acordo com o estadiamento da enfermidade, alcançando valores de 17-22%, quando se considera a denominada suspeita de ECN^{8,13}. Outro problema é que, frequentemente, a incidência é calculada considerando-se o número de casos

dividido pelo total de recém-nascidos, ignorando aqueles que morrem nos primeiros dias de vida, antes mesmo de serem alimentados e com baixíssimas chances de desenvolver ECN²⁰. Um estudo, que excluiu os óbitos precoces (até o 7º dia de vida) e incluiu apenas os pacientes que receberam alimentação, mostrou uma incidência de 15%²¹.

1.2. Definição e classificação

Em 1978, Bell e colaboradores²² publicaram uma primeira proposta para a definição da ECN que, na prática, acabou por se tornar um tipo de classificação para os casos, de acordo com achados clínicos e radiográficos. De acordo com essa primeira descrição, a ECN é classificada em 3 estádios, sendo: estadio 1 - suspeita de ECN; estadio 2 - ECN definitiva, na qual quase sempre há evidência de pneumatose intestinal e estadio 3 - ECN avançada, marcada por pneumoperitônio ou outros achados clínicos sugestivos de dano tecidual irreversível, com perfuração, tendo indicação cirúrgica. Em 1987 esses critérios foram modificados²³, sendo acrescentados os subtipos A e B em cada um dos graus. De acordo com essa proposta, são sugeridos os tipos de tratamento à depender do estadiamento do paciente (**Figura 01**). Embora largamente utilizada, esta classificação possui algumas limitações como: não considera fatores de risco, como IG, PN e idade gestacional corrigida, não faz o diagnóstico diferencial com perfuração intestinal focal (PIF) e não define critérios diagnósticos claros, mas sim graus de gravidade da doença.

Outra consideração a respeito dessa classificação, refere-se a ECN estadio 1. Se, por um lado, a identificação dos chamados “casos suspeitos” pode ser útil para a detecção precoce de possíveis casos que irão evoluir para o diagnóstico de ECN de fato, por outro lado, alguns pacientes com quadros inespecíficos, como intolerância alimentar por exemplo, são rotulados como tendo ECN e acabam recebendo tratamento agressivo, como jejum e antibioticoterapia. Não há evidências de que a ECN grau 1 possa progredir para os graus 2 ou 3. Além disso, com o aumento da sobrevivência de prematuros extremos, aumentou também o número de pacientes classificados como ECN grau 1 que não desenvolvem a doença propriamente dita²⁴.

Com foco nessas limitações, mais recentemente uma nova definição de ECN foi proposta pela Rede *Vermont Oxford Network* (VON) para recém-nascidos com PN menor ou igual a 1500g e menores de 32 semanas de IG, excluindo casos de PIF na cirurgia ou pós morte (**Figura 02**)²⁵.

ESTADIO	SINAIS SISTÊMICOS	SINAIS INTESTINAIS	ACHADOS RADIOGRÁFICOS	TRATAMENTO
IA	Distermia, apneia, bradicardia, letargia	Resíduo gástrico, distensão abdominal, vômito, sangue oculto nas fezes	Normal ou distensão de alças	Jejum e antibiótico por 3 dias
IB	Igual IA	Sangue nas fezes	Igual IA	Igual IA
IIA	Igual IA	RHA diminuídos ou abolidos, pode ter dor a palpação abdominal	Pneumatose	Jejum e antibiótico por 7-10 dias
IIB	Acidose metabólica e plaquetopenia	RHA abolidos, dor a palpação, pode ter celulite de parede e massa em QID	Pode ter ar no sistema porta ou ascite	Jejum e antibiótico por 14 dias
IIIA	Acidose mista, instabilidade hemodinâmica e respiratória	Piora da dor à palpação e distensão, eritema parede abdominal	Ascite	Suporte clínico, paracentese, cirurgia se não houver melhora em 24-48h
IIIB	Igual IIIA	Igual IIIA	Pneumoperitônio	Cirurgia

Figura 01: Critérios de Bell modificados para estadiamento da enterocolite necrosante

RHA: ruídos hidroaéreos; QID: quadrante inferior direito.

OBS: A cada estadio são acrescentadas as características encontradas em relação ao estadio anterior.

Adaptado de Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. Curr Probl Pediatr. 1987;17:213-88.

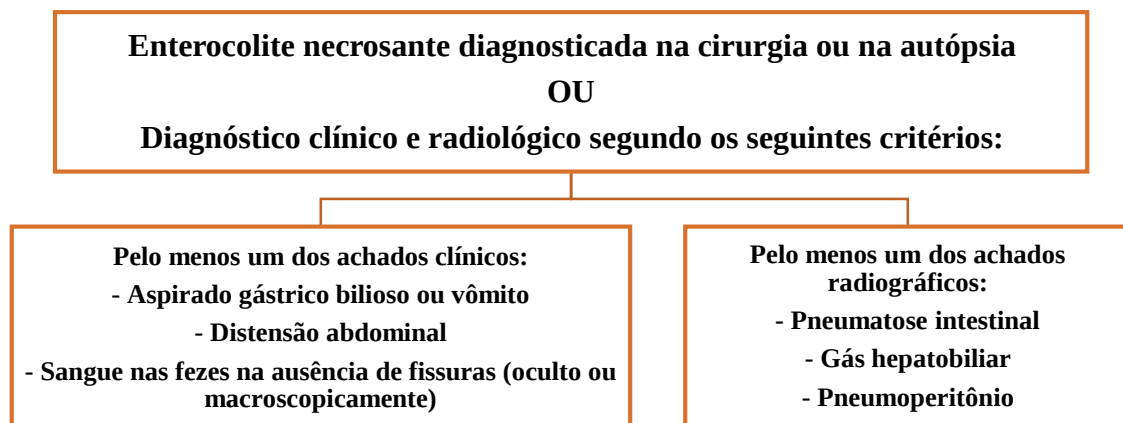


Figura 02: Critérios de enterocolite necrosante pela Rede Vermont Oxford Network

OBS: Peso de nascimento $\leq 1500\text{g}$ e idade gestacional < 32 semanas e excluídos casos de perfuração intestinal focal.

Adaptado de Vermont Oxford Network. 2019 manual of operations: part 2. Data definitions & infant data forms. Release 23.2 [Internet]. Burlington: VON; 2019 [citado 21 Mar 2022]. Disponível em: <https://vtoxford.zendesk.com/hc/en-us/articles/360013115393-2019-Manual-of-Operations-Part-2-Release-23-2-PDF->

1.3. Etiologia e patogênese

A patogênese da ECN ainda não é completamente esclarecida e deve ser entendida de forma diferente, dependendo da IG do paciente. A forma clássica, e mais comum, da ECN é

a que ocorre nos prematuros e que surge a partir da segunda semana de vida. Já nos recém-nascidos de termo, a doença, tipicamente, surge nos primeiros dias de vida e tem como principal fisiopatologia a má perfusão da circulação mesentérica, que ocasiona uma lesão hipóxico-isquêmica no TGI. Esta alteração da perfusão pode ocorrer em recém-nascidos com cardiopatias congênitas, anomalias intestinais, restrição de crescimento fetal (RCF), policitemia, sepse, hipotensão, asfixia perinatal e, mais recentemente observada, em filhos de mães usuárias de cocaína ou narcóticos opioides. Nessas situações, além do baixo fluxo mesentérico, frequentemente os pacientes são alimentados com fórmula e, muitas vezes, com volumes maiores do que receberiam se estivessem em seio materno²⁶.

Em uma comparação entre recém-nascidos a termo com ECN secundária à cardiopatia congênita e prematuros com ECN clássica, foram observados melhores desfechos no curto e no longo prazo nos casos relacionados a cardiopatias, o que levou os autores do estudo a concluir que essas duas condições deveriam ser consideradas como sendo distintas, sugerindo, inclusive, uma mudança da nomenclatura. Essa distinção poderia ser útil até mesmo para o planejamento da abordagem terapêutica da ECN relacionada à cardiopatia, uma vez que, em tese, medidas específicas para otimizar o débito cardíaco seriam suficientes para o restabelecimento do fluxo mesentérico²⁷.

A ECN dos prematuros tem uma fisiopatologia multifatorial e inclui a interação de importantes fatores, como: imaturidade do TGI, predisposição genética, alterações na microbiota intestinal, bactérias patogênicas, características da nutrição enteral e lesão hipóxico-isquêmica intestinal. A imaturidade do TGI se deve à dismotilidade do intestino do prematuro, barreira de mucina diminuída, maior permeabilidade do epitélio e quantidade de imunoglobulinas e imunidade reduzidas²⁸.

Diversos estudos, incluindo os realizados com pares de gêmeos, têm demonstrado que o risco de ECN sofre influência de fatores ambientais e genéticos²⁹. Estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que afro-americanos têm maior risco do que os caucasianos^{13,30}. Variações genéticas podem ocasionar algum grau de desregulação da resposta inflamatória, aumentando o risco de ECN³¹. Isso ocorre quando há: alterações no receptor da imunoglobulina única e Toll-interleucina e essas alterações podem ser uma menor expressão dos receptores ou uma mutação dos mesmos^{32,33}; atuação exacerbada do gene relacionado a autofagia (ATG16L1)³⁴; variantes da lectina ligada a manose³⁵⁻³⁷; maior expressão de fator nuclear kappa-beta^{38,39}; polimorfismos no fator de crescimento vascular endotelial⁴⁰.

A disbiose microbiana traduz a inadequada colonização inicial do TGI, que pode ocorrer devido a algumas práticas comumente realizadas em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). Entre estas práticas estão: uso de antibiótico nos primeiros dias de vida, pouca ou nenhuma alimentação enteral por períodos prolongados, uso de fórmula no lugar do leite materno e uso de bloqueadores de receptores H2 (responsáveis por diminuição da secreção ácida gástrica). A acidez gástrica é um fator de proteção natural, que favorece a preservação da microbiota intestinal⁴¹ e protege o TGI contra a ECN^{20,27,42}. Caracteristicamente, os prematuros já apresentam menor acidez gástrica, sendo então necessário o uso ainda mais criterioso de bloqueadores H2 nesses pacientes. O uso de antibióticos de amplo espectro empiricamente no início da vida aumenta o risco de ECN, e esse risco se torna duas vezes maior quando o tratamento é prolongado para 5 a 7 dias^{43,44}.

As bactérias têm um importante papel na patogênese da ECN, o que pode ser demonstrado pelo fato de que a doença pode acontecer em “surto epidêmicos”, ou seja, vários casos em um curto espaço de tempo, dentro de uma mesma unidade e com o mesmo agente infeccioso⁴⁵, muitas vezes acometendo pacientes sem qualquer fator de risco conhecido. Além disso, a pneumatose, que é um dos principais achados radiológicos encontrados na ECN, representa gás na submucosa, produzido por fermentação bacteriana⁴⁶, o que reforça a sua relação com infecção. Um estudo prospectivo identificou a presença de *Clostridium perfringens* na flora bacteriana do mecônio em pacientes que evoluíram com ECN⁴⁷. Os autores sugerem que o fato da doença ocorrer após a primeira semana de vida, apoiaria a relação da ECN com o padrão de colonização intestinal⁴⁷.

Cerca de 90-95% dos casos de ECN ocorrem após o início da nutrição enteral^{28,48}, reforçando o papel da alimentação como substrato metabólico na patogênese da doença. O receio de que a dieta possa contribuir para a ECN, fez com que, ao longo do tempo, os neonatologistas atrasassem o início da nutrição enteral. Porém, estudos vêm mostrando que esta prática não previne a ECN. Em uma revisão sistemática, Morgan e colaboradores (2013) analisaram 9 ensaios clínicos randomizados que compararam o início da dieta precoce versus início tardio (mais de 4 dias de vida) em prematuros de MBP, demonstrando que o atraso no início da nutrição enteral não diminui a incidência de ECN⁴⁹. Cabe ressaltar que neste estudo havia número reduzido de prematuros extremos ou de EBP, grupo para o qual ainda são necessários mais estudos. O mesmo raciocínio se aplica sobre progredir a dieta mais lentamente (10 a 20ml/kg/dia) ou mais rapidamente (30 a 40ml/kg/dia)⁵⁰ ou ao volume de leite oferecido no início da dieta. Uma meta-análise publicada em 2019 comparou a segurança entre início da

dieta enteral com 80ml/kg/dia ou 20ml/kg/dia. Não houve diferença na incidência de ECN entre os dois grupos, porém não foram incluídos recém-nascidos menores de 1000g ou 28 semanas⁵¹.

Outro fator importante envolvido na etiopatogenia da ECN refere-se ao tipo de nutrição utilizada, e o uso de fórmulas lácteas é associado a um risco mais elevado em comparação ao uso do leite humano⁵²⁻⁵⁴. Os componentes da fórmula e sua osmolaridade mais alta podem ser prejudiciais à barreira intestinal. Além disso, deve ser levada em conta a perda dos elementos protetores do leite humano, especialmente do leite materno, como: células de defesa, imunoglobulinas, probióticos, oligossacarídeos, lactoferrina, alfa-lactoalbumina, fator de crescimento epidérmico (EGF), complemento C3, ácidos graxos, mucinas antivirais, entre outros²⁸. Quanto à adição de fortificantes ao leite humano, uma revisão sistemática de 2016 mostrou que essa prática não aumentou a incidência de ECN⁵⁵.

Quanto ao papel da lesão hipóxico-isquêmica para desenvolvimento da ECN, considera-se que a diminuição do fluxo sanguíneo intestinal possa contribuir como componente na cascata inflamatória, que causaria a lesão intestinal⁵⁶. O comprometimento da barreira epitelial intestinal com possibilidade de translocação bacteriana parece ser o primeiro evento que causa a liberação de mediadores inflamatórios^{20,57}.

1.3.1. Papel da inflamação na etiologia da enterocolite necrosante

Todos os fatores citados anteriormente contribuem para a ativação de uma cascata inflamatória intensa, que pode levar à necrose intestinal. Entre os mediadores inflamatórios que contribuem para a patogênese da ECN, podem-se destacar: EGF, EGF ligado a heparina (HB-EGF) e a eritropoietina (EPO)⁵⁸. O EGF age na diferenciação e proliferação de células epiteliais e, juntamente com o HB-EGF, age na reparação da mucosa intestinal danificada⁵⁸. Ambos são produzidos pelo recém-nascido e estão presentes no leite materno. Ensaio clínico mostrou associação de níveis baixos de EGF com maior incidência de ECN⁵⁹. Estudos com modelos animais mostraram que administração de EGF pode diminuir a incidência de ECN⁶⁰, mas não tiveram o mesmo resultado na administração conjunta de EGF e HB-EGF⁶¹. A EPO também parece ter um papel no desenvolvimento do TGI⁶². Em metanálise, prematuros que receberam EPO tiveram um menor risco de desenvolver ECN, comparados aos que não receberam, porém com baixo nível de evidência⁶³.

As citocinas inflamatórias parecem ter um importante papel na patogênese da ECN. As interleucinas (IL-4, IL-10 e IL-11) têm um papel protetor no TGI⁵⁸ e estão sendo estudadas como possíveis propostas terapêuticas.

O fator de ativação plaquetária (PAF), lipopolissacarídeos, o óxido nítrico (NO) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) são mediadores envolvidos na patogênese da ECN⁶⁴⁻⁶⁶. PAF é um fosfolipídio endógeno com potente ação pró-inflamatória⁶⁶, se encontra elevado em recém-nascidos com ECN e sua administração endovenosa em animais induziu ECN⁶⁷. A administração de uma enzima que degrada o PAF em animais diminuiu risco de ECN⁶⁸.

A arginina é substrato para formar o NO, que é um potente vasodilatador e regula o fluxo sanguíneo da mucosa, ajudando a manter sua integridade, tendo um papel protetor no TGI^{31,58}. Estudo prospectivo com 53 prematuros mostrou níveis mais baixos de arginina naqueles com diagnóstico de ECN, comparados ao grupo controle⁶⁹. Em uma revisão sistemática da literatura foi observado diminuição de ECN em pacientes que receberam suplementação de arginina⁷⁰.

1.4. Fatores de risco

1.4.1. Pré-natais e perinatais

Eventos pré-natais são também considerados relevantes para o possível desenvolvimento de ECN no recém-nascido. A presença de corioamnionite como fator de risco já foi confirmada em metanálise publicada em 2013⁷¹, assim como a ruptura prolongada de membranas ovulares^{13,72,73}. Em ambas as situações se considera o papel da inflamação como principal fator envolvido.

Entre os fatores de risco perinatais, ou relacionados ao parto, estão a alteração de fluxo sanguíneo, a RCF e o nascimento com peso abaixo do percentil 10⁷⁴. Mostrou-se que o comprometimento do fluxo sanguíneo antes ou durante o parto, por exemplo devido descolamento de placenta, pode levar à isquemia para o feto, o que aumenta o risco de ECN⁷⁵. Pacientes com RCF tem risco aumentado para ECN^{75,76,77}, sendo esse risco ainda maior quando há também alteração no doppler obstétrico⁷⁸.

Estudos observacionais demonstram que, ao nascimento, sinais de que houve falha nos mecanismos de transição, como a necessidade de reanimação, o escore de APGAR baixo, a acidose no sangue do cordão e a necessidade precoce de ventilação mecânica estão associadas a ECN⁷⁹. A via de parto e o tempo de clampeamento do cordão não influenciam no risco de ECN⁷⁴.

1.4.2. Pós-natais

Algumas morbidades neonatais são relatadas como fatores que aumentam o risco de ECN, como exemplos a sepse⁷⁹, a hipoxemia (saturação alvo abaixo de 85-89%)⁸⁰, a persistência do canal arterial (PCA) e seu tratamento e a anemia com ou sem transfusão de hemácias⁷⁴.

A relação entre a transfusão de hemácias e o risco de ECN vem sendo discutida em alguns estudos, que mostram uma relação temporal entre os eventos⁸¹ e propõem que a hipóxia tecidual, a inflamação e a desregulação da vascularização mesentérica associadas às transfusões poderiam levar à ECN. Porém, os estudos que avaliam essa relação são conflitantes. Enquanto duas metanálises de 2012^{82,83} mostraram um aumento no risco de ECN até 48 horas após uma transfusão, duas outras metanálises, publicadas em 2017, não evidenciaram essa associação^{84,85}. Uma outra metanálise mostrou que a transfusão pode ser um fator protetor para ECN⁸⁶. Desta forma, a relação entre ECN e a transfusão sanguínea permanece como uma questão não resolvida. Discute-se que os mecanismos de agressão intestinal podem ocorrer tanto como resultado da transfusão, como da anemia propriamente dita, por comprometer o fluxo sanguíneo intestinal, agindo de forma independente ou combinada⁸⁷. Em 2016, Patel e colaboradores demonstraram que era a anemia grave que contribuía para desenvolver a ECN e não a transfusão⁸⁸. Toda essa discussão levou autores a pensarem que essa poderia ser uma entidade distinta, chamada de ECN relacionada a transfusão²⁴. Diante dessas incertezas, a maioria dos especialistas recomenda a suspensão da dieta enteral antes, durante e após a transfusão. Uma revisão sistemática com 7 estudos observacionais mostrou que o jejum durante a transfusão diminuiu o risco de ECN⁸⁹.

Em relação ao PCA, considera-se que essa entidade possa predispor à ECN por diminuir o fluxo sanguíneo mesentérico²⁰. O tratamento com indometacina aumentaria ainda mais o risco por aumentar a resistência vascular mesentérica, com diminuição do fluxo sanguíneo para o TGI⁹⁰. Porém, os resultados de estudos divergem quanto a essa associação. Em metanálise de ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados, não houve aumento no risco de ECN na PCA com ou sem tratamento⁹¹.

Entre os vários fatores, considerados como potencialmente de risco para ECN, foi observado que a administração de surfactante, de cafeína ou de corticoide pós-natal não aumentam o risco de ECN⁷⁴. Quanto ao cateter umbilical, a evidência de que a sua presença ou localização tenham associação com a ECN é inconsistente, e uma metanálise com ensaios clínicos randomizados não demonstrou um aumento no risco de ECN⁹².

1.5. Quadro clínico e diagnóstico

O quadro clínico da ECN é bastante variável, podendo ser insidioso ou de caráter fulminante⁹³. Os achados podem ser inespecíficos, como letargia, instabilidade térmica, apneias, bradicardia, hipoglicemia; ou tão graves, como o choque²⁰. Quanto aos sintomas mais específicos relacionados ao acometimento do TGI, o quadro pode ter início com distensão abdominal e discreta dor à palpação, evoluindo com piora da dor, abdome reativo, alças intestinais palpáveis, resíduo gástrico, vômitos e eliminação de sangue nas fezes (macroscopicamente ou sangue oculto). A presença de edema e eritema na parede abdominal sugere peritonite, assim como a coloração azulada no abdome ou no escroto pode indicar perfuração de alças intestinais^{20,57,93}.

Na avaliação laboratorial, o hemograma pode mostrar leucopenia ou leucocitose e plaquetopenia, sendo que a rápida instalação dessa última sugere um pior prognóstico⁹⁴. A gasometria arterial pode evidenciar acidose metabólica com hiperlactatemia e as provas de fase aguda (como a proteína C reativa), em geral, encontram-se aumentadas. Na suspeita de ECN está indicada a coleta de hemocultura, porém, essas são positivas em apenas 30-35% dos pacientes⁹⁵. Embora não muito utilizado, o teste de hidrogênio expirado costuma ser positivo, devido à fermentação bacteriana. Quando esse teste é negativo, seu VPN é de 99% para descartar ECN⁹⁶.

Estão sendo estudados alguns marcadores para ECN, como *fatty acid-binding protein* (I-FABP)^{97,98} e calprotectina⁹⁹, que se mostraram úteis como marcadores de doença grave, mas não para triagem diagnóstica. Uma revisão sistemática sobre testes sorológicos para diagnóstico de ECN demonstrou que o PAF é um dos melhores marcadores para ECN, com uma sensibilidade de 92% e especificidade de 82%¹⁰⁰.

Os principais achados no exame radiográfico do abdome são: distensão de alças, espessamento de parede intestinal, pneumatose (linear ou cística), ar no sistema porta-hepático, ar livre na cavidade (pneumoperitônio), líquido livre na cavidade peritoneal, alça fixa e persistentemente dilatada^{93,101,102}. No contexto da prematuridade e do quadro clínico, a presença de ar no sistema porta-hepático e/ou de pneumatose fazem o diagnóstico de ECN^{20,103}. No entanto, embora classicamente descritas e utilizadas para o diagnóstico, estadiamento e estratégia de tratamento da doença, a análise da radiografia de abdome na suspeita de ECN é complexa e desafiadora, ocorrendo, frequentemente, divergências de opiniões entre os especialistas (neonatologistas, cirurgiões e radiologistas) na sua interpretação¹⁰⁴.

Recentemente a ultrassonografia (US) abdominal tem se mostrado bastante sensível para o diagnóstico de ECN, evidenciando pneumatose, líquido na cavidade e diminuição do fluxo sanguíneo intestinal. Em estudo comparativo entre US e radiografia simples de abdome concluiu-se que o US foi superior para mostrar ar no sistema porta-hepático e líquido na cavidade, o que seria de grande utilidade para o diagnóstico e abordagem da ECN¹⁰⁵.

Os achados intraoperatórios são: distensão das alças, identificação de gás dissecando a parede intestinal, alteração da coloração das alças, de acordo com o grau de isquemia e/ou necrose, perfuração intestinal, líquido em cavidade abdominal²⁰. O local mais afetado é o íleo terminal, seguido do cólon¹⁰⁶. Os achados macroscópicos das peças cirúrgicas variam de doença focal, que pode ser única ou múltipla (descontínua), a pan-necrose (ECN total), quando há necrose de pelo menos 75% do intestino^{7,20,93}. As alterações histológicas são variadas, com sinais de inflamação, sendo o achado mais comum a necrose de coagulação na mucosa superficial⁹⁴.

1.6. Escore de risco para diagnóstico da enterocolite necrosante

Considerando as dificuldades para identificação e abordagem da ECN, métodos mais precisos para diagnóstico e para indicação cirúrgica têm sido objeto de pesquisas. Em 2017 Battersby C. e colaboradores desenvolveram um escore, através de um estudo populacional retrospectivo, que, baseado na IG e nos achados clínicos e radiográficos, seria capaz de determinar a probabilidade de um determinado paciente ter a ECN. Para utilizar o escore, primeiro deve-se somar os pontos de acordo com os achados clínicos e radiográficos (**Figura 03-A**). Para analisar o risco de ECN, os pacientes são divididos em três grupos de acordo com a IG: < 30 semanas, 30 semanas a 36 semanas e 6 dias e $\geq$ 37 semanas. Após calcular o total de pontos e definir o grupo de IG ao qual o paciente pertence, avalia-se no gráfico a probabilidade de confirmação da doença do paciente (**Figura 03-B**). Cada um dos grupos de IG possui pontos de corte diferentes, maior ou igual a 2, 3 ou 4, respectivamente, abaixo dos quais considera-se muito baixa a chance de ECN¹⁰⁷.

ACHADOS	PONTUAÇÃO
Palidez abdominal	1
Dor a palpação abdominal	1
Resíduo gástrico aumentado e/ou bilioso associado a distensão abdominal	1
Pneumoperitônio e/ou alça fixa e/ou ar no sistema porta	1
Sangue nas fezes	2
Pneumatose	3
TOTAL	1-9

Figura 03-A: Escore para pontuação de acordo com achados clínicos e radiográficos.

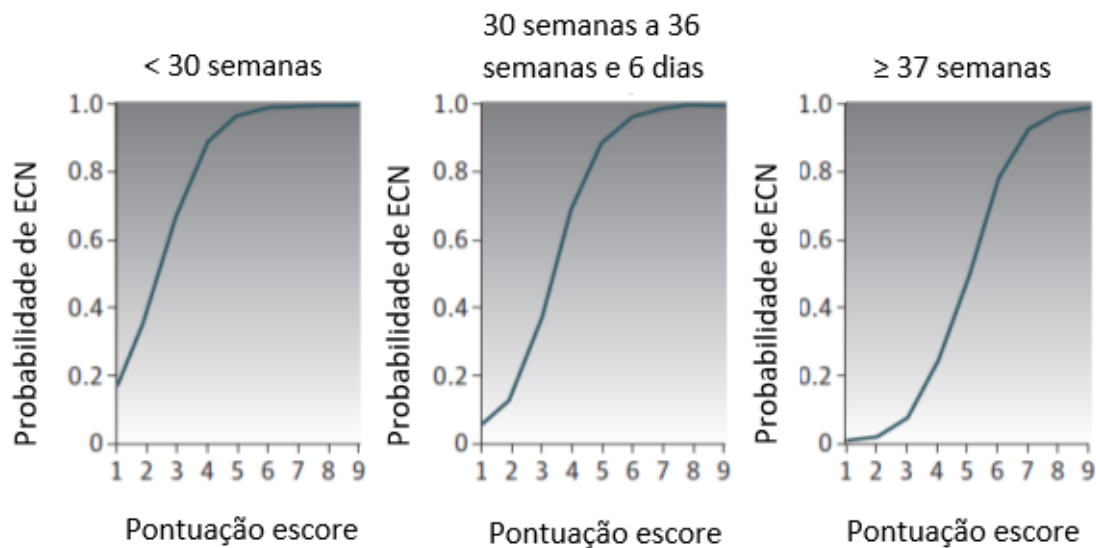


Figura 03-B: Probabilidade (%) de enterocolite necrosante de acordo com a pontuação e a idade gestacional.

OBS: Primeiro é necessário calcular a pontuação (**Figura 03-A**), a seguir, de acordo com a idade gestacional, determina-se a probabilidade de ECN no gráfico correspondente (**Figura 03-B**).

Adaptado de Battersby C, Longford N, Costeloe K, Modi N, for the UK Neonatal Collaborative Necrotizing Enterocolitis Study Group. Development of a gestational age-specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis. JAMA Pediatr. 2017;171:256-63.

1.7. Abordagem terapêutica

De uma maneira geral, o tratamento da ECN pode ser planejado de acordo com o estadio da doença (**Figura 01**). Assim, na suspeita de ECN o tratamento sugerido por alguns autores é mais curto (em torno de 3 dias), prolongando-se para 7 a 10 dias quando a ECN é confirmada. No estadio 3A pode haver necessidade de tratamento cirúrgico, caso não ocorra melhora em 24 horas; já na ECN classificada como grau 3B sempre há indicação cirúrgica²³.

De forma geral a abordagem clínica inicial da ECN inclui: jejum; manutenção de sonda orogástrica aberta para descompressão gástrica e monitoração do débito; coleta de exames laboratoriais; instituição de antibióticos de amplo espectro; monitoração da volemia e da condição hemodinâmica para avaliar a necessidade de suporte inotrópico; suporte nutricional por via parenteral. O exame físico detalhado e a radiografia de abdome deverão ser realizados de forma seriada (a cada 6 a 8 horas)²⁰, com o objetivo de detecção precoce dos casos com indicação cirúrgica.

A indicação absoluta de cirurgia é a perfuração intestinal, com presença de pneumoperitônio na radiografia. Porém a indicação e decisão do momento ideal da cirurgia nos casos em que não há perfuração, permanece um grande desafio na prática clínica. Idealmente a cirurgia deveria ser realizada quando há necrose de alça, mas antes que a perfuração ocorra. O principal objetivo da cirurgia é remover a porção da alça intestinal que está necrótica, preservando o máximo possível do intestino. Além da perfuração, outras indicações de cirurgia seriam a piora clínica ou a suspeita de necrose⁹³.

A melhor abordagem cirúrgica da doença avançada com perfuração ainda é controversa e objeto de vários estudos e ensaios clínicos²⁰. As opções cirúrgicas são a laparotomia exploradora (LE), que pode envolver ressecção de área necrótica da alça intestinal com anastomose ou, em alguns casos, a colocação de dreno peritoneal percutâneo. Porém, quando a opção é pela drenagem, 60% dos pacientes acabam sendo encaminhados para LE posteriormente⁹³.

1.8. Prognóstico

Entre as possíveis complicações da ECN, a mais comum é a estenose intestinal, principalmente nos pacientes que não passaram por cirurgia, devido à fibrose da área isquêmica²⁰. Também pode ocorrer síndrome de má absorção e síndrome do intestino encurtado, que é a complicação mais grave à longo prazo, dentre os pacientes tratados cirurgicamente^{20,93}. Mais raramente, podem ocorrer ECN recorrente e ulceração tardia da anastomose²⁰. Já as complicações indiretas, como insuficiência hepática e colestase, podem ocorrer como consequência do tempo prolongado de nutrição parenteral^{20,93}. A mortalidade relacionada à ECN é alta, variando de 15 a 30% dos casos¹⁰⁸.

À longo prazo, a ECN também pode aumentar o risco para alterações neurológicas. Um estudo de seguimento de prematuros de EBP observou relação entre ECN e atraso no neurodesenvolvimento, especificamente a alteração no exame físico neurológico e a baixa

pontuação no escore de Bayley, possivelmente devido vasoconstrição e eventos hipóxico-isquêmicos causados pela reação inflamatória intensa que ocorre na doença¹⁰⁹. Estudos que compararam pacientes que tiveram ECN cirúrgica com pacientes sem ECN mostram que os primeiros apresentam maior incidência de atraso no neurodesenvolvimento, quando avaliados entre 18 e 24 meses de idade^{110,111}.

1.9. Prevenção

Diante da gravidade da doença e seu impacto na morbidade e na mortalidade de prematuros, torna-se evidente a importância de medidas de prevenção da ECN. Nesse sentido, a assistência pré e perinatal às gestantes com risco de trabalho de parto prematuro podem trazer bons resultados. O uso de corticosteroide antenatal (CEAN) parece auxiliar na maturação do TGI. De acordo com uma metanálise, incluindo 10 ensaios clínicos randomizados, o CEAN reduziu em 50% o risco relativo para ECN¹¹². Também a utilização de progesterona diminuiu o risco relativo de ECN em 70%¹¹³.

Gephart e colaboradores estudaram recomendações para evitar a ECN, entre elas, fortemente recomendadas, estão: uso do leite humano, preferencialmente o leite materno, colostroterapia, uso de protocolos nutricionais e evitar uso de bloqueadores H2 nos primeiros 120 dias de vida. Restringir o uso de antibióticos empíricos em pacientes com hemocultura negativa também é citado, porém com nível de evidência mais fraco em comparação aos anteriores¹¹⁴.

O leite materno confere vários fatores protetores para o recém-nascido, entre eles está a imunoglobulina A (IgA), importante, especialmente para o prematuro que caracteristicamente secreta pouca quantidade dessa imunoglobulina¹¹⁵. A IgA oferece imunidade ativa e passiva para o recém-nascido²⁸ e melhora a integridade intestinal, diminuindo sua permeabilidade¹¹⁵. Estudos comparando uso exclusivo do leite humano com uso de fórmula, mostram que a incidência de ECN é menor no grupo que usa exclusivamente leite humano^{52,116}.

Ainda no aspecto nutricional, o uso de protocolos para início e progressão da nutrição enteral também se mostrou efetivo para a prevenção da ECN^{114,117-120}. A explicação para isso é que a nutrição enteral trófica (NET) iniciada precocemente e a progressão adequada da dieta permitem que o trânsito intestinal elimine possíveis agentes tóxicos e auxilia na maturação das defesas imunológicas do TGI²⁸.

Embora alguns estudos mostrem benefícios da suplementação de probióticos para redução da incidência de ECN¹²¹⁻¹²³ ainda não estão bem estabelecidas questões sobre eficácia,

segurança, dose e tipo a ser utilizado. Já o uso de prebióticos, não altera a incidência de ECN¹²⁴. Também não há evidências fortes que sustentem o uso da lactoferrina, como agente antimicrobiano e imunomodulador, para prevenção de ECN¹²⁵.

Pensando em formas de deter a cascata inflamatória e diminuir a incidência de ECN, algumas alternativas vêm sendo estudadas. Uma metanálise publicada em 2017 mostra o papel da suplementação de L-arginina na diminuição do risco de ECN⁷⁰. A administração de EGF e de antagonistas de PAF também parece ser protetora para o TGI, porém, mais estudos são necessários para que se possa avaliar a utilização desses mediadores¹²⁶.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A ECN é uma das doenças mais desafiadoras, tanto na prática clínica da neonatologia, como na abordagem cirúrgica dos pacientes. Seu complexo e pouco elucidado processo fisiopatológico determinam dificuldades para elaboração de estratégias para prevenção e tratamento⁵⁷. As diversas formas de apresentação da ECN, associadas às peculiaridades na sua classificação, dificultam a progressão das pesquisas nessa área. Muitos estudos incluem a ECN estadio 1 na avaliação das bases de dados, o que causa mais confusão na interpretação dos resultados, uma vez que esses casos configuram apenas suspeitas e não necessariamente doença confirmada.

Considerando os desafios relacionados ao diagnóstico e tratamento da ECN, protocolos específicos para avaliação de recém-nascidos com suspeita clínica podem auxiliar no diagnóstico e tratamento da doença. Neste contexto, a principal hipótese do presente estudo é que o uso de um escore de risco com critérios clínicos e radiológicos bem definidos pode ser útil para detecção precoce dos casos, possibilitando a elaboração de estratégias de monitoramento e abordagem terapêutica da ECN.

As principais perguntas a serem respondidas são:

- Existem características clínicas, laboratoriais e radiológicas, no momento da hipótese diagnóstica inicial de casos suspeitos, que indiquem uma maior probabilidade para confirmação do diagnóstico de ECN?
- A aplicação de escore de risco, avaliando parâmetros clínicos e radiológicos específicos, é útil para o diagnóstico da ECN?

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral:

Avaliar a utilidade de um escore de probabilidade de risco para enterocolite necrosante na predição desse diagnóstico em recém-nascidos com hipótese clínica da doença.

3.2. Objetivos específicos:

- Comparar dois grupos de recém-nascidos com hipótese de ECN (pacientes com ECN confirmada versus ECN não confirmada) em relação às características clínicas, laboratoriais e radiológicas no momento da hipótese diagnóstica.
- Investigar se a aplicação de um escore de probabilidade de ECN, proposto para esse fim, foi capaz de identificar os recém-nascidos que evoluíram com a confirmação do diagnóstico.
- Propor a elaboração de um protocolo clínico para avaliação sistematizada de recém-nascidos com hipótese diagnóstica de ECN.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectiva realizado em recém-nascidos com o diagnóstico de ECN, internados na UTIN do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) no período de junho de 2012 a julho de 2020. A UTIN do HC-FMB é credenciada como UTIN de nível III, possui 17 leitos, recebe pacientes de alto risco com diferentes idades gestacionais. Atende a municípios do Departamento Regional de Saúde VI do estado de São Paulo, especialmente da região do Polo Cuesta e Vale do Jurumirim.

4.2. Casuística

A amostra foi constituída por todos os recém-nascidos que preencheram os critérios de inclusão, abaixo discriminados. As informações foram obtidas a partir de um banco de dados da Unidade onde constam todos os pacientes internados na UTIN do HC-FMB e da avaliação dos prontuários eletrônicos destes pacientes.

4.3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados todos os recém-nascidos que receberam diagnóstico, pela equipe médica, de ECN de qualquer estadiamento no serviço durante o período do estudo, classificados seguindo os critérios de Bell modificados²³, independente do PN, IG e local de nascimento, sendo incluídos para análise os pacientes sem malformações congênicas do trato gastrointestinal. Foram excluídos os casos cujas informações no prontuário eletrônico eram insuficientes para análise e interpretação.

Os recém-nascidos foram divididos em dois grupos para análise: **ECN confirmada** e **ECN não confirmada**. O total de casos foi analisado e os grupos foram comparados segundo as variáveis que se seguem.

4.4. Variáveis estudadas e definições adotadas

As variáveis maternas e gestacionais, os dados de nascimento e evolução dos recém-nascidos, assim como os dados referentes ao diagnóstico, tratamento e desfecho da ECN,

foram obtidos por meio de consulta ao banco de dados da Unidade Neonatal e da revisão dos prontuários médicos, seguindo um protocolo clínico previamente desenvolvido (**Anexo 01**). A UTIN do HC-FMB utiliza, para o diagnóstico de ECN, os critérios de Bell modificados (**Figura 01**)²³. Foi considerado ECN confirmada, aqueles pacientes cuja classificação final ficou como grau 2 ou grau 3 da classificação de Bell modificada e como ECN não confirmada, aqueles que mesmo com a evolução do quadro mantiveram uma classificação grau 1 ou que mudaram o diagnóstico, por exemplo, para íleo infeccioso, distensão gasosa secundária ao CPAP ou intolerância alimentar²³.

As variáveis maternas e gestacionais foram: idade; gestação única ou múltipla; paridade; via de parto; doenças maternas prévias ou desenvolvidas durante a gestação; uso de CEAN; uso de drogas lícitas e ilícitas; trabalho de parto prematuro; rotura prematura de membranas amnióticas; intercorrências perinatais; corioamnionite clínica, definida por febre materna associada à pelo menos duas alterações entre taquicardia materna, taquicardia fetal, leucocitose materna, útero doloroso ou hipertônico, líquido amniótico com odor fétido¹²⁷.

As variáveis do recém-nascido foram: IG, obtida através da melhor estimativa obstétrica ou pelo método de New Ballard¹²⁸; gênero; PN em gramas e sua classificação em PIG, adequado para idade gestacional (AIG) e grande para idade gestacional (GIG) de acordo com os percentis < 10, entre 10 e 90 e > 90 respectivamente, segundo as curvas de Fenton¹²⁹; presença de RCF, segundo consenso de 2018¹³⁰; tempo de clampeamento de cordão (especialmente se imediato ou < 30 segundos); necessidade de reanimação em sala de parto, considerada ao menos como a necessidade de ventilação com pressão positiva por máscara; APGAR de 1º e 5º minutos < 7; escore de gravidade SNAPPE II (*Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II*)¹³¹, calculado nas primeiras 24 horas de internação; diagnósticos de distúrbios respiratórios, infecção neonatal precoce (até 72 horas de vida) ou tardia, distúrbios hemodinâmicos nos primeiros 3 dias de vida, policitemia, asfixia, PCA confirmado por ecocardiograma, doença pulmonar crônica (uso de oxigênio com 28 dias de vida), displasia broncopulmonar (uso de oxigênio com 36 semanas de idade corrigida), retinopatia da prematuridade; hemorragia peri-intraventricular (HPIV), leucomalácia cística; uso de surfactante; uso de medicações e relação temporal com o diagnóstico de ECN – cafeína, corticoide pós natal, drogas vasoativas e ibuprofeno; uso, do cateter umbilical arterial e/ou venoso; utilização e tempo de ventilação mecânica e ventilação não invasiva – pressão contínua nas vias aéreas (CPAP) ou ventilação nasal intermitente por pressão positiva (NIPPV); uso de nutrição parenteral, uso de antibiótico antes da suspeita clínica de ECN, uso de drogas

vasoativas e/ou expansores nos primeiros três dias de vida ou antes da hipótese diagnóstica de ECN; exsanguineotransfusão parcial e total; características da dieta: início da NET, início da dieta, momento em que atingiu dieta plena, uso do leite materno exclusivo; tipo de dieta que o paciente utilizava no momento da suspeita diagnóstica e qualquer mudança realizada nessa dieta 72 horas antes do diagnóstico de ECN.

Nas variáveis relacionadas diretamente ao diagnóstico de ECN foram avaliados: dias de vida ao diagnóstico; classificação de acordo com critérios de Bell modificados²³; transfusão de hemácias até 72 horas antes do início do quadro; quadro clínico, laboratorial e radiológico; hemoculturas colhidas até 3 dias antes e até 3 dias após; tratamento realizado, se clínico ou cirúrgico, especificando qual foi o tratamento; necessidade de assistência ventilatória; desfecho da doença – choque, morte relacionada a ECN ou alta hospitalar.

Com os dados coletados, foi aplicado o escore proposto por Battersby e colaboradores (2017), conforme descrito anteriormente (**Figuras 03-A e 03-B**)¹⁰⁷. A avaliação da utilidade do escore para predição dos casos de ECN foi realizada comparando-se a compatibilidade diagnóstica entre a probabilidade prevista pelo escore e a evolução apresentada pelo paciente, seja de ECN confirmada ou ECN não confirmada. Para os < 32 semanas de IG e < 1500g de foi realizada uma análise semelhante tanto para o escore de Battersby quanto para os critérios da Rede Vermont Oxford.

4.5. Avaliação estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil e as categóricas expressas pelo número e proporção de eventos. O teste do Qui-quadrado ou Teste exato de Fisher foram utilizados no estudo das associações entre as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas foi aplicado o teste de Mann Withney.

Para avaliação do escore de Battersby na predição de confirmação diagnóstica de ECN foram construídas as curvas ROC (*Receiver Operator Curve*), com cálculo de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN, assim como o cálculo do ponto de corte para diagnóstico na amostra total e nos subgrupos, divididos de acordo com as faixas de IG: < 30 semanas, 30 semanas a 36 semanas e 6 dias, $\geq$ 37 semanas.

Para todas as análises foi considerado o nível de significância de 5%. O software usado foi o SigmaPlot.

4.6. Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 35430220.4.0000.5411) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (**Anexo 02**).

5. RESULTADOS

No período estudado o total de nascidos vivos foi de 18282 e foram encontrados 106 casos de recém-nascidos com suspeita de ECN, sendo excluídos 3 devido dados insuficientes em prontuário, restando 103 casos para análise. Deste total, 47 recém-nascidos tiveram diagnóstico confirmado de ECN, ou seja, do total de casos em que foi considerado hipótese diagnóstica de ECN, foi confirmado o diagnóstico em 45,6%, e nos demais 56 casos esse diagnóstico não se confirmou (**Figura 04**). A incidência de ECN de qualquer grau foi de 0,56 %. Considerando apenas os casos confirmados, ou seja, ECN estadios 2 ou 3, a incidência foi de 0,26%. Entre os casos suspeitos, 8 eram recém-nascidos a termo, destes em apenas 3 foi confirmado a ECN, sendo então 6,4% dos casos de ECN confirmada. Já a incidência de ECN confirmada em prematuros MBP foi de 4,6%, e se considerados todos os casos suspeitos, a incidência seria de 10,8%.

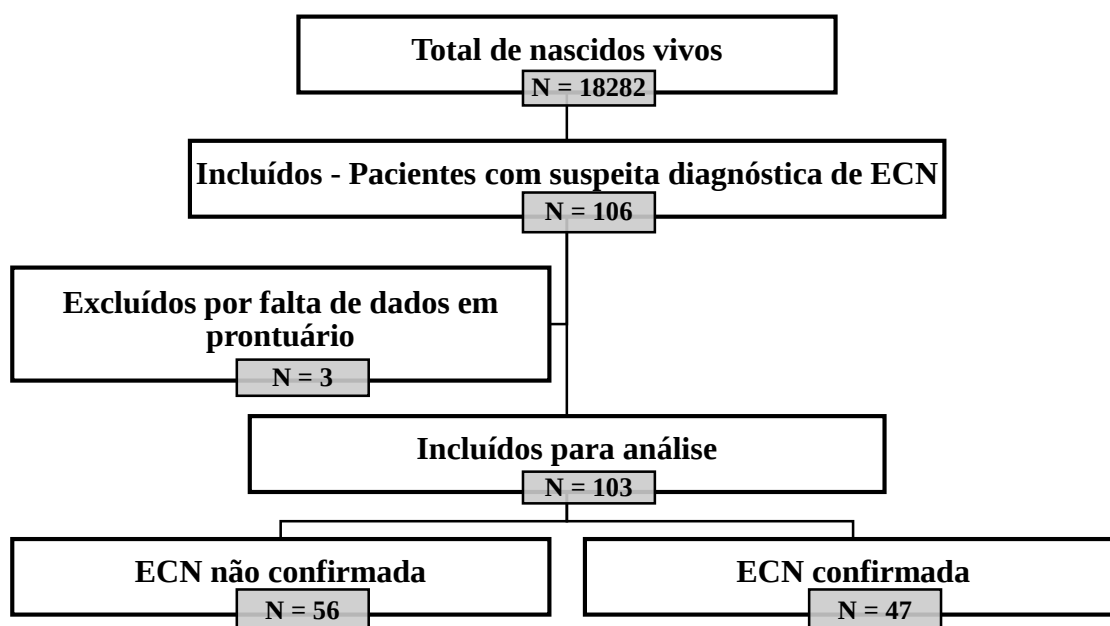


Figura 04: Fluxograma de seleção da amostra.

ECN: enterocolite necrosante

5.1. Comparação de casos confirmados versus não confirmados

Observa-se, conforme mostrado na **Tabela 01**, que ambos os grupos (casos confirmados e não confirmados de ECN) foram semelhantes em relação às principais características maternas e gestacionais, o mesmo ocorrendo em relação às características gerais

dos recém-nascidos (**Tabela 02**). A mediana de IG foi de 30 semanas para o total e para o grupo ECN não confirmada e de 31 semanas para o grupo ECN confirmada, já a mediana do PN foi de 1160g para o total, 1127g para o grupo ECN não confirmada e 1225g para o grupo ECN confirmada. Em apenas 20 pacientes houve descrição de alteração na avaliação da dopplerfluxometria no ultrassom obstétrico, sendo 10 do grupo ECN não confirmada e 10 do grupo ECN confirmada (18% versus 21%; P=0,85).

Tabela 01 - Características maternas e gestacionais

Variável	Todos N = 103	ECN não confirmada N = 56	ECN confirmada N = 47	Valor de P*
Idade (anos), Média ± DP	27,68 ± 7,16	28,98 ± 7,21	26,21 ± 6,89	0,07
Múltipara (%)	39 (37,8)	22 (39,3)	17 (36,2)	0,90
Corioamnionite (%)	2 (1,9)	1 (1,8)	1 (2,1)	0,55
Tabagista (%)	17 (16,5)	11 (19,6)	6 (12,7)	0,50
Uso de álcool (%)	5 (4,8)	3 (5,6)	2 (4,2)	0,84
Uso de drogas (%)	3 (2,9)	2 (3,5)	1 (2,1)	0,87
Descolamento prematuro de placenta (%)	3 (2,9)	1 (1,8)	2 (4,2)	0,87
Doença hipertensiva (%)	35 (34)	24 (42,8)	11 (23)	0,06
- Pré-eclâmpsia (%)	30 (29,1)	20 (35,7)	10 (21,3)	0,16
Trabalho de parto prematuro (%)	48 (46,6)	23 (41)	25 (53,2)	0,30
Bolsa rota > 18 horas (%)	9 (8,7)	4 (7,1)	5 (10,6)	0,78
Corticoide antenatal < 34 semanas ¹ (%)	72 (87,8)	47 (57,3)	35 (42,6)	0,34
Gestação múltipla (%)	21 (20,4)	9 (16)	12 (25,5)	0,34
Via de parto: Cesárea (%)	66 (64,1)	37 (66)	29 (61,7)	0,79

ECN: enterocolite necrosante; DP: desvio padrão.

* Teste do qui-quadrado ou Teste exato Fischer para as variáveis categóricas; Teste de Mann Withney para as variáveis contínuas.

OBS: 1 – Número total de casos (< 34 semanas) é 82, sendo 47 da ECN não confirmada e 35 da ECN confirmada

Tabela 02: Características gerais dos recém-nascidos com suspeita de enterocolite necrosante

Variável	Todos N = 103	ECN não confirmada N = 56	ECN confirmada N = 47	Valor de P*
Gênero Masculino (%)	56 (54,4)	28 (50)	28 (59,6)	0,43
IG (semanas), Mediana (P25-75)	30 (28-32)	30 (27-32)	31 (28-34)	0,24
< 30 semanas (%)	47 (45,6)	27 (48,2)	20 (42,5)	0,70
30 a < 37 semanas (%)	48 (46,6)	24 (42,8)	24 (51,1)	0,52
≥ 37 semanas (%)	8 (7,8)	5 (8,9)	3 (6,4)	0,91
PN (gramas), Mediana (P25-75)	1160 (930-1595)	1127 (932-1445)	1255 (906-1680)	0,39
PN < 1500g (%)	75 (72,8)	43 (76,8)	32 (68,1)	0,44
Clampeamento cordão 0s ou < 30s (%) ¹	61 (70,9%)	31 (67,4%)	30 (75%)	0,59
APGAR 1º minuto < 7 (%)	61 (59,2)	36 (64,3)	25 (53,2)	0,13
APGAR 5º minuto < 7 (%)	17 (16,5)	10 (17,8)	7 (14,9)	0,89
PIG (%)	29 (28,1)	16 (28,5)	13 (27,6)	0,90
RCF (%)	26 (25,2)	14 (25)	12 (25,5)	0,89
Reanimação em sala de parto (%)	56 (54,3)	32 (57,1)	24 (51)	0,67
- VPP (%)	56 (54,3)	32 (57,1)	24 (51)	0,67
- Intubação (%)	16 (15,5)	11 (19,6)	5 (10,6)	0,32
- Massagem cardíaca (%)	1 (0,97)	0	1 (2,1)	0,92
- Drogas ou expansor (%)	0	0	0	-
SNAPPE II				
≥ 30 (%)	23 (22,3)	14 (25)	9 (19,1)	0,63
≥ 40 (%)	14 (11,6)	7 (12,5)	5 (10,6)	0,98

ECN: enterocolite necrosante; IG: idade gestacional; PN: peso de nascimento, PIG: pequeno para idade gestacional; RCF: restrição de crescimento fetal; VPP: ventilação com pressão positiva

*Teste do qui-quadrado ou Teste exato Fischer para as variáveis categóricas; Teste de Mann Withney para as variáveis contínuas.

Obs: 1 - Número total de casos com essa informação disponível: 86, sendo 46 para ECN não confirmada e 40 para ECN confirmada

Na **Tabela 03**, estão listados os procedimentos e comorbidades dos recém-nascidos com suspeita de ECN. Destaca-se que os casos do grupo de ECN não confirmada apresentavam maior uso de CPAP no momento do diagnóstico. Em relação ao uso de corticosteroide, entre os casos não confirmados, um paciente usou hidrocortisona devido choque séptico refratário por 6 dias e foi suspenso 1 dia antes da suspeita de ECN. Já entre os casos confirmados, um recém-nascido usou dexametasona por 10 dias e foi suspenso 4 dias antes do diagnóstico de ECN.

Tabela 03 - Procedimentos e comorbidades dos recém-nascidos com suspeita de enterocolite necrosante (continua).

	Todos N = 103	ECN não confirmada N = 56	ECN confirmada N = 47	Valor de P*
Cateter umbilical venoso (%)	68 (66)	40 (71,4)	28 (59,6)	0,29
Cateter umbilical arterial (%)	15 (14,5)	5 (8,9)	10 (21,3)	0,13
Exsanguíneo transfusão (%)	2 (1,9)	1 (1,8)	1 (2,1)	-
- Parcial (%)	1 (0,95)	0	1 (2,1)	0,92
- Total (%)	1 (0,95)	1 (1,8)	0	0,92
Policitemia (%)	5 (4,8)	1 (1,8)	4 (8,5)	0,26
Asfixia (%)	7 (6,8)	4 (7,1)	3 (6,4)	0,81
Cardiopatía congênita ¹ (%)	10 (9,7)	4 (7,1)	6 (12,7)	0,53
Persistência do canal arterial				
- Diagnóstico antes da ECN ² (%)	39 (37,8)	22 (39,3)	17 (36,1)	0,92
- Tempo (dias) entre diagnóstico de PCA e suspeita de ECN, Mediana (P25-75)	6 (2-17,5)	4,5 (2-13)	9 (3,5-23)	0,47
- Com repercussão (%)	32 (31)	18 (32,1)	15 (31,9)	0,85
- Recebeu ibuprofeno (%)	22 (21,3)	13 (23,2)	9 (19,1)	0,79
- Tratamento cirúrgico (%)	3 (2,9)	2 (3,6)	1 (2,1)	0,87
SDR (%)	66 (64,1)	42 (75)	24 (51)	0,02
Surfactante (%)	47 (45,6)	30 (53,6)	17 (36,2)	0,11
Outros distúrbios respiratórios ³ (%)	14 (13,6)	3 (5,3)	11 (23,4)	0,01
Retinopatia da prematuridade (%)	9 (8,7)	5 (8,9)	4 (8,5)	0,78
HPIV (%)	24 (23,3)	12 (21,4)	12 (25,5)	0,79
HPIV grave ⁴ (%)	7 (6,8)	4 (7,1)	3 (6,4)	0,8
Leucomalácia cística (%)	6 (5,8)	2 (3,6)	4 (8,5)	0,51
Uso O ₂ com 28 dias de vida (%)	43 (41,7)	26 (46,4)	17 (36,2)	0,39
Uso O ₂ com 36 semanas (%)	16 (15,5)	9 (16)	7 (14,9)	0,91

Tabela 03 - Procedimentos e comorbidades dos recém-nascidos com suspeita de enterocolite necrosante (conclusão).

	Todos N = 103	ECN não confirmada N = 56	ECN confirmada N = 47	Valor de P*
Uso de antibiótico antes da ECN (%)	52 (50,5)	28 (50)	24 (51)	0,92
- Risco infeccioso (%)	20 (19,4)	13 (23,2)	7 (14,9)	0,41
- Infecção neonatal precoce ⁵ (%)	23 (22,3)	11 (19,6)	12 (25,5)	0,63
- Infecção neonatal tardia (%)	21 (20,4)	11 (19,6)	10 (21,3)	0,96
- Sepses (%)	9 (8,7)	5 (8,9)	4 (8,5)	0,78
--- Sepses clínicas ⁶ (%)	4 (3,9)	3 (5,3)	1 (2,1)	0,73
--- Sepses com HMC positiva (%)	5 (4,8)	2 (3,6)	3 (6,4)	0,84
Uso de cafeína antes da ECN (%)	47 (45,6)	30 (53,6)	17 (36,2)	0,11
VM por mais de 3 dias de vida (%)	25 (24,3)	15 (26,8)	10 (21,3)	0,67
Assistência ventilatória ao diagnóstico de ECN				
- Nenhuma (%)	44 (42,7)	17 (30,3)	27 (57,4)	0,01
- Ventilação não invasiva ⁷ (%)	36 (34,9)	27 (48,2)	9 (19,1)	0,004
--- NIPPV (%)	7 (6,8)	3 (5,3)	4 (8,5)	0,81
--- CPAP (%)	29 (28,1)	24 (42,8)	5 (10,6)	< 0,001
- Ventilação mecânica invasiva (%)	22 (21,3)	12 (21,4)	10 (21,3)	0,82
- O ₂ (%)	1 (0,95)	0	1 (2,1)	-
DVA antes da suspeita de ECN				
- Primeiras 72 horas de vida (%)	24 (23,3)	14 (25)	10 (21,3)	0,83
- DVA 72 horas antes da ECN (%)	10 (9,7)	5 (8,9)	5 (10,6)	0,96

ECN: enterocolite necrosante; PCA: persistência do canal arterial; SDR: síndrome do desconforto respiratório; HPIV: hemorragia peri-intraventricular; O₂: oxigênio; HMC: hemocultura; VM: ventilação mecânica; NIPPV: ventilação nasal intermitente por pressão positiva; CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas; DVA: drogas vasoativas.

* Teste do qui-quadrado ou Teste exato Fischer para as variáveis categóricas; Teste de Mann Withney para as variáveis contínuas.

Obs:

1 - Cardiopatias congênitas encontradas: Pacientes com ECN não confirmada: 1 com comunicação interatrial (CIA), 1 com CIA associada à comunicação interventricular (CIV), 1 com CIA associada à estenose discreta da artéria pulmonar; 1 com hipoplasia de ventrículo esquerdo associada à estenose mitral e aórtica, CIA e PCA. Pacientes com ECN confirmada: 2 com CIA, 1 com CIV associada à coarctação de aorta, 1 com CIV associada à transposição de grandes artérias, 1 com Tetralogia de Fallot e 1 com CIA associada à CIV.

2 - Foi considerado o diagnóstico realizado por ecocardiograma antes da suspeita de ECN

3 - Outros distúrbios respiratórios referem-se à síndrome do pulmão úmido ou pneumonia congênita.

4 - Hemorragia peri-intraventricular grave se refere aos graus III ou IV.

5 - Na infecção neonatal precoce foram incluídos 2 casos de sífilis congênita.

6 - Considerado diagnóstico clínico, sem comprovação por hemocultura.

7 - Ventilação não invasiva refere-se à CPAP ou NIPPV.

Os grupos também foram comparados em relação às características da dieta que recebiam até o momento da hipótese diagnóstica de ECN (**Tabela 04**). Os pacientes do grupo ECN confirmada iniciaram a dieta enteral mais precocemente e atingiram a dieta plena mais cedo, porém, o uso de leite materno exclusivo foi menor nesse grupo, no qual também a introdução de fórmula nas 72 horas que antecederam o aparecimento dos sinais e sintomas foi mais frequente. A **Figura 05** mostra o tipo de dieta que estava sendo usada no momento da suspeita diagnóstica, comparando o total dos pacientes e os dois grupos.

Tabela 04 - Início e progressão de dieta nos pacientes com suspeita de enterocolite necrosante

	Todos N = 103	ECN não confirmada N = 56	ECN confirmada N = 47	Valor de P*
Início NET, DV – Mediana (P25-75)	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-3)	0,15
Início dieta, DV - Mediana (P25-75)	6 (3-11)	9 (5-12,5)	3 (2-7)	< 0,001
Dieta plena, DV - Mediana (P25-75)	7 (7-23,7)	16 (12,5-24,5)	9 (3-23)	0,014
Uso de NP antes da ECN (%)	77 (74,7)	44 (78,6)	33 (70,2)	0,45
Dias de NP até o diagnóstico de ECN, total de dias - Mediana (P25-75)	5 (0-11)	4 (1-10)	6 (0-15,5)	0,36
Uso de leite humano exclusivo até suspeita de ECN (%)	43 (41,7)	30 (53,6)	13 (27,6)	0,01
Dieta que paciente recebia no momento da suspeita de ECN				
- Leite humano (%)	44 (42,7)	28 (50)	16 (34)	0,15
--- Somente leite materno (%)	18 (17,5)	12 (21,4)	6 (12,7)	0,37
- Leite humano com aditivo (%)	12 (11,6)	5 (8,9)	7 (14,9)	0,52
- Misto (leite humano e fórmula) (%)	23 (22,3)	7 (12,5)	16 (34)	0,01
- Somente fórmula (%)	4 (3,9)	1 (1,8)	3 (6,4)	0,48
- Jejum (%)	20 (19,4)	15 (26,8)	5 (10,6)	0,06
Mudança em alguma característica da dieta até 72h antes da ECN (%)	29 (28,1)	9 (16,1)	20 (42,5)	0,006
- Concentrou aditivo 24h antes (%)	3 (2,9)	1 (1,8)	2 (4,2)	0,87
- Concentrou aditivo e iniciou fórmula (%)	2 (1,9)	1 (1,8)	1 (2,1)	0,55
- Introdução de fórmula ou mudança do tipo de fórmula (%)	18 (17,5)	5 (8,9)	13 (27,6)	0,026
- Início de aditivo (%)	6 (5,8)	2 (3,6)	4 (8,5)	0,52

ECN: enterocolite necrosante; NET: nutrição enteral mínima; DV: dias de vida; NP: nutrição parenteral.

* Teste do qui-quadrado ou Teste exato Fischer para as variáveis categóricas; Teste de Mann Withney para as variáveis contínuas.

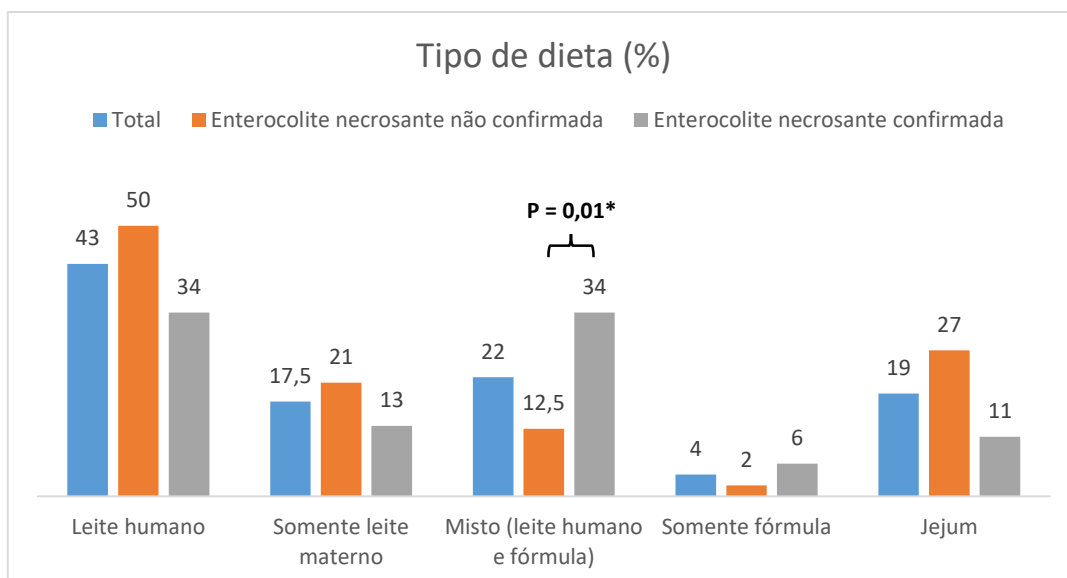


Figura 05: Tipo de dieta que o paciente estava recebendo no momento da suspeita diagnóstica de enterocolite necrosante.

* Teste do qui quadrado.

No grupo ECN confirmada, a suspeita diagnóstica ocorreu mais tardiamente (11 dias de vida) que no grupo ECN não confirmada (6 dias de vida). Em relação às características clínicas, radiológicas e laboratoriais iniciais dos casos, destaca-se a maior gravidade inicial dos casos confirmados, observada pela presença de manifestações sistêmicas por ocasião do diagnóstico, assim como a presença de pneumatose intestinal (**Tabela 05** e **Figuras 07 e 08**). A porcentagem de hemoculturas positivas para os casos de ECN não confirmada e ECN confirmada foi semelhante (19,6% versus 19,1%; $P=0,85$) e as bactérias isoladas encontram-se na **Figura 06**.

Tabela 05 - Achados clínicos, laboratoriais e radiológicos no momento da suspeita diagnóstica da enterocolite necrosante.

Achados	Todos N = 103	ECN não confirmada N = 56	ECN confirmada N = 47	Valor de P*
Dias de vida, Mediana (P25-75)	8 (3-17)	6 (3-13,5)	11 (6-20)	0,006
Hb < 12g/dL até 72h antes (%)	29 (29,1)	13 (23,2)	16 (34)	0,31
Transfusão hemácias até 72h antes (%)	11 (10,7)	3 (5,3)	8 (17)	0,11
Plaquetas < 150000/ μ L (%)	35 (33,98)	21 (37,5)	14 (29,8)	0,53
Leucócitos < 5000/ μ L (%)	18 (17,5)	7 (12,5)	11 (23,4)	0,23
Leucócitos $\geq$ 21000/ μ L (%)	12 (11,6)	7 (12,5)	5 (10,6)	0,98
Neutrófilos < 1500/ μ L (%)	17 (16,5)	8 (14,3)	9 (19,1)	0,69
Rodwell $\geq$ 3 (%)	10 (9,7)	7 (12,5)	3 (6,4)	0,32
PCR $\geq$ 1mg/dL (%)	71 (68,9)	35 (62,5)	36 (76,6)	0,18
Hipercalcemia ¹ (%)	6 (5,8)	2 (3,6)	4 (8,5)	0,51
Acidose metabólica ² (%)	37 (59,7)	16 (61,5)	21 (58,3)	0,99
Lactato > 2 mmol/L ³ (%)	14 (29,8)	3 (15,8)	11 (39,3)	0,16
HMC + na suspeita de ECN (%)	20 (19,4)	11 (19,6)	9 (19,1)	0,85
Alteração de cor abdominal (%)	7 (6,8)	2 (3,6)	5 (10,6)	0,30
Dor à palpação (%)	62 (60,2)	28 (50)	34 (72,3)	0,03
Distensão abdominal (%)	93 (90,3)	49 (87,5)	44 (93,6)	0,47
Resíduo gástrico (%)	48 (46,6)	27 (48,2)	21 (44,7)	0,87
Vômitos (%)	21 (20,4)	11 (19,6)	10 (21,3)	0,96
Sague nas fezes (%)	28 (27,2)	10 (17,8)	18 (38,3)	0,03
Manifestações sistêmicas ⁴ (%)	38 (36,9)	12 (21,4)	26 (55,3)	< 0,001
Achados radiológicos ⁵				
- Radiografia normal (%)	6 (6,7)	5 (9,8)	1 (2,6)	0,36
- Edema parede das alças (%)	33 (37)	21 (41,2)	12 (31,6)	0,48
- Distribuição irregular de ar (%)	7 (7,8)	4 (7,8)	3 (7,9)	0,69
- Distensão de alças (%)	72 (80,9)	41 (80,4)	31 (81,6)	0,89
- Alça fixa (%)	4 (4,5)	3 (5,9)	1 (2,6)	0,82
- Ar no sistema porta hepático (%)	4 (4,5)	0	4 (10,5)	0,06
- Pneumatose (%)	25 (28)	0	25 (65,8)	< 0,001
- Líquido livre na cavidade (%)	2 (2,2)	1 (1,9)	1 (2,6)	0,60
- Pneumoperitônio (%)	3 (3,3)	1 (1,9)	2 (5,2)	0,79

ECN: enterocolite necrosante; Hb: hemoglobina; PCR: proteína C reativa; HMC+: hemocultura positiva;
 * Teste do qui-quadrado ou Teste exato Fischer para variáveis categóricas; Teste de Mann Withney para variáveis contínuas.

OBS:

1-Considerada hipercalemia quando potássio sérico > 6 mEq/L no recém-nascido a termo e > 6,5 mEq/L no prematuro.

2-N total de 62 casos, sendo 26 de ECN não confirmada e 36 de ECN confirmada. Foi considerado acidose metabólica se bicarbonato < 18 mEq/L

3-N total de 47 casos, sendo 19 de ECN não confirmada e 28 de ECN confirmada.

4-Manifestações sistêmicas: quedas de saturação, apneia, taquipneia, desconforto respiratório, taquicardia, pele rendilhada, hiperglicemia, instabilidade hemodinâmica.

5-N total de 89 casos, sendo 51 de ECN não confirmada e 38 de ECN confirmada.

ENC confirmada	ECN não confirmada
•<i>Escherichia coli</i>: 3 •<i>Staphylococcus epidermidis</i> resistente a oxacilina (apenas uma amostra positiva): 2 •<i>Staphylococcus aureus</i> (uma amostra sensível à oxacilina e a outra resistente): 2 •<i>Acinetobacter baumannii</i>: 1 •<i>Enterobacter cloacae</i> e <i>Enterococcus fecalis</i>: 1	•<i>Staphylococcus epidermidis</i> resistente a oxacilina: 5 (1 com 2 amostras e 4 apenas 1 amostra positiva) •<i>Staphylococcus hominis</i> (1 amostra): 1 •<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>: (1 amostra): 1 •<i>Staphylococcus aureus</i>: 1 •Bastonete gram positivo: 1 •<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL: 1 •<i>Enterobacter cloacae</i>: 1

Figura 06: Bactérias encontradas nas hemoculturas coletadas no momento da suspeita diagnóstica de enterocolite necrosante.

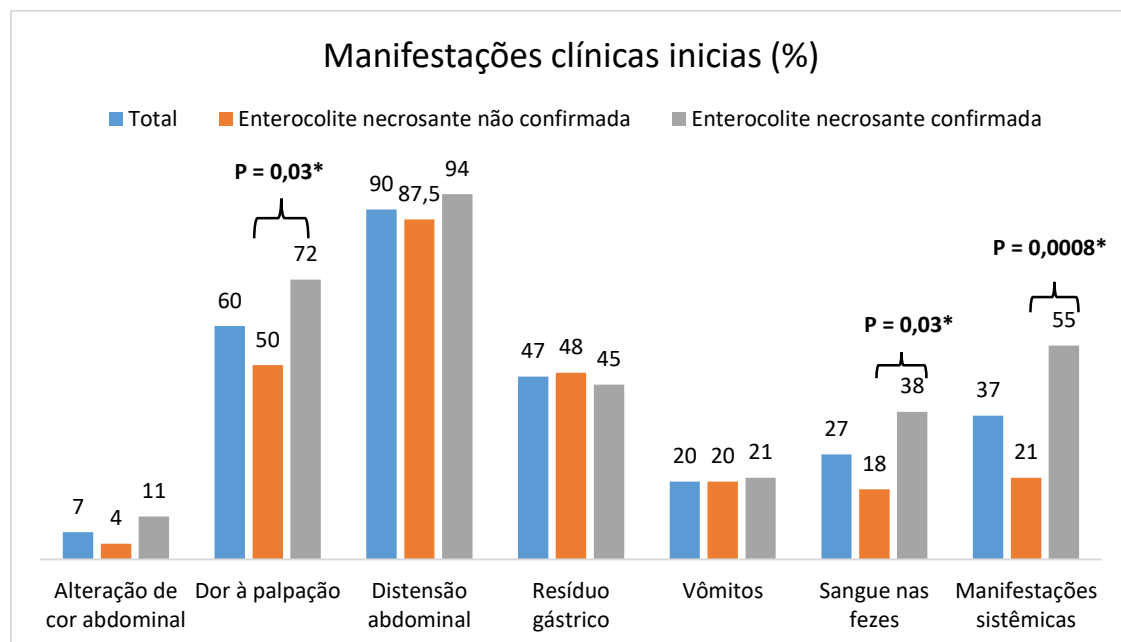


Figura 07: Manifestações clínicas no momento da suspeita de enterocolite necrosante

* Teste do qui quadrado

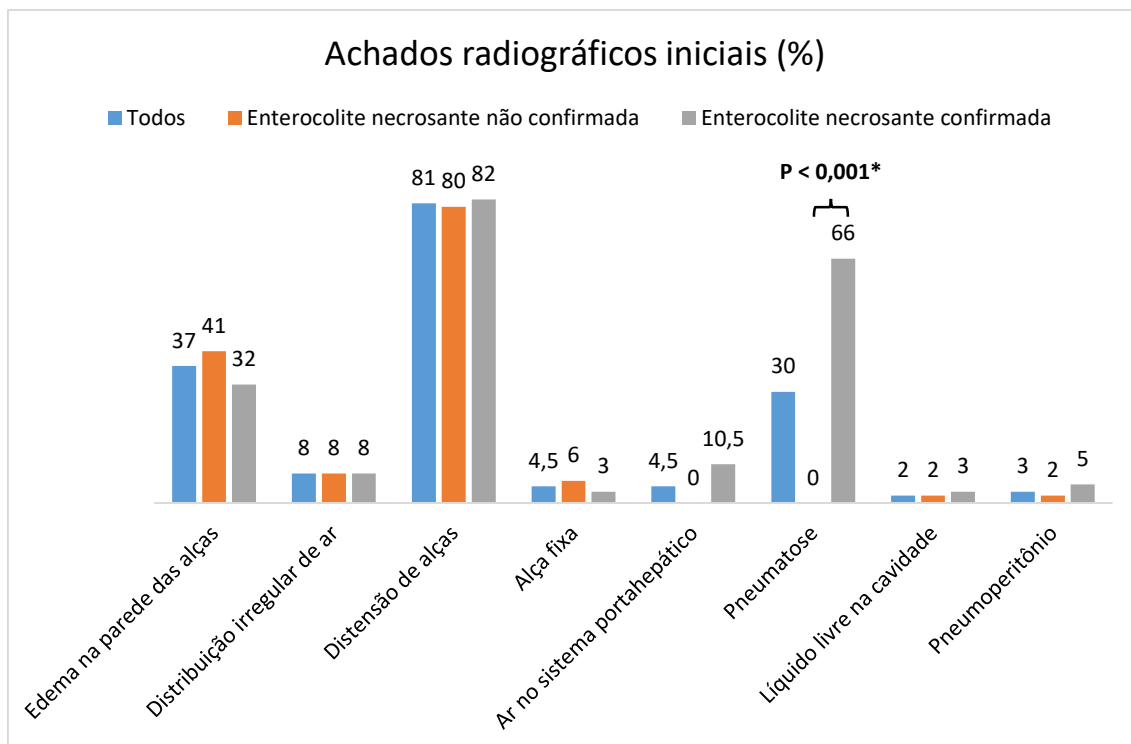


Figura 08: Achados radiográficos descritos no momento da suspeita diagnóstica de enterocolite necrosante

* Teste do qui quadrado

Nos casos de ECN confirmada, 25 pacientes apresentavam pneumatose na radiografia inicial, mas na evolução do quadro, outros 7 recém-nascidos apresentaram este achado na radiografia. O pneumoperitônio foi observado em apenas 2 radiografias iniciais, porém na evolução da doença, outros 6 pacientes apresentaram este achado. Nas 72 horas após a suspeita diagnóstica, não houve diferença entre os grupos em relação ao aparecimento de hipercalemia, acidose metabólica ou plaquetopenia.

Importante destacar que, do total dos 103 recém-nascidos previamente incluídos no estudo, 11 foram excluídos das análises radiológicas devido à ausência da descrição da radiografia de abdome no prontuário e 3 por que não realizaram o exame (5 do grupo ECN não confirmada e 9 do grupo ECN confirmada). Os motivos para a não realização da radiografia foram: indicação cirúrgica de emergência (1 caso), óbito imediatamente antes da realização da radiografia (1 caso), motivo não identificado (1 caso). Dessa forma, todas as análises que dependiam da descrição da radiografia de abdome foram feitas a partir do número total de 89 pacientes, sendo 38 de casos de ECN confirmada e 51 de casos não confirmados.

Todos os 103 pacientes receberam algum tipo de tratamento clínico. Entre os casos de ECN confirmada, todos ficaram em jejum e receberam antibioticoterapia, já entre os casos de ECN não confirmada, 4 não receberam antibiótico, apesar da suspeita inicial.

Dentre os 47 casos de ECN confirmada, 33 (70%) foram submetidos a algum tipo de intervenção cirúrgica: 25 recém-nascidos foram direto para LE e 2 foram abordados inicialmente com drenagem peritoneal, com posterior indicação de LE. Em 6 pacientes o único tratamento cirúrgico foi a drenagem peritoneal, sendo que 5 deles evoluíram para óbito. Um dos casos suspeitos de ECN foi submetido à cirurgia, porém o exame anatomopatológico da peça cirúrgica constatou PIF.

O exame anatomopatológico, que foi realizado em 26 dos 28 (96%) pacientes submetidos à LE, confirmou o diagnóstico de ECN em 25 casos. Em apenas um caso o diagnóstico de ECN foi confirmado por meio do resultado de exame de necropsia.

Na evolução dos casos (**Tabela 06**) foi constatado maior gravidade no grupo ECN confirmada, com maior necessidade de ventilação mecânica e de drogas vasoativas. A mortalidade no grupo ECN confirmada foi 38,3%, que corresponde a 18 óbitos por ECN, 2 destes óbitos ocorreram mais de 30 dias após a ECN por complicações da cirurgia de reconstrução intestinal e 1 ocorreu por lesão renal aguda cujo tratamento por diálise peritoneal não pôde ser realizado devido à ECN. Entre os 33 casos que tiveram indicação de intervenção cirúrgica, a mortalidade foi de 51,5%.

Tabela 06 - Evolução e desfechos dos casos.

	Todos N= 103	ECN não confirmada N = 56	ECN confirmada N = 47	Valor de P*
Assistência ventilatória necessária devido ECN (%)				
- Ventilação mecânica invasiva (%)	33 (32)	4 (7,1)	29 (61,7)	<0,0001
- CPAP (%)	3 (2,9)	3 (5,3)	0	0,30
- NIPPV (%)	2 (1,9)	1 (1,8)	1 (2,1)	0,55
Desfechos				
- Choque (%)	42 (40,8)	4 (7,1)	38 (80,8)	< 0,0001
--- Necessidade de expansão (%)	40 (38,8)	4 (7,1)	36 (76,6)	< 0,0001
--- Necessidade de DVA (%)	34 (33)	1 (1,8)	33 (70,2)	< 0,0001
- Alta hospitalar (%)	76 (73,8)	51 (91)	25 (53,2)	< 0,0001
- Óbito na internação por outro motivo (%)	9 (8,7)	5 (8,9)	4 (8,5)	0,78
- Morte por ECN ¹ (%)	18 (17,5)			

ECN: enterocolite necrosante; CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas; NIPPV: ventilação nasal intermitente por pressão positiva; DVA: droga vasoativa.

OBS: 1 - 2 óbitos foram por complicações da ECN, em complicações de cirurgias posteriores ao quadro agudo e 1 óbito foi por lesão renal aguda, que não foi possível dialisar devido ECN.

5.2. Avaliação do Escore Battersby para discriminação dos casos de enterocolite necrosante

O escore de Battersby inclui análise radiológica, por esse motivo, conforme explicado anteriormente, o total de pacientes incluídos nesta análise do escore será menor, 89 no total, sendo 38 de casos de ECN confirmada e 51 de casos não confirmados.

. Do total de 89 recém-nascidos incluídos para cálculo, em 66 (74%) o Escore de Battersby foi útil em prever a evolução do diagnóstico para confirmação ou não de ECN. Os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN para o grupo total e para os subgrupos divididos por faixas de IG estão mostrados na **Tabela 07**.

Tabela 07 - Análise do resultado do Escore de Battersby para predição do diagnóstico de enterocolite necrosante para o total de casos e para cada faixa de idade gestacional.

Grupo	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)	VPP (%)	VPN (%)
Total (N=89)	81	69	74	63	83
< 30 sem (N=40)	78	54	62	48	82
30 a < 37 sem (N=41)	86	85	85	86	85
≥ 37 sem (N=8)	67	80	75	67	80

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; sem: semanas

Obs: O Escore de Battersby, considera pontos de corte diferentes para cada faixa de idade gestacional, sendo esses valores: para < 30 sem ≥ 2; para 30 a < 37 sem ≥ 3 e para ≥ 37 sem ≥ 4.

Com base nos resultados encontrados, foram construídas as Curvas ROC para determinação do melhor ponto de corte para o grupo total de recém-nascidos e para os dois subgrupos de recém-nascidos prematuros da nossa amostra. Devido ao número reduzido de casos no grupo de pacientes com 37 semanas ou mais de IG (N=8), não foi possível construir a curva ROC para esse subgrupo. Os pontos de corte determinados, com seus respectivos valores de sensibilidade, especificidade e área sob a curva estão mostrados na **Tabela 08**. As pontuações para a construção das curvas ROC (**Figura 09 – A,B,C**) foram obtidas com base nos critérios clínicos e radiológicos propostos no Escore de Battersby (**Figuras 03-A e 03-B**).

Tabela 08 – Determinação do ponto de corte da amostra estudada, de acordo com as curvas ROC.

Grupo	Ponto de corte	AUC* (IC 95%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Total (N=89)	≥ 3	0,83 (0,74-0,92)	79	84
< 30 sem (N=40)	≥ 3	0,78 (0,61-0,95)	71	85
30 a < 37 sem (N=41)	≥ 3	0,88 (0,78-0,99)	86	85

AUC: área sob a curva; IC 95%: intervalo de confiança 95%; sem: semanas

* P < 0,05 para todas as análises

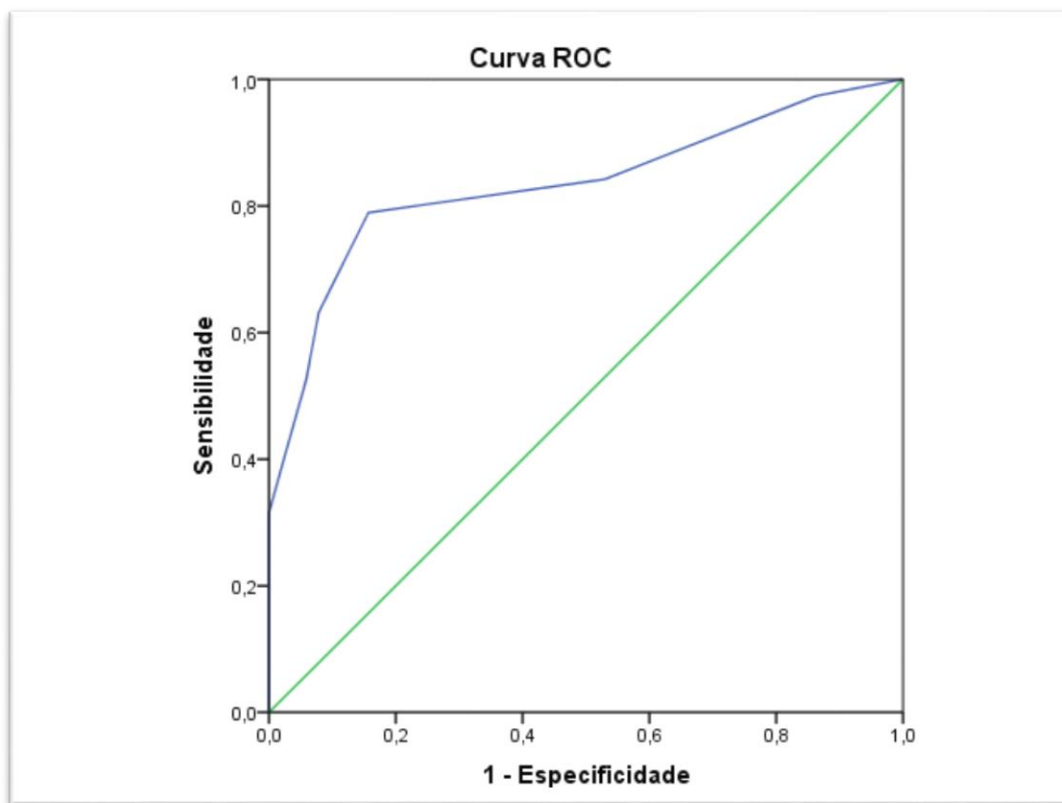


Figura 09-A: Curva ROC para amostra total (N=89)

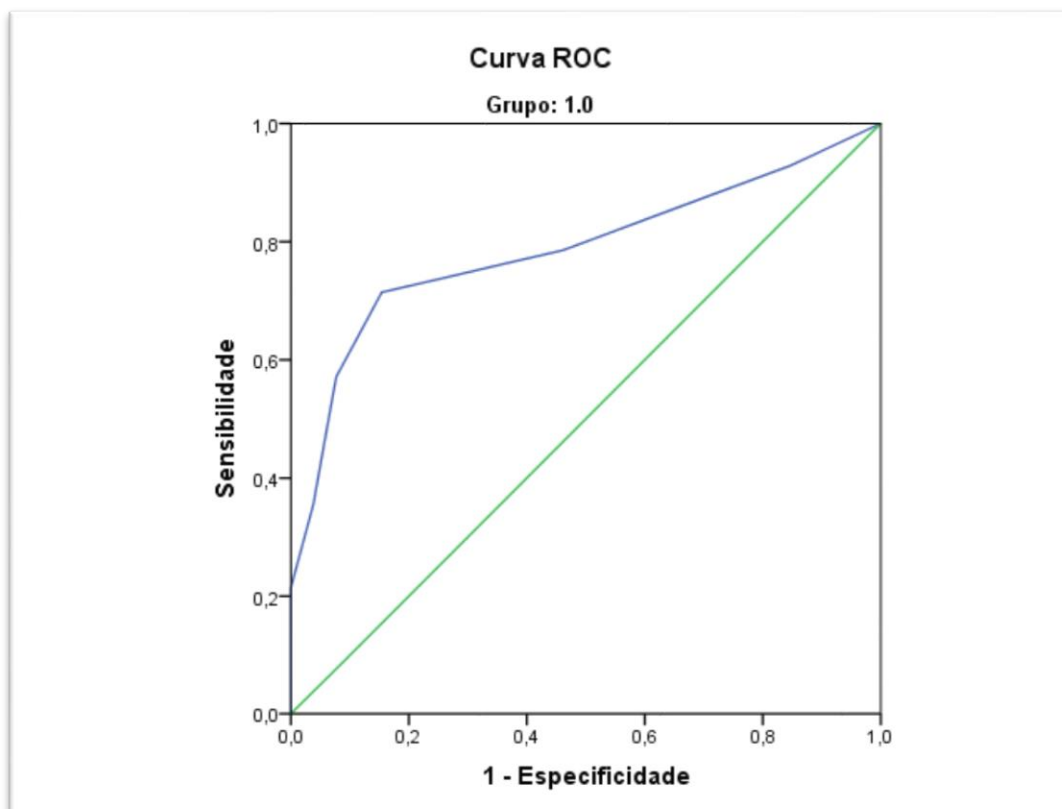


Figura 09-B. Curva ROC para < 30 semanas (N=40)

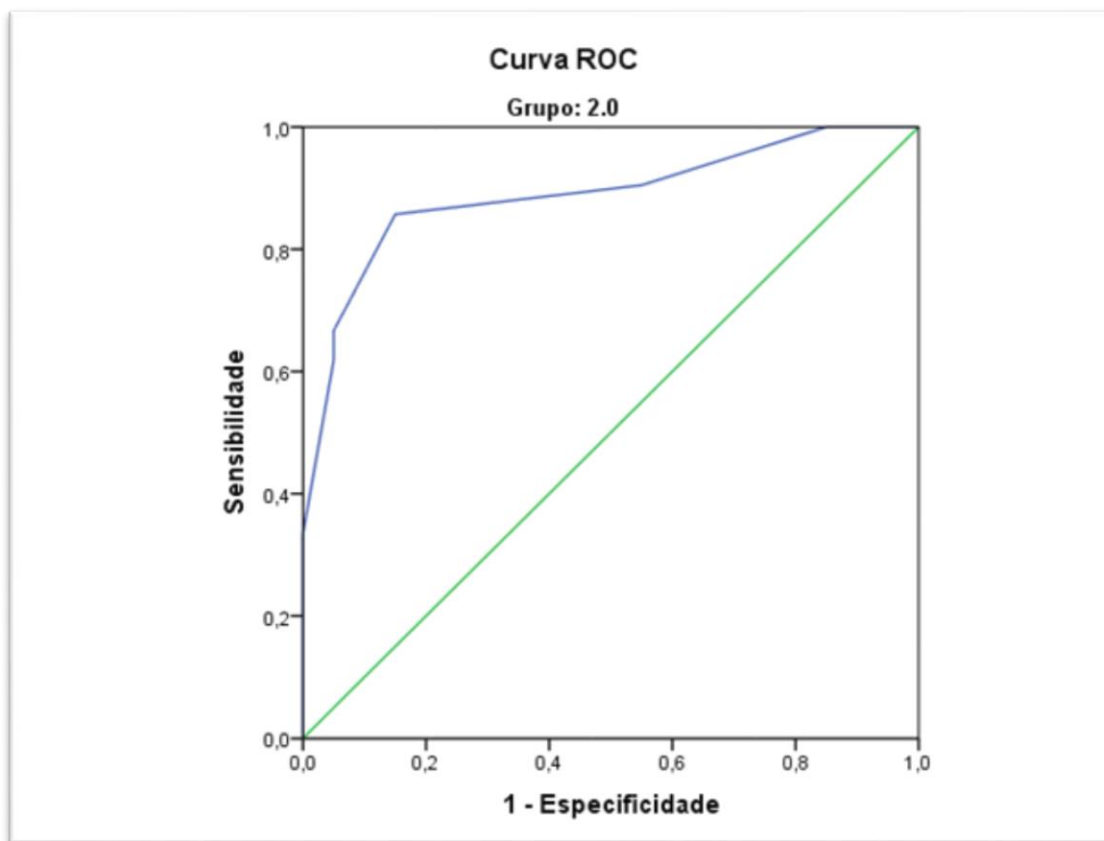


Figura 09-C: Curva ROC para 30 semanas a < 37 semanas (N=41)

5.3. Comparação entre o escore de Battersby e os critérios da Rede Vermont-Oxford

Comparamos o escore de Battersby aos critérios da Rede Vermont-Oxford em relação a sua utilidade na predição do diagnóstico de ECN em recém-nascidos com IG < 32 semanas e PN < 1500g (**Tabela 09**). Ambos apresentaram baixos valores de sensibilidade, mas a especificidade foi mais elevada com os critérios de Vermont-Oxford, que também apresentou alto VPP. Observa-se que, em ambos, a acurácia maior ou igual a 70%.

Tabela 09 – Análise comparativa do escore de Battersby e critérios da Rede Vermont-Oxford, na predição do diagnóstico de enterocolite necrosante.

Teste	Battersby (N=61)	Vermont (N=61)
Sensibilidade (%)	78	65
Especificidade (%)	66	97
VPP (%)	58	94
VPN (%)	83	82
Acurácia (%)	70	85

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Obs: Testes calculados apenas para recém-nascidos com idade gestacional < 32 semanas e peso ao nascer < 1500g.

6. DISCUSSÃO

A ECN é uma doença grave e relacionada a altas taxas de mortalidade e de sequelas aos recém-nascidos acometidos. Apesar da adoção de boas práticas na assistência neonatal, a ECN permanece como um dos maiores desafios da Neonatologia, não apenas devido à dificuldade para o seu diagnóstico precoce, mas também pelas dificuldades relacionadas à sua abordagem clínica e cirúrgica. Por esses motivos, a utilização de instrumentos como, escores de predição da doença, que auxiliem no diagnóstico, podem ser úteis na prática clínica. Classicamente, os critérios de Bell modificados têm sido utilizados para a classificação e tomada de decisões diante da suspeita de ECN²³. Embora de grande utilidade para o diagnóstico precoce dos casos e planejamento terapêutico, uma crítica a esse escore diz respeito ao estágio 1 dessa classificação, que se refere à suspeita da ECN. Frequentemente, quadros abdominais inespecíficos como, intolerância alimentar, íleo metabólico ou infeccioso, distensão abdominal associada à ventilação não invasiva, entre outros, são classificados como ECN de estágio 1, induzindo a condutas indesejadas, como uso desnecessário de antibióticos e jejum prolongado. Além disso, é comum que os recém-nascidos que recebem o diagnóstico de ECN estágio 1 mantenham esse diagnóstico mesmo após a doença ter sido descartada, configurando o chamado “super-diagnóstico” da doença, classificando o paciente como tal e dificultando a análise e interpretação das estatísticas da enfermidade. Neste sentido, o escore de Battersby foi proposto como uma alternativa para o auxílio no diagnóstico da ECN.

No presente estudo demonstrou-se que o escore de Battersby foi capaz de prever a evolução dos casos suspeitos de ECN para confirmação ou não em 74% dos pacientes. Aplicando os valores de corte propostos no estudo de Battersby e colaboradores¹⁰⁷ para o total dos casos incluídos, foi observado um VPN superior ao VPP, mostrando maior utilidade desse instrumento na exclusão do diagnóstico. Vale destacar que os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN foram melhores na faixa de IG entre 30 e 36 semanas, mostrando que o escore foi de melhor utilidade para discriminar recém-nascidos dentro desta faixa específica de IG. Os resultados das curvas ROC obtidos no nosso estudo mostraram que os pontos de corte foram diferentes daqueles propostos pelo estudo original. Na nossa amostra, tanto para a amostra total, quanto para os subgrupos avaliados o ponto de corte foi de 3. Não foi possível construir a curva ROC para a IG a partir de 37 semanas devido ao número reduzido de casos nesta faixa. Foi observado, para o total de casos, uma especificidade superior à sensibilidade, porém no grupo de 30 a < 37 semanas elas tiveram valores semelhantes.

Quando comparamos o escore de Battersby aos critérios propostos pela Rede Vermont-Oxford, observamos que o primeiro teve baixos valores de sensibilidade e especificidade, sendo, portanto, pouco útil na predição dos casos de ECN, no grupo de recém-nascido abaixo de 32 semanas de IG e PN abaixo de 1500g. Nesta análise, os critérios da Rede Vermont-Oxford mostraram melhor desempenho na predição dos casos verdadeiramente positivos (VPP = 94%). Porém, esses resultados devem ser interpretados com cautela, devido ao número reduzido de casos analisados.

Em relação às características da nossa amostra de casos confirmados, a mediana de IG foi de 31 semanas e a mediana do PN de 1255g, compatível com a literatura, que mostra ser a ECN, uma doença muito mais frequente nos recém-nascidos prematuros, especialmente os de MBP⁶⁻⁸. A incidência de casos suspeitos de ECN encontrada no nosso estudo para prematuros MBP foi de 10,8%, que é menor que a descrita na literatura, que varia de 17-22%^{8,13}. Considerando apenas a ECN confirmada a incidência encontrada para prematuros MBP foi 4,6%, compatível com os estudos, que mostram valores entre 3% e 11%¹¹⁻¹³. Entre o total de casos de ECN, 3 foram em recém-nascidos de termo, o que corresponde a 6,4% dos casos, valor próximo aos encontrados na literatura, que variam entre 7% e 13%^{9,10}.

Nesse estudo, os casos suspeitos de ECN que receberam confirmação posterior da doença ocorreram mais tardiamente em relação àqueles nos quais a ECN foi descartada (11 *versus* 6 dias de vida; $P=0,006$), corroborando o descrito na literatura, que descreve a ECN clássica como sendo de aparecimento típico a partir da segunda semana de vida²⁶.

Na tentativa de identificar características dos recém-nascidos nos quais, de fato, a doença se confirmou, estudamos também os fatores associados ao diagnóstico de ECN confirmada. Para isso, foram comparados os aspectos laboratoriais, clínicos e radiológicos dos pacientes no momento da suspeita diagnóstica de ECN. Nenhuma avaliação laboratorial teve diferença entre os grupos, o que reforça a dificuldade diagnóstica desta doença. Em nosso estudo, as hemoculturas foram positivas em apenas 19% dos casos confirmados, valores ainda mais baixos do que os da literatura, que relata valores entre 30-35%⁹⁵. Em relação às características clínicas, a dor abdominal à palpação foi mais frequente no grupo ECN confirmada (72,3% *versus* 50%, $P=0,03$), assim como a presença de sangue nas fezes (38,3% *versus* 17,8%, $P=0,03$), já em outros sinais e sintomas menos específicos do TGI, como distensão abdominal e resíduo gástrico não foi observado diferença entre os grupos. As manifestações sistêmicas, como apneia, taquicardia, instabilidade hemodinâmica, entre outros, foram mais frequentes no grupo ECN confirmada (55,3% *versus* 21,4%, $P < 0,001$), o que

mostra que pacientes com suspeita de ECN, com quadro clínico sistêmico inicial mais grave, tendem a ter o diagnóstico de ECN realmente confirmado na evolução. Sobre os achados radiográficos destaca-se que a pneumatose, que é o achado mais característico da ECN e que muitas vezes define a doença, só foi encontrado, como era esperado, no grupo ECN confirmada.

Em relação aos aspectos nutricionais, foi constatado que o grupo ECN confirmada iniciou a dieta enteral mais cedo e atingiu a dieta plena mais rápido que o grupo ECN não confirmada. Embora muito se tenha discutido a respeito do risco da progressão rápida da dieta para desenvolvimento de ECN, atualmente essa questão não é mais valorizada. Segundo metanálises, o atraso do início da nutrição enteral não previne a ECN⁴⁹ e a velocidade de progressão da dieta também não aumenta o risco da doença⁵⁰. Apesar desse resultado observado no nosso estudo, um achado muito importante diz respeito ao tipo de dieta usada pelos recém-nascidos avaliados. Pacientes que tiveram ECN confirmada, receberam significativamente menor uso do leite humano em comparação àqueles nos quais o diagnóstico não se confirmou. Além disso, os casos confirmados receberam, mais frequentemente, dieta mista no momento da suspeita diagnóstica, assim como foram mais submetidos a introdução ou mudança da fórmula láctea nas 72 horas que antecederam a suspeita diagnóstica. Esses achados ressaltam a importância do leite materno como fator de proteção para ECN e da fórmula como fator de risco. Uma metanálise com 9 ensaios clínicos mostrou uma maior incidência de ECN no grupo alimentado com fórmula comparado ao grupo alimentado somente com leite humano¹¹⁶. Ensaio clínico de 2017 com recém-nascidos com PN entre 500 a 1250g comparou um grupo alimentado exclusivamente com leite humano, com outro grupo alimentado com dieta mista (leite humano e fórmula). Esse estudo demonstrou uma diminuição de 50% nos casos de ECN e de quase 90% nos casos cirúrgicos de ECN no grupo alimentado exclusivamente com leite humano. Com uso exclusivo de leite humano, o número necessário para prevenir um caso de ECN foi de 8 e para prevenir 1 caso cirúrgico de ECN foi de 10⁵². Outros estudos também mostram que o uso de fórmulas lácteas aumenta significativamente o risco de ECN^{53,54}.

Outros fatores de risco para ECN descritos na literatura, como: corioamnionite⁷¹, ruptura prolongada de membranas ovulares^{13,72,73}, RCF⁷⁵⁻⁷⁷, doppler alterado⁷⁸, necessidade de reanimação em sala de parto e escore de APGAR baixo⁷⁹, sepse⁷⁹, anemia e transfusão de hemácias^{74,81-83,88}, também foram avaliados neste estudo, não sendo observadas diferenças entre os grupos para nenhum deles, porém, deve ser ressaltado que o presente estudo não foi delineado para esse objetivo específico, e a comparação não foi feita com um grupo controle sem a doença. Em relação às características maternas, foi observado uma tendência para a maior

frequência de doença hipertensiva no grupo ECN não confirmada (42,8% vs 23%, $P=0,06$). Como as doenças hipertensivas costumam causar alterações no fluxo sanguíneo placentário, com risco de alteração no fluxo sanguíneo do TGI do feto, poderia ser especulado que quadros abdominais inespecíficos, como intolerância alimentar no recém-nascido, poderiam ocorrer e, eventualmente, serem confundidos com ECN.

O diagnóstico correto e precoce da ECN tem papel crucial na prática clínica, influenciando diretamente na assistência ao recém-nascido, como a abordagem clínica, indicação cirúrgica e planejamento do acompanhamento desses pacientes. Nesse sentido, o diagnóstico diferencial com outras morbidades tem fundamental importância. No nosso estudo, dentre todos os pacientes que tiveram inicialmente apenas a suspeita de ECN, ou seja, receberam o diagnóstico de ECN estadio 1 pelos critérios de Bell modificados, apenas 17 % (8/47) tiveram o diagnóstico de ECN confirmado, ou seja, evoluíram para os estadios 2 ou 3. Não foi possível identificar o diagnóstico final de todos os casos não confirmados, uma vez que, em grande parte deles, 31% da amostra total, foi mantido o diagnóstico de ECN estadio 1, sem mais detalhamentos. Em um dos casos, o quadro clínico abdominal, muito sugestivo de ECN, com sinais de pneumoperitônio na radiografia, acabou sendo definido, posteriormente, como PIF, de acordo com o exame anatomopatológico da peça cirúrgica. Outro aspecto relevante é o diferencial com quadros abdominais benignos, como a distensão gasosa intestinal relacionada ao CPAP, o chamado “*CPAP Belly syndrome*”¹³². Nesse estudo observamos que, no momento da suspeita diagnóstica, o uso da ventilação não invasiva (NIPPV ou CPAP) foi mais frequente no grupo ECN não confirmada (48,2% versus 19,1%, $P=0,004$). Este dado fala a favor de que possivelmente, em grande parte dos casos, o diagnóstico dos pacientes poderia ser a distensão abdominal associada ao CPAP.

Se, por um lado, o diagnóstico da ECN estadio 1 oferece a oportunidade de uma monitoração mais rigorosa dos casos suspeitos, podendo evitar uma evolução catastrófica, esse diagnóstico deve ser reavaliado de acordo com a evolução de cada paciente. Nos casos em que não ocorre a confirmação, é importante que seja feita a alteração do diagnóstico inicial, de forma a evitar a classificação errônea do paciente como portador de ECN, o que pode resultar na utilização de tratamentos agressivos, como antibioticoterapia desnecessária e jejum prolongado. Além disso, a manutenção do diagnóstico de ECN, ainda que de estadio 1, nos registros médicos e prontuários dos pacientes pode dificultar a realização de estudos de incidência e fatores de risco, prejudicando a elaboração de estratégias de prevenção e terapêutica.

Conforme o esperado, os pacientes desse estudo que tiveram o diagnóstico de ECN confirmado evoluíram com maior gravidade: maior necessidade de ventilação mecânica invasiva, maior incidência de choque e maior uso de drogas vasoativas. A mortalidade dos recém-nascidos com ECN foi de 38%, maior que o descrito na literatura, cujos valores variam de 15 a 30%¹⁰⁸. A mortalidade foi ainda mais alta entre os pacientes que tiveram indicação cirúrgica (51,5%), o que reafirma a gravidade destes casos. Ressalta-se que três dos óbitos ocorreram mais tardiamente: dois ocorreram por complicações de cirurgia de reconstrução intestinal e um por lesão renal aguda cujo tratamento por diálise peritoneal não pôde ser realizado devido à ECN. Embora essas mortes não tenham ocorrido na fase aguda, foram consideradas como relacionadas à ECN, já que, provavelmente, não teriam ocorrido se os pacientes não tivessem a doença.

Os resultados deste estudo devem ser avaliados à luz de algumas limitações. Por se tratar de um estudo unicêntrico, a generalização dos resultados para a população geral pode ser restrita, porém nossa amostra foi selecionada a partir dos casos de uma UTI neonatal de nível de assistência terciária, de um hospital público podendo assim refletir grande parte dos serviços do país. Outro fator limitante é o fato de ser um estudo retrospectivo, com pesquisa em bancos de dados e prontuários, o que dificulta a coleta das informações, tornando a avaliação do escore menos precisa. Como pontos fortes deve ser salientado que esse é primeiro estudo brasileiro que avaliou o escore de Battersby quanto à sua utilidade na predição da ECN, utilizando uma amostra considerável e representativa de casos com suspeita de ECN.

Nosso estudo mostrou que o escore de Battersby pode apresentar limitações para seu uso rotineiro na prática clínica quando utilizado isoladamente, reforçando a ideia de que o diagnóstico da ECN deve ser feito com base num conjunto de avaliações, que incluem os fatores de risco conhecidos para a doença, avaliação clínica rigorosa do paciente, análise crítica e sistematizada dos exames laboratoriais e das imagens radiográficas de abdome, assim como a análise de imagens ultrassonográficas do abdome. Novos estudos, prospectivos e multicêntricos devem ser realizados na tentativa de validar esse ou qualquer outro escore que venha a ser proposto, reconhecendo a dificuldade do diagnóstico da ECN, que permanece como um dos maiores desafios da Neonatologia moderna.

Apesar de todas as dificuldades diagnósticas, preventivas e terapêuticas relacionadas à ECN, os resultados do nosso estudo reforçam a importância da adoção de medidas básicas na assistência ao recém-nascido pré-termo, como o uso do leite materno, como fator protetor para a doença.

7. CONCLUSÃO

Os pacientes com ECN confirmada iniciaram dieta e atingiram dieta plena mais cedo em comparação aos que não tiveram o diagnóstico de ECN confirmada. O uso exclusivo de leite humano até a suspeita diagnóstica de ECN foi menor no grupo ECN confirmada. Nos recém-nascidos que tiveram a confirmação do diagnóstico de ECN, a dieta mista (leite humano e fórmula) no momento do diagnóstico e a introdução de fórmula ou mudança no tipo de fórmula até 72 horas antes da suspeita diagnóstica foi mais frequente.

Os pacientes com diagnóstico confirmado de ECN tiveram quadro clínico inicial e evolução mais graves. No quadro inicial tiveram maior frequência de manifestações sistêmicas e presença de pneumatose na radiografia. Na evolução, esse grupo teve maior necessidade de ventilação mecânica e drogas vasoativas.

O escore de Battersby teve uma acurácia melhor no grupo de 30 semanas a 36 semanas e 6 dias e foi mais útil na predição de casos não confirmados.

A construção das curvas ROC, com base nas definições propostas pelo escore de Battersby, evidenciou um ponto de corte de 3, idêntico para a amostra total e para o grupo recém-nascidos prematuros pertencentes às duas faixas de idade gestacional estudadas.

Com base nos resultados obtidos foi elaborado um protocolo sistematizado para avaliação e diagnóstico de recém-nascidos com suspeita de ECN, a ser proposto para implementação na Unidade Neonatal do HC-FMB (**Anexo 03**).

8. REFERÊNCIAS

1. Bisquera JA, Cooper TR, Berseth CL. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2002;109:423-8.
2. Paltauf A. Die spontane dickdarm rupture der neugeborenen. *Virchows Arch Pathol Anat*. 1888;111:461-74.
3. Schmid O, Quaiser K. Uer eine besondere schwere Verlaufende form von Enteritis beim Saugling. *Oesterr Z Kinderh*. 1953;8:114-20.
4. Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA. Necrotizing enterocolitis in the premature infant. *Radiology*. 1964;83:879-87.
5. Sántulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B, et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics*. 1975;55:376-87.
6. Hsueh W, Caplan MS, Qu X-W, Tan X-D, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol*. 2003;6:6-23.
7. Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Healey AJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg*. 1994;29:987-90.
8. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103:F182-9.
9. Bolisetty S, Lui K. Necrotizing enterocolitis in full-term neonates. *J Paediatr Child Health*. 2001;37:413-4.
10. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg*. 2003;38:1039-42.
11. Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, Gregory KE, Swanson JR, Maheshwari A, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27:3-10. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.11.002>.
12. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network*. *Pediatrics*. 2001;107:E1.

13. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1991;119:630-8.
14. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:349-55.
15. Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DS, Chien LY, Lee SK, et al. Survival, morbidity, and resource use of infants of 25 weeks' gestational age or less. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:220-6.
16. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;129:e298-304.
17. Martinez-Tallo E, Claure N, Bancalari E. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors. *Biol Neonate*. 1997;71:292-8.
18. Tesdale F, Le Guennec JC, Bard H, Doray B. Neonatal necrotizing enterocolitis: the relationship of age at the time of onset and prognosis. *Can Med Assoc J*. 1980;123:387-90.
19. Wilson R, Kanto WP Jr, McCarthy BJ, Burton A, Lewin P, Feldman RA. Age at onset of necrotizing enterocolitis: an epidemiologic analysis. *Pediatr Res*. 1982;16:82-5.
20. Coran AG, Caldamone A, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger R. *Pediatric surgery*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2012.
21. Kliegman RM, Pittard WB, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis in neonates fed human milk. *J Pediatr*. 1979;95:450-3.
22. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187:1-7.
23. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr*. 1987;17:213-88.
24. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: historical perspectives and defining the disease. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23:370-3. doi: 10.1016/j.siny.2018.07.004.
25. Vermont Oxford Network. 2019 manual of operations: part 2. Data definitions & infant data forms. Release 23.2 [Internet]. Burlington: VON; 2019 [citado 21 Mar 2022]. Disponível em: <https://vtoxford.zendesk.com/hc/en-us/articles/360013115393-2019-Manual-of-Operations-Part-2-Release-23-2-PDF->
26. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolites in term infants. *Clin Perinatol*. 2013;40:69-78.

27. Pickard SS, Feinstein JA, Popat RA, Huang L, Dutta S. Short- and long-term outcomes of necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2009;123:e901-6.
28. Kim JH. Necrotizing enterocolitis: the road to zero. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19:39-44.
29. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006;117:1901-6.
30. Llanos AR, Moss ME, Pinzon MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinatal Epidemiol*. 2002;16:342-9.
31. Cuna A, George L, Sampath V. Genetic predisposition to necrotizing enterocolitis in premature infants: current knowledge, challenges, and future directions. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23:387-93. doi: 10.1016/j.siny.2018.08.006.
32. Fawley J, Cuna A, Menden HL, McElroy S, Umar S, Welak SR, et al. Single-immunoglobulin interleukin-1-related receptor regulates vulnerability to TLR4-mediated necrotizing enterocolitis in a mouse model. *Pediatr Res*. 2018;83:164-74.
33. Wald D, Qin J, Zhao Z, Qian Y, Naramura M, Tian L, et al. SIGIRR, a negative regulator of Toll-like receptor/interleukin 1 receptor signaling. *Nat Immunol*. 2003;4:920-7.
34. Neal MD, Sodhi CP, Dyer M, Craig BT, Good M, Jia H, et al. A critical role for TLR4 induction of autophagy in the regulation of enterocyte migration and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Immunol*. 2013;190:3541-51.
35. Sampath V, Bhandari V, Berger J, Merchant D, Zhang L, Ladd M, et al. A functional ATG16L1 (T300A) variant is associated with necrotizing enterocolitis in premature infants. *Pediatr Res*. 2017;81:582-8.
36. Schlapbach LJ, Aebi C, Fisch U, Ammann RA, Otth M, Bigler S, et al. Higher cord blood levels of mannose-binding lectin-associated serine protease-2 in infants with necrotising enterocolitis. *Pediatr Res*. 2008;64:562-6.
37. Prencipe G, Azzari C, Moriondo M, Devito R, Inglese R, Pezzullo M, et al. Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:160-5.
38. Chung DH, Ethridge RT, Kim S, Owens-Stovall S, Hernandez A, Kelly DR, et al. Molecular mechanisms contributing to necrotizing enterocolitis. *Ann Surg*. 2001;233:835-42.
39. De Plaen IG, Liu SX, Tian R, Neequaye I, May MJ, Han X-B, et al. Inhibition of nuclear factor-kappaB ameliorates bowel injury and prolongs survival in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2007;61:716-21.

40. Bányász I, Bokodi G, Vásárhelyi B, Treszl A, Derzbach L, Szabó A, et al. Genetic polymorphisms for vascular endothelial growth factor in perinatal complications. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:266-70.
41. Gupta RW, Tran L, Norori J, Ferris MJ, Eren AM, Taylor CM, et al. Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:397-400.
42. Chung EY, Yardley J. Are there risks associated with empiric acid suppression treatment of infants and children suspected of having gastroesophageal reflux disease? *Hosp Pediatr.* 2013;3:16-23.
43. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009;123:58-66. doi: 10.1542/peds.2007-3423.
44. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr.* 2011;159:720-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.05.033.
45. Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML. Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr.* 2001;160:385-91.
46. Engel RR, Virning NL, Hunt CE. Origin of mural gas in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 1973;7:292.
47. K. Heida FH, Hulscher JB, Schurink M, Timmer A, Kooi EM, Bos AF, et al. Intestinal fatty acid-binding protein levels in Necrotizing Enterocolitis correlate with extent of necrotic bowel: results from a multicenter study. *J Pediatr Surg.* 2015;50:1115-8.
48. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 1994;21:205-18.
49. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014:CD001970. doi: 10.1002/14651858.CD001970.pub5.
50. Oddie S, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD001241.
51. AlShaikh B, Dharel D, Yusuf K, Singhal N. Early total enteral feeding in stable preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med.* 2019;34:1479-86.
52. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger 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;156:562-7.

53. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr*. 2013;163:1592-5.e1.
54. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol*. 2009;29:57-62.
55. Brown JVE, Embleton N, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD000343.
56. Young CM, Kingma SD, Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. *J Pediatr*. 2011;158:e25-8.
57. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology*. 2014;106:289-95.
58. Ledbetter DL, Juul SE. Necrotizing enterocolitis and hematopoietic cytokines. *Clin Perinatol*. 2000;27:697-716.
59. Warner BB, Ryan AL, Seeger K, Leonard AC, Erwin CR, Warner BW. Ontogeny of salivary epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2007;150:358-63.
60. Dvorak B, Halpern MD, Holubec H, Williams CS, McWilliam DL, Dominguez JA, et al. Epidermal growth factor reduces the development of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282:G156-64.
61. Dvorak B, Khailova L, Clark JA, Hosseini DM, Arganbright KM, Reynolds CA, et al. Comparison of epidermal growth factor and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor for prevention of experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:11-8.
62. Juul SE, Yachnis AT, Christensen RD. Tissue distribution of erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human fetus. *Early Hum Dev*. 1998;52:235-49.
63. Ananthan A, Balasubramanian H, Mohan D, Rao S, Patole S. Early erythropoietin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates - an updated meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):1821-33. doi: 10.1007/s00431-022-04394-y. PMID: 35122138.
64. Ford H, Watkins S, Reblock K, Rowe M. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 1997;32:275-82.
65. Gonzalez-Crussi F, Hsueh W. Experimental model of ischemic bowel necrosis. The role of platelet-activating factor and endotoxin. *Am J Pathol*. 1983;112:127-35.
66. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W. Hypoxia causes ischemic bowel necrosis in rats: the role of platelet-activating factor (PAF-acether). *Gastroenterology*. 1990;99:979-86.
67. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1990;116:960-4.

68. Caplan MS, Lickerman M, Adler L, Dietsch GN, Yu A. The role of recombinant plateletactivating factor acetylhydrolase in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 1997;42:779-83.
69. Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD, Kubes P, Fick GH, Bützner JD, et al. Plasma L-arginine concentrations in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1997;131:226-32.
70. Shah PS, Shah VS, Kelly LE. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD004339.
71. Been JV, Lievens S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TGAM. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2013;162:236-42.e2.
72. Ahle M, Drott P, Elfvin A, Andersson RE. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case–control study. *PLoS One*. 2018;13:e0194352.
73. Drenckpohl D, Knaub L, Schneider C, McConnell C, Wang H, Macwan K. Risk factors that may predispose premature infants to increased incidence of necrotizing enterocolitis. *Infant Child Adolesc Nutr*. 2010;2:37-44.
74. Rose A, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23:374-9. doi: 10.1016/j.siny.2018.07.005.
75. Luig M, Lui K, NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis – Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health*. 2005;41:174-9.
76. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:481-7.
77. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:198-206.
78. Dorling J, Kempley S, Leaf A. Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results. *Archs Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F359-63.
79. Gagliardi L, Bellù R, Cardilli V, De Curtis M, Lombardo NN. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:206-10.
80. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD011190.

81. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr*. 2011;158:403-9.
82. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a metaanalysis of observational data. *Pediatrics*. 2012;129:529-40.
83. Kirpalani H, Zupancic JA. Do transfusions cause necrotizing enterocolitis? The complementary role of randomized trials and observational studies. *Semin Perinatol*. 2012;36:269-76.
84. Garg P, Pinotti R, Lal CV, Salas AA. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated meta-analysis of observational data. *J Perinat Med*. 2018;46:677-85.
85. Hay S, Zupancic JAF, Flannery DD, Kirpalani H, Dukhovny D. Should we believe in transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature. *Semin Perinatol*. 2017;41:80-91.
86. Rai SE, Sidhu AK, Krishnan RJ. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis reevaluated: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med*. 2018;46:665-76.
87. Saroha V, Josephson CD, Patel RM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: new considerations regarding the influence of red blood cell transfusions and anemia. *Clin Perinatol*. 2019;46:101-17.
88. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *JAMA*. 2016;315:889-97.
89. Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding feeds and transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review. *Adv Nutr*. 2017;8:764-9.
90. Grosfeld JL, Kamman K, Gross K, Cikrit D, Ross D, Wolfe M, et al. Comparative effects of indomethacin, prostaglandin E1, and ibuprofen on bowel ischemia. *J Pediatr Surg*. 1983;18:738-42.
91. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1221-38.
92. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of position of the catheter tip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000505.
93. Coppola CP, Kennedy Junior AP, Scorpio RJ. *Pediatric surgery: diagnosis and treatment*. Cham: Springer International Publishing Switzerland; 2014.
94. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16:145-50. doi: 10.1016/j.siny.2011.02.002.

95. Kliegman RM. Neonatal necrotizing enterocolitis: implications for an infectious disease. *Pediatr Clin North Am.* 1979;26:327-44.
96. Cheu HW, Brown DR, Rowe MI. Breath hydrogen excretion as a screening test for the early diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child.* 1989;143:156-9.
97. Evennett NJ, Hall NJ, Pierro A, Eaton S. Urinary intestinal fatty acid-binding protein concentration predicts extent of disease in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2010;45:735-40.
98. Thuijls G, Derikx JP, van Wijck K, Zimmermann LJI, Degraeuwe PL, Mulder TL, et al. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis. *Ann Surg.* 2010;251:1174-80.
99. Josefsson S, Bunn SK, Domellof M. Fecal calprotectin in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:407-13.
100. Evennett N, Alexander N, Petrov M, Pierro A, Eaton S. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2009;44:2192-201.
101. Morrison SC, Jacobson JM. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 1994;21:347-63.
102. Hormann M, Pumberger W, Puig S, Kreuzer S, Metz VM. Necrotizing enterocolitis (NEC) in the newborn. *Radiologe.* 2000;40:58-62.
103. Hollingsworth CL, Rice HE. The Duke Abdominal Assessment Scale: initial experience. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4:569-74.
104. Rehan VK, Seshia MM, Johnston B, Reed M, Wilmot D, Cook V. Observer variability in interpretation of abdominal radiographs of infants with suspected necrotizing enterocolitis. *Clin Pediatr (Phila).* 1999;38:637-43.
105. Dilli D, Oğuz SS, Erol R, Ozkan-Ulu H, Dumanlı H, Dilmen U. Does abdominal sonography provide additional information over abdominal plain radiography for diagnosis of necrotizing enterocolitis in neonates? *Pediatr Surg Int.* 2011;27:321-7.
106. Balance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr.* 1990;117:S6-13.
107. Battersby C, Longford N, Costeloe K, Modi N, for the UK Neonatal Collaborative Necrotising Enterocolitis Study Group. Development of a gestational age-specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2017;171:256-63.
108. Lin PW, Nase TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2007;83:635-42.
109. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low-birth-weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network 1993–1994. *Pediatrics.* 2000;105:1216.

110. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005;115:696-703.
111. Martin CR, Dammann O, Allred E, Patel S, O'Shea TM, Kuban KC, et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *J Pediatr*. 2010;157:751.e1-6.e1.
112. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004454.
113. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD004947.
114. Gephart SM, Hanson C, Wetzel CM, Fleiner M, Umberger E, Martin L, et al. NEC-zero recommendations from scoping review of evidence to prevent and foster timely recognition of necrotizing enterocolitis. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3:23.
115. Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, et al. Secretory antibodies in breast milk promote longterm intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:3074-9.
116. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD002971. doi: 10.1002/14651858.CD002971.pub3.
117. Gephart SM, Hanson CK. Preventing necrotizing enterocolitis with standardized feeding protocols: not only possible, but imperative. *Adv Neonatal Care*. 2013;13:48-54.
118. Patole SK. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archs Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F147-51.
119. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;111:529-34.
120. Jasani B, Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *J Perinatol*. 2017;37:827-33.
121. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010;125:921-30.
122. Patel RM, Underwood M. Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27:39-46.

123. Thomas JP, Raine T, Reddy S, Belteki G. Probiotics for the prevention of necrotising enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review. *Acta Paediatr.* 2017;106:1729-41.
124. Chi C, Buys N, Li C, Sun J, Yin C. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73:657-70.
125. Pammi M, Abrams SA. Enteral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5:CD007138.
126. Sullivan PB, Lewindon PJ, Cheng C, Lenehan PF, Kuo B-S, Haskins JR, et al. Intestinal mucosa remodeling by recombinant human epidermal growth factor (1-48) in neonates with severe necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2007;42:462-9.
127. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2016;128:e165-77.
128. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991;119:417-23.
129. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
130. Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, Embleton ND, Rozance PJ, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Consensus based definition of growth restriction in the newborn. *J Pediatr.* 2018;196:71-6.
131. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.* 2001;138:92-100.
132. Jaile JC, Levin T, Wung JT, Abramson SJ, Ruzal-Shapiro C, Berdon WE. Benign gaseous distension of the bowel in premature infants treated with nasal continuous airway pressure: a study of contributing factors. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;158(1):125-7. doi: 10.2214/ajr.158.1.1727337. PMID: 1727337.

ANEXOS

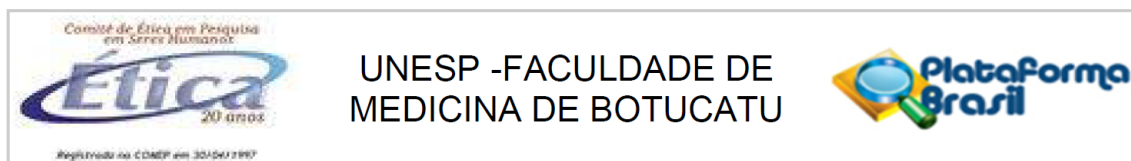
Anexo 01: Protocolo utilizado para coleta de dados em prontuário

PROTOCOLO COLETA DE DADOS ECN

Nome:		
RN de:		
RG:	DN:	Sexo: () Masc () Fem
Idade materna: G ___ P ___ A ___ C ___	Cordão: () Imediato () < 30s () 30-60s () 1-3min () > 3min	Gestação: () Única () Múltipla: _____ Via parto: () Vaginal () Cesárea
Doenças maternas: () Corioamnionite: () Clínica () Confirmada (AP) () Outras patologias: _____ () Uso de drogas lícitas ou ilícitas: _____ () DPP		IG: _____ PN: _____ APGAR: _____ Classificação: () PIG () AIG () GIG RCF: () Sim () Não Alteração de doppler: () Sim () Não
TPP: () Sim () Não CEAN: _____ Bolsa rota > 18h: () Sim () Não		Reanimação sala de parto: () Sim () Não () VPP () IOT () Drogas () Expansão
Cateter – tempo e complicações: () CUV: _____ () CUA: _____ Procedimentos: () Exsanguineotransfusão - motivo: _____		Uso e tempo antes da ECN: () Cafeína: _____ () Corticoide pós natal: _____ Motivo: _____ () Bloqueadores H2: _____
Diagnóstico de: () Policitemia () Asfixia () Cardiopatia congênita: _____ () SDR – () Surfactante – quantas vezes: _____ () Outros distúrbios respiratórios – qual: _____ () PCA (ECO): _____ dias de vida () Com repercussão () Sem repercussão () Tratamento e tempo antes da ECN: _____ () CMV () Outros: _____		Dieta: Início NET: _____ Início dieta: _____ Dieta plena: _____ () NPP antes da NEC – início e término: _____ () LM ou LHP exclusivo até diagnóstico de ECN 72h antes do diagnóstico de ECN: () Fórmula: _____ () Leite humano exclusivo: () Só LM () Só LHP () Leite humano + fórmula: _____ () Leite humano + aditivo: _____ () Essa dieta foi iniciada nessas 72h? () Sim () Não
() Uso de ATB antes da NEC Infecção neonatal: () Precoce () Tardia () Risco infeccioso () Sepsis antes da NEC: () Clínica () HMC positiva: _____		() DPC () Uso de O2 com 36 semanas () ROP: _____ () HPIV: _____ SNAPPE: _____
() VM > 72 HV Assistência ventilatória ao dx de ECN: _____ Assistência mudou 72h antes do dx? () Sim () Não Assistência vent. requerida devido ECN? () Sim () Não		Dist hemod 1as 72hv: _____ () DVA () Expansão Dist hemod 72h antes da NEC: _____ () DVA () Expansão

Hemograma 24 horas antes ou após diagnóstico: Hb: ____ Ht: ____ Pla: ____ GB: ____ Diferencial: ____ Rodwell: _____		
PCR 24 horas antes ou após diagnóstico: _____		Potássio 24 horas antes ou após diagnóstico: _____
Gasometria arterial 24 horas antes ou após diagnóstico: pH: ____ pO2: ____ pCO2: ____ BIC: ____ Lactato: ____ BE: ____		
Hemoculturas colhidas 3 dias antes ou 3 dias após diagnóstico: (data e resultado)		
ECN: Diagnóstico: ____ dias de vida – Data: ____ Classificação inicial: ____ Classificação final: ____ Mudança de diagnóstico: ____ () Transfusão de hemácias 72h antes HB e HT que indicou: ____ () Anemia 72h antes do diagnóstico		Tratamento e especificar o que () Clínico: ____ () Cirúrgico: ____ Desfecho: () Morte devido ECN () Choque: () Expansão () DVA () Alta hospitalar () Morte nesta internação outro motivo
Achados clínicos iniciais: () Alteração cor abdominal: ____ () Dor a palpação: ____ () Distensão abdominal: ____ () Resíduo gástrico: ____ () Vômitos () Sangue nas fezes: () Macroscópico () Oculto () Outros: ____		Achados radiográficos iniciais descritos: () Distensão gasosa () Alça fixa () Ar no sistema porta () Pneumatose: ____ () Líquido na cavidade () Pneumoperitônio () Outros: ____
Pontos - Achados do score: 1 - () Alteração da cor abdominal (palidez) 1 - () Dor/sensibilidade abdominal 1 - () Resíduo aumentado e/ou bilioso E distensão abdominal 1 - () Um dos achados: pneumoperitônio, alça fixa, ar sistema porta 2 - () Sangue nas fezes 3 - () Pneumatose		Grupo: ____ Total pontos: ____ Probabilidade de ECN: ____
Achados clínicos até o final: () Alteração cor abdominal: ____ () Dor a palpação: ____ () Distensão abdominal: ____ () Resíduo gástrico: ____ () Vômitos () Sangue nas fezes: () Macroscópico () Oculto () Outros: ____	Achados radiográficos descritos até o final: () Distensão gasosa () Alça fixa () Ar no sistema porta () Pneumatose: ____ () Líquido na cavidade () Pneumoperitônio () Outros: ____	Achados laboratoriais até 72h do dx: () Plaquetopenia () Acidose metabólica () Hipercalemia

Anexo 02: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos aspectos clínicos e radiológicos da enterocolite necrosante e sua correlação com o prognóstico da doença.

Pesquisador: João Cesar Lyra

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35430220.4.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Pediatria

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.217.981

Anexo 03: Protocolo para análise clínica e diagnóstico da ECN.

Para qualquer quadro clínico abdominal em que surgir a suspeita de ECN, preencher dados na tabela abaixo:

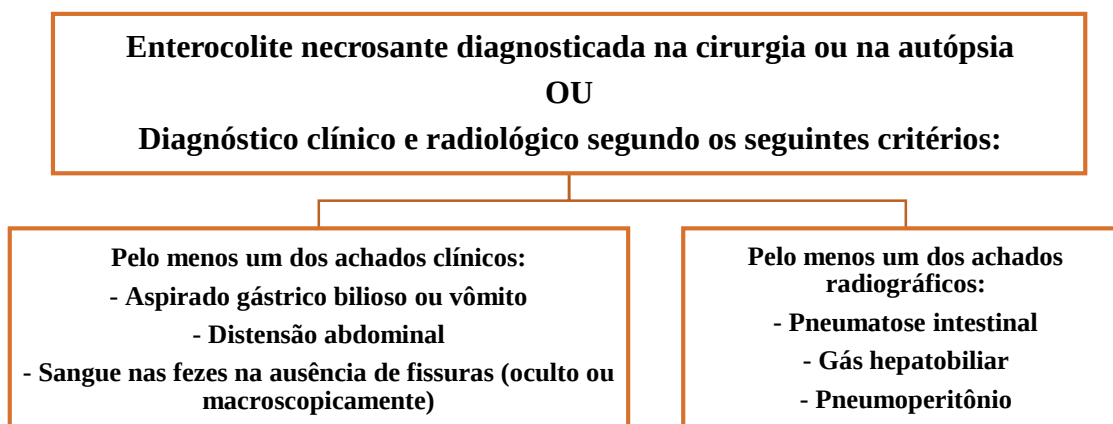
RG	IG	PN	Classificação Critérios de Bell		Preenche critérios VON?	Pontuação escore de Battersby e %	Confirmou diagnóstico ou mudou diagnóstico (especificar qual)?
			Inicial	Final			

RG	Usou antibiótico? Qual e quanto tempo?	Permaneceu em jejum? Quanto tempo?	Indicada cirurgia? Qual abordagem?	AP

Critérios de Bell modificados:

ESTADIO	SINAIS SISTÊMICOS	SINAIS INTESTINAIS	ACHADOS RADIOGRÁFICOS	TRATAMENTO
IA	Distermia, apneia, bradicardia, letargia	Resíduo gástrico, distensão abdominal, vômito, sangue oculto nas fezes	Normal ou distensão de alças	Jejum e antibiótico por 3 dias
IB	Igual IA	Sangue nas fezes	Igual IA	Igual IA
IIA	Igual IA	RHA diminuídos ou abolidos, pode ter dor a palpação abdominal	Pneumatose	Jejum e antibiótico por 7-10 dias
IIB	Acidose metabólica e plaquetopenia	RHA abolidos, dor a palpação, pode ter celulite de parede e massa em QID	Pode ter ar no sistema porta ou ascite	Jejum e antibiótico por 14 dias
IIIA	Acidose mista, instabilidade hemodinâmica e respiratória	Piora da dor à palpação e distensão, eritema parede abdominal	Ascite	Suporte clínico, paracentese, cirurgia se não houver melhora em 24-48h
IIIB	Igual IIIA	Igual IIIA	Pneumoperitônio	Cirurgia

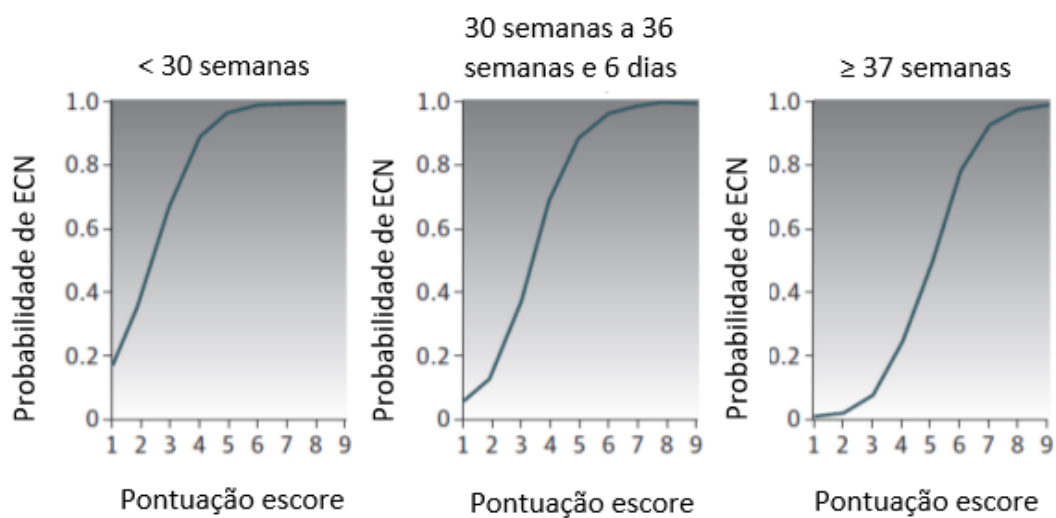
Critérios de enterocolite necrosante pela Rede Vermont-Oxford:



OBS: Peso de nascimento ≤ 1500 g e idade gestacional < 32 semanas e excluídos casos de perfuração intestinal focal.

Escore de Battersby:

ACHADOS	PONTUAÇÃO
Palidez abdominal	1
Dor a palpação abdominal	1
Resíduo gástrico aumentado e/ou bilioso associado a distensão abdominal	1
Pneumoperitônio e/ou alça fixa e/ou ar no sistema porta	1
Sangue nas fezes	2
Pneumatose	3
TOTAL	1-9



OBS: Primeiro é necessário calcular a pontuação, a seguir, de acordo com a idade gestacional, determina-se a probabilidade de ECN no gráfico correspondente.